



Komplike Retina Dekolmanlarının İnsan Amniyotik Membranı ile Tedavisi

Human Amniotic Membrane: A Seal for Complex Retinal Detachments

Ece Özdemir Zeydanlı¹, Şengül Özdek^{1,2}, Ebru Yalçın², Hüseyin Baran Özdemir²¹Ankara Retina Kliniği, Ankara, Türkiye²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Komplike retina dekolmanlarının (RD) cerrahi tedavisinde insan amniyotik membranı (iAM) transplantasyonunun etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Komplike RD nedeniyle iAM transplantasyonu ile vitrektomi cerrahisi geçiren hastalar retrospektif olarak incelendi. Cerrahi endikasyonlar arasında yüksek miyopik maküla deliği (MD) ile ilişkili RD (n=5), travmatik büyük maküla yırtıkları ile ilişkili RD (n=4), skatrisyel prematüre retinopatisi nedeniyle MD'leri ile ilişkili kombine traksiyonel RD (n=2), şiddetli retinit ilişkili kombine RD (n=1) ve Morning Glory sendromu ilişkili RD (n=1) yer aldı. Cerrahi işlemler, anatomik ve fonksiyonel sonuçlar, komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 7 (aralık, 0-65) yıl olan 13 hastanın 13 gözü dahil edildi. Takip süresi 15 (aralık, 6-30) aydı. Son kontrolde tüm gözlerde MD kapalı idi. MD olguların %75'inde tek cerrahi ile kapanırken, %25'inde iAM kontraksiyonu/dislokasyonu nedeniyle ikinci cerrahiye gerektirdi. Olguların %92'sinde takip sürecinde silikon alınabildi ve retina yatışık kaldı. Ortalama minimum rezolüsyon açısının logaritması görme keskinliği $2,08 \pm 0,49$ 'dan $1,78 \pm 0,70$ 'e yükseldi ($p=0,07$). Optik koherens tomografide retina ile iyi entegrasyon gösteren iAM greftleri izlenmesine rağmen hiçbir olguda belirgin retinal katman farklılaşması gözlenmedi.

Sonuç: Amniyotik membran greftleri, geleneksel yöntemlerin yetersiz kaldığı dejeneratif miyopi, şiddetli travma, traksiyonel membranlar ve retinal kılcalma ile ilişkili komplike RD'lerinde, MD'lerinin ve posterior retinal yırtıkların anatomik kapanmasının sağlanmasında umut vadetmektedir. Buna karşın, iAM greftlerinin şiddetli retina patolojilerinde rejeneratif potansiyeli ve fonksiyonel kapasitesini netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnsan amniyotik membran, retina dekolmanı, maküla deliği, yüksek miyopi

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy of human amniotic membrane (hAM) transplantation for complex retinal detachments (RD).

Materials and Methods: A retrospective analysis of consecutive patients who underwent vitreoretinal surgery with hAM transplantation for complex RD was conducted. The indications included high myopic macular hole (MH)-associated RD (n=5), traumatic large macular tears (n=4), combined RD with MH due to cicatricial retinopathy of prematurity (n=2) and severe retinitis (n=1), and morning glory syndrome (n=1). Surgical procedures, anatomical and functional results, and complications were noted.

Results: Thirteen eyes of 13 patients with a median age of 7 years (range, 0-65 years) were included. The follow-up was 15 months (range, 6-30 months). All eyes achieved MH sealing. Sealing occurred after a single surgery in 75% of eyes, while 25% required a second surgery due to hAM contraction/dislocation. The retina was attached and silicone oil could be removed in 92% of eyes during follow-up. The mean logarithm of the minimum angle of resolution visual acuity increased from 2.08 ± 0.49 to 1.78 ± 0.70 ($p=0.07$). Optical coherence tomography showed good integration of the hAM grafts with the retina, albeit without discernible retinal layer differentiation in any case.

Conclusion: Amniotic membrane grafting appears to be promising for anatomical sealing of MHs and posterior retinal tears in complex RDs such as those associated with degenerative myopia, severe trauma, tractional membranes, and retinal shortening, where conventional surgical techniques are likely to fail. Further research is needed to clarify the regenerative potential and functional capacity of hAM grafts in severe retinal pathologies.

Keywords: Human amniotic membrane, retinal detachment, macular hole, high myopia

Cite this article as: Özdemir Zeydanlı E, Özdek Ş, Yalçın E, Özdemir HB. Human Amniotic Membrane: A Seal for Complex Retinal Detachments. *Turk J Ophthalmol.* 2024;54:268-274

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şengül Özdek, Ankara Retina Kliniği; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: sengulozdek@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-7494-410
Geliş Tarihi/Received: 11.06.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 23.07.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.56424

©Telif Hakkı 2024 Türk Oftalmoloji Derneği / Türk Oftalmoloji Dergisi. Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) lisansı altında lisanslanmıştır.

Giriş

İnsan amniyotik membranı (iAM) oküler yüzey patolojilerinin tedavisinde onlarca yıldır başarıyla kullanılmaktadır.¹ Mükemmel anti-enflamatuvar, anti-fibrotik ve anti-anjiyojenik özellikleri ve düşük immünojenitesi ile iAM, hasarlı dokular için optimal bir biyolojik destekler ve yeniden hücreleşmeyi teşvik eder.^{2,3}

Ön segmentte olduğu gibi, *in vitro* çalışmalar iAM'ın retina pigment epiteli (RPE) restorasyonu için canlı bir destek matriks olabileceğini göstermiştir.^{4,5} İnsan RPE hücrelerinin iAM tabakası üzerinde çoğalabileceğini, epitel hücrelerinin



sıkı organize tek katmanlı bir yapı oluşturduğunu ve retinal homeostazı korumak için büyüme faktörleri salgıladığını gösteren kanıtlar mevcuttur.^{4,5}

Yakın zamanda, Rizzo ve ark.⁶ liderliğindeki araştırma ekipleri, refrakter maküla deliği (MD),^{7,8} MD ile ilişkili retina dekolmanı (RD),⁹ posterior retina yırtığı,^{10,11} ve yaşa bağlı maküla neovaskülarizasyonu¹² gibi farklı retina patolojilerinde *in vivo* iAM uygulamaları ile başarılı sonuçlar alındığını bildirmiştir. Bu olgularda MD'nin yüksek oranda kapanması ve iAM nakli ile retinanın yatışmasının yanı sıra, sonuçlar retina rejenerasyonu açısından da çok umut verici bulunmuştur. Amniyotik membran retinaya iyi entegre olur ve bu da herhangi bir immünolojik reaksiyona neden olmadan dış retina katmanlarının kısmi restorasyonunu sağlar.^{6,9,10,12}

Mevcut bilgiler, vitreoretinal cerrahide iAM kullanımının kesinlikle büyük potansiyele sahip olduğunu, ancak hakkında daha fazla araştırma yapılması gereken yeni ve inovatif bir teknik olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada erişkin ve pediatrik gözlerde kompleks vitreoretinal patolojilerde iAM naklinin uygulanabilirliği ve etkinliği ile ilgili deneyimlerimizi sunuyoruz.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında çeşitli patolojilere bağlı kompleks RD'lerin tedavisinde iAM transplantasyonu ile vitreoretinal cerrahi yapılan ardışık hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (protokol no: E.711694, tarih: 27.07.2023) ve çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu.

Amniyotik Membranların Hazırlanması

iAM greftleri, elektif sezaryen doğumundan kısa bir süre sonra elde edilen insan plasentasından steril koşullar altında hazırlandı. İnsan immün yetmezlik virüsü, hepatit B ve C virüsleri ve sifiliz gibi bulaşıcı enfeksiyon riskini dışlamak için donörler serolojik olarak tarandı. Placenta önce steril salin solüsyonu ile kan pıhtılarından arındırıldı. Daha sonra amniyon zarı koryonun geri kalanından ayrıldı ve 100 U/mL benzil penisilin, 200 µg/mL siprofloksasin ve 2,5 µg/mL amfoterisin B içeren steril salin solüsyonu ile yıkandı.^{13,14} Amniyotik membran, bu salin-antibiyotik solüsyonunda 24 saat inkübe edildikten sonra, steril bir oftalmik örtü üzerinde düzleştirildi, daha sonra parçalara ayrıldı (genellikle 3x4 cm) ve daha sonra kullanılmak üzere 1:1 gliserin ve Dulbecco modifiye edilmiş Eagle kültür ortamı içeren plaklarda -80 °C'de saklandı.

Cerrahi İşlemler

Tüm cerrahi işlemler aynı deneyimli vitreoretinal cerrah (Ş.Ö.) tarafından yapıldı. Hastalara lens ameliyatı yapılsın yapılmıyın standart 3 portlu, 23 gauge (G) pars plana/plikata veya limbal vitrektomi yapıldı. Gerekli olduğunda membran/iç limitan membran (İLM) soyulması, retinotomi veya retinektomi ile birlikte yeteri kadar vitreus tabanı tıraşlanarak tam vitrektomi yapıldı.

iAM greftin boyutları vitreus boşluğuna yerleştirilmeden önce vitreoretinal makasla ayarlandı. Greftin boyutuna bağlı

olarak, 23-G valfli trokardan veya trokarlardan biri geçici olarak çıkarıldıktan sonra doğrudan sklerotomi yoluyla vitreus boşluğuna sokuldu. Vitreus boşluğuna girdikten sonra, iAM grefti sıvı veya perflorokarbon sıvısı altında nazik bir şekilde manipüle edildi, MD veya retina yırtığından subretinal boşluğa nakledildi ve greft kenarları mümkün olduğunca hasarlı alanın kenarlarının altında olacak şekilde ve koryon tarafı RPE'ye bakar pozisyonda yerleştirildi. Greftin oryantasyonu, Caporossi ve ark.⁹ tarafından tarif edildiği gibi, esas olarak bir retina forsepsi ile dokunun yapışkanlığının tanımlanmasıyla belirlendi.

Üç olguda iAM grefti retina üzerine yerleştirildi. Birincisi, PVR/RD'nin tedavisi için MD üzerine büyük bir iAM grefti yerleştirilen skatrisyel prematürite retinopatisi (ROP) olgusuydu. İkincisi, anormal disk çukuru için perflorokarbon sıvı altında kolobomatöz diske iAM grefti yerleştirilen bir Morning Glory sendromu olgusuydu. Son olguda primer cerrahi sırasında yerleştirilen iAM grefti kontrakte olmuş ve biri subretinal boşlukta diğeri epimaküler pozisyonda olmak üzere sandviç tipte iki yeni greft yerleştirilmiştir.

Greftler uygun şekilde yerleştirildikten sonra sıvı-hava değişimi ve ardından silikon yağı enjeksiyonu yapıldı. Tüm hastalara 5 gün boyunca yüzüstü pozisyonda kalmaları talimatı verildi.

Veri Toplama

Her olgu için demografik özellikler, klinik özellikler, iAM kullanım endikasyonu, uygulanan cerrahi işlemler, komplikasyonlar, ameliyat öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), anatomik sonuçlar ve takip süresinden oluşan veriler toplandı.

RD'de optik koherens tomografi (OKT) ile raster taramaların elde edilmesinin zorluğu nedeniyle ve RPE üzerinde MD'nin yerleşimi sıklıkla görülemediği için, retinanın yatışması sağlandıktan sonra yaklaşık ortalama çapı, optik disk çapı (DC) cinsinden tahmin edilerek intraoperatif olarak MD boyutu belirlendi. Postoperatif iAM greft görünümü ve retina katmanlarının mikroyapısal rejenerasyonu mümkünse spektral domain-OKT ile değerlendirildi. Aksiyel uzunluk optik biyometri (IOL Master 500; Carl Zeiss Meditec, Almanya) veya kontakt ultrason biyometri (A-tarama) kullanılarak ölçüldü.

EİDGK, hasta yaşına uygun Snellen eşdeğeri yöntemlerle değerlendirildi ve istatistiksel analizler için minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) değerlerine dönüştürüldü. Görme keskinliği testinin mümkün olmadığı bebeklerde veya küçük yaşta hastalarda, ışık uyarana yanıt ve bir fener ışığı veya nesneye fiksasyon ve takip etme yeteneği değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22,0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) programı ile yapıldı ve istatistiksel anlamlılık 2 kuyruklu p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak belirlendi. Kategorik veriler olgu sayısı ve yüzde olarak bildirilirken, normal dağılım gösteren sürekli veriler (Shapiro-Wilk testi ile test edildi) ortalama ve standart deviasyon ve normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve aralık olarak bildirildi. Bazı değişkenlerin normal dağılım göstermemesi ve

nispeten küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sürekli verilerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 13 hastanın 13 gözü (9 erkek, 4 kız/kadın) dahil edildi. Başvuru sırasındaki hastaların yaşları 3 ay ile 65 yıl arasında değişirken medyan yaş 7 yıldır. Bunlardan dokuzu (%69,2) 14 yaş ve altındaki pediatrik olgulardır. Ortalama izlem süresi $15 \pm 9,3$ ay (6-30 ay) idi.

iAM greft nakli için endikasyonlar şu şekildeydi: Beş gözde (%38,5) yüksek miyopik MD ile ilişkili RD (ortalama aksiyel uzunluk: $29,8 \pm 5,3$ mm; ortalama sferik eşdeğer: $-15,5 \pm 7,4$ diyoptri) vardı. Dört gözde (%23,5) travma ile ilişkili RD, periferik yırtık olan veya olmayan büyük maktüla yırtıkları ve proliferatif vitreoretinopati (PVR) mevcuttu. Bu olgular arasında bir sarsılmış bebek sendromu olgusu vardı. İki skatrisyel ROP ve biri sitomegalovirüs retinitini olan üç gözde (%17,6) posterior retina yırtığı olan veya olmayan MD ile ilişkili kombine traksiyonel ve yırtıklı RD mevcuttu. Bir gözde (%5,9) MD veya retina yırtığı olmaksızın Morning Glory sendromu ile ilişkili total büllöz RD vardı. iAM transplantasyonu sırasında olguların çoğunluğu (%84,6) fakikti (2 yetişkin ve 9 pediatrik olgu). Bu iki yetişkin hastaya kombine fakoemülsifikasyon ve vitrektomi ameliyatı yapılırken, iki pediatrik hasta hariç diğer hastalara lens koruyucu vitrektomi yapıldı. Bu hastalardan birinde sitomegalovirüs retinitini, diğerinde ise travmaya bağlı şiddetli PVR/RD vardı. Tüm olguların ayrıntılı özellikleri [Tablo 1](#)'de verilmiştir. Ayrıca iki olgu [Şekil 1](#) ve [2](#)'de gösterilmektedir.

Tahmini MD boyutu 0,5 ila 3 DÇ arasında değişmekteydi ve ortalama $1,5 \pm 0,9$ DÇ idi. Genel olarak, iAM nakli ile tüm olgularda, 9 gözde (%75) tek bir ameliyattan ve 3 gözde (%25) ikinci bir ameliyattan sonra MD'nin kapanması sağlandı. Üç gözde ani greft dislokasyonu (n=1) veya postoperatif erken dönemde greft kontraksiyonu (n=2) nedeniyle tekrar ameliyat yapılması gerektiği ([Şekil 2](#)). Bu gözlerdeki ortalama MD boyutu diğer gözlerden anlamlı düzeyde farklı değildi (p=0,37). Kontraksiyon gelişen greftlerin yerinde kaldığı ve hala RPE'ye yapışık olduğu gözlemlendi. Ancak, greftlerin hızlı büzülmesi sıvı sızıntısı için bir boşluk yarattı ve MD'nin yeniden açılması ve RD nüksü ile sonuçlandı. Kontraksiyon gelişen greftin MD yoluyla çıkarılması ve daha büyük greftlerin transplantasyonunu içeren ikinci cerrahi (olgu 5'te submaküler olarak ve olgu 3'te sandviç tipi şekilde) MD'nin başarılı bir şekilde yeniden kapatılmasını sağladı. On iki gözün retinası yatıştı ve son takipte 11 gözden (%91,7) silikon yağı çıkarılabildi. Retina üzerindeki de dahil olmak üzere iAM greftleri, silikon yağı çıkarıldıktan sonra yerinde kaldı. Persistan PVR/RD nedeniyle iAM grefti iyi yapışmış ve MD stabil olarak kapanmış olmasına rağmen bir gözde silikon yağı çıkarılamadı (olgu 6). Dört gözde posterior yırtık altına ve retinotomi alanına yerleştirilen iAM greftler stabil kaldı, bu alanlarda PVR gelişmedi ve lazer retinopeksi gerekmeden bu defektlerin başarılı bir şekilde kapanması sağlandı.

Morning Glory sendromu olan bir hastada (olgu 13), iAM transplantasyonu ile primer vitrektomi sonrası subretinal sıvı tamamen rezorbe olmuş ve retina 4 ay boyunca silikon yağı altında yatışık kaldı. Bununla birlikte, silikon yağı çıkarma ameliyatı sırasında greft hemen mobil hale geldi ve intraoperatif olarak RD tekrarladı. Sonuç olarak, subretinal sıvı bir kez daha 39-G kanül ile drene edildi, retina yatıştırıldı. Çok katmanlı bir iAM grefti yerleştirildi ve kolobomatöz disk çukuruna stabilize edildi. Silikon yağı ile tamponlandı. Hasta ameliyattan sonra 6 aydır takip edilmektedir ve RD nüksü veya silikon yağına bağlı komplikasyon gelişmemiştir.

Genel olarak, ameliyattan sonra 8 gözde (%61,5) görme düzeldi ve 5 gözde (%38,5) aynı kaldı. Ortalama preoperatif EİDGK, görmesi ölçülebilen 9 gözde (%69) $2,08 \pm 0,49$ logMAR (Snellen eşdeğeri 20/2400) idi ve son izlemede hafifçe artarak $1,78 \pm 0,70$ logMAR (Snellen eşdeğeri 20/1200) oldu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,07).

Sekiz hastanın (%61,5) OKT görüntüleri mevcuttu ve hepsinde iAM greftlerinin retina ile iyi entegre olmuştu. Retina tabakası farklılaşması hiçbir olguda görülmedi. Dört gözde (olgu 1, 6, 7, 8), retina tabakalarında katmanlaşma olmaksızın iAM grefti üzerinde ince ile orta kalınlıkta yeni bir doku tabakası gelişti. Kalan dört gözde (olgu 3, 10, 11, 12) hasarlı alanı tıkaç gibi tamamen dolduran iAM greftleri izlendi ve yeni retina dokusunda belirgin bir büyüme yoktu.

İzlem süresi boyunca hiçbir gözde enfeksiyon, enflamasyon veya ret belirti görülmedi.

Tartışma

Büyük ve persistan olan veya yüksek miyopi, posterior stafilyom veya RD ile ilişkili olan posterior yırtıklar ve MD'ler vitreoretinal cerrahlar için zorlu olgulardır. PVR veya skatrisyel ROP gibi ciddi retina kısalması veya traksiyonları olan olguların geleneksel tekniklerle yönetilmesi özellikle zordur ve sızıntıyı önleyecek yeni malzemelerinin kullanılması gerekir. Sızıntıyı önleyecek malzeme arayışında vitreoretinal cerrahlar, İLM veya lens kapsülü fragmanları,^{15,16,17} ve otolog nörosensoryel retina nakli gibi çeşitli seçenekleri araştırmışlardır.^{18,19,20} Ancak, bu yaklaşımların her birinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır ve bunların hiçbirini altın standart olmamıştır. Yakın zamanda, iAM, vitreoretinal cerrahların sızıntıyı önlemek için kullandıkları popüler bir araç haline gelmiştir.

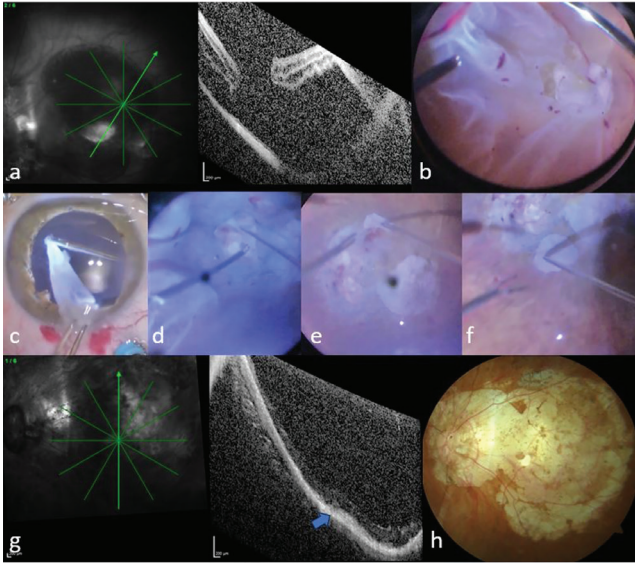
iAM, ilk olarak Rizzo ve ark.⁶ tarafından 2019 yılında kompleks MD'lerin tedavisi için kullanılmış ve daha sonra aynı ekip farklı klinik durumlarda iAM uygulanmasına öncülük etmiştir.^{7,8,9,10,11,12,21} Yazarlar ilk çalışmalarında, persistan MD veya RD'li 14 gözde görme keskinliğinde iyileşme ve retina katmanlarının iAM grefti üzerinde zamana bağlı rejenerasyonu ile %100 kapanma gerçekleştiğini bildirmişlerdir.⁶ Bu sonuçlardan cesaret alarak, retina defektlerini kapatmak için makul bir alternatifin bulunmadığı ve anatomik başarısızlık riskinin yüksek olduğu karmaşık vitreoretinal olgularda iAM transplantasyonu yapmaya başladık. Bu nedenle, bu çalışmada esas patoloji yüksek miyopik MD, travmatik MD ve posterior

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun preoperatif klinik özellikleri, postoperatif sonuçları ve komplikasyonları								
No/ cinsiyet	Yaş	Patoloji	Önceki müdahale	Preop EİDGK	Cerrahi ve tamponat	Komplikasyonlar	Klinik açıklamalar	Son EİDGK
1/K	65 yıl	Yüksek miyopik MD, RD	-	20/400	PPV, iAM (sub-MD), SY	-	SY çıkarılması (18 ay), MD kapandı, R yatışık	20/100
2/E	2 yıl	Yüksek miyopik MD, RD, PVR evre C1	-	LP	SB-PPV, iAM (sub-MD), SY	-	SO çıkarılması (15 ay), MD kapandı, R yatışık	D/T
3/E	4 yıl	Yüksek miyopik MD, RD, PVR evre C1	-	PS 1m	PPV, subretinal bant çıkarılması, iAM (sub-MD ve retinotomi bölgesinin altına), SY	iAM (sub-MD) kontraksiyonu, RD	Çift tabaka iAM ile tekrar PPV (4 ay), SY çıkarılması (3 ay), MD kapandı, R yatışık	PS 1m
4/K	2,5 yıl	Yüksek miyopik MD, RD	-	IA	SÇ, PPV, iAM (sub-MD), SY	-	SO çıkarılması (3 ay), MD kapandı, R yatışık	D/T
5/K	8 ay	Yüksek miyopik MD, RD	-	IA	SÇ, PPV, iAM (sub-MD), SY	iAM kontraksiyonu, subretinal SY, RD	Sub-MD iAM ile tekrar PPV, MD kapandı, SY çıkarılması (4 ay)	D/T
6/E	7 yıl	Travma, MD, posterior yırtık, periferik yırtık, RD, PVR evre C2	SÇ, PPV (x2), İLMS, SY	EH	PPV, iAM (sub-MD ve post yırtık altına)- SY	-	iAM stabil, MD kapandı, R SO altında yatışık; Persistan PVR nedeniyle SY çıkartılmadı	EH
7/E	40 yıl	Travma, MD, RD, PVR evre C2	PPV, retinektomi, SY	PS 1m	PPV, İLMS, retinotomi, iAM (sub-MD), SY	-	SY çıkarılması (3 ay), MD kapandı, R yatışık	20/250
8/K	52 yıl	Travma, yüksek miyopi, MD, post yırtıklar (x3), RD	-	IA	PPV, İLMS, iAM (sub-MD ve post yırtık altına), SY	-	SY çıkarılması (24 ay), MD kapandı, R yatışık	EH
9/K	3 ay	Travma (sarsılmış bebek), persistan MD, RD	PPV, İLMS, SY	Yok	PPV, iAM (sub-MD), SY	-	SY çıkarılması (3 ay), MD kapandı, R yatışık	D/T
10/E	26 yıl	Skatrisyel ROP, MD, RD, PVR evre C1	SÇ, PPV, SY	20/400	PPV, İLMS, iAM (büyük epi-MD), SY	-	SY çıkarılması (3 ay), MD kapandı, R yatışık	20/400
11/E	14 yıl	Skatrisyel ROP, MD, RD, PVR evre C3	SÇ, PPV, İLMS, SY	PS 1m	PPV, Retinektomi, iAM (sub-MD), SY	iAM dislokasyonu, PVR-RD	Sub-MD iAM ile tekrar PPV, MD kapandı (27 ay), PVR-RD için 360° retinotomi ile tekrar PPV (24 ay), SY çıkarma (18 ay), R yatışık	20/400
12/E	13 yıl	CMV retinitisi, MD, Post yırtıkları, RD	SÇ, PPV, TRD için hava tamponadı	EH	PPV, iAM (sub-MD ve post yırtık altına), SY	-	iAM stabil kaldı ve MD kapandı, tekrar PPV, kanama ve tekrarlayan retinit için SY, TRD (1 ay), SY çıkarılması (3 ay), R kısmen yatışık	EH
13/E	5 yıl	Morning glory anomalisi, total RD	-	IA	PPV, internal drenaj, iAM (kolobomatöz disk çukuru), SY	Sy çıkarılması srasında iAM mobilizasyonu	HAM mobilizasyonu ve ani RD nedeniyle SY çıkarılmadı; iAM stabil kaldı, R SY altında yatışık (6 ay)	IA

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, PS: Parmak sayma, CMV: Sitomegalovirüs, K: Kadın, E: Erkek, D/T: Düzelt/takip et, iAM: İnsan amniyotik membranı, EH: El hareketleri, İLMS: İç limitan membran soyulması, IA: Işık algısı, E: Erkek, MD: Maküla deliği, NA: Uygulanamaz, No: Hasta numarası, Post: Posterior, PPV: Pars plana vitrektomi, Preop: Preoperatif, PVR: Proliferatif vitreoretinopati, R: Retina, RD: Retina dekolmanı, ROP: Prematüre retinopatisi, SÇ: Skleral çökertme, SY: Silikon yağı, TRD: Traksiyonel retina dekolmanı

yırtık, traksiyonel membran ve şiddetli PVR ile ilişkili komplike RD idi. Özellikle, çalışma grubunun yarısı daha önce ameliyat olmuş ve uygun miktarda İLM soyulmuştu. Bu nedenle İLM flep tekniklerinin kullanılması uygun değildi. Primer onarım yapılan

hastalardan biri çok sayıda büyük maküla yırtığı olan ciddi bir travma olgusuydu ve sadece İLM soyulmasının defektleri kapatmak ve retinanın yatışmasını sağlamak için yeterli değildi. Geri kalan olgularda yüksek miyopi vardı ve İLM'nin mümkün

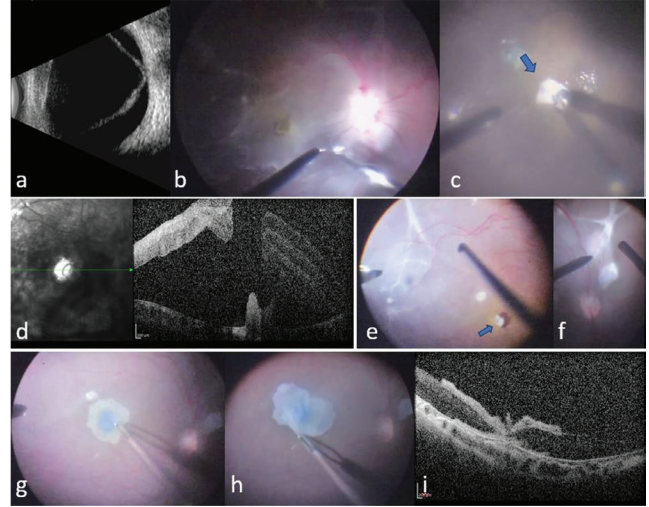


Şekil 1. Olgu 8. Elli iki yaşında dejeneratif miyopisi (aksiyel uzunluk: 35 mm) olan kadın hasta, psikoz ve kendi kendini kesme atağı sonrası sol gözde maküla deliğine bağlı arka kutup retina dekolmanı ile başvurdu (a) ve tablo birkaç gün içinde çok sayıda posterior yırtık ile total regmatojen retina dekolmanına ilerledi (b). Hasta daha önce sağ gözünü benzer bir travma sonucu kaybetmişti. Fakoemülsifikasyonu takiben ön kamaradan (c) büyük bir amniyotik membran parçası sokuldu ve büyük maküla yırtığının (d) altına yerleştirildi. Daha sonra kalan posterior yırtıkların altına iki küçük parça yerleştirildi (e, f). Ameliyatta temporal periferik retina yırtığı ve 360° periferik bölgeye endolazer uygulanması ve silikon yağı tamponadı yapıldı. Silikon yağı çıkarıldıktan iki yıl sonra retina yatışık kaldı ve hastada ambulator görme elde edildi. Optik koherens tomografi görüntüsü, ince retina (g) ile kaplanmış amniyotik membran greftini (ok) göstermektedir. Tüm retinada, katmanlar arasında gözle görülür bir ayrım olmaksızın ileri atrofi izlendi. Amniyotik membran greftleri, belirgin posterior stafilmom ve koryoretinal atrofi gösteren fundus görüntüsünde ayırt edilememiştir (h)

olduğunca soyulmaya çalışılsa da zayıf boyanma ve iyatrojenik retina yırtığı riskinin yüksek olması nedeniyle İLM flepleri oluşturmak zordu. Ayrıca, hastaların yarısından fazlasının pediatrik olgular olduğu ve lens koruyucu cerrahi tercih edildiği göz önüne alındığında, lens kapsülü materyallerinin kullanımı mümkün değildi. Özellikle periferik retinotomi yapılan olgularda otolog retina transplantasyonu bir alternatif olabilirdi. Ancak, teknik olarak daha zor ve nüks PVR/RD riski daha yüksek olmasının yanı sıra, olgularımızda periferik retinada yaygın fibrosis veya geçirilmiş retinektomiler nedeniyle yeterli miktarda canlı doku elde etmek genellikle zordu.

Çalışmamızdaki olgular kompleks olmasına rağmen, iAM greftlerinin kullanılması ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Nihai MD kapanma oranı %100 idi ve bu sonuç bir veya iki ameliyat ile elde edildi. Ayrıca, iAM greftleri retina yırtıkları/retinotomi bölgelerini lazer retinopeksi gerekmeden başarıyla kapattı ve bu alanlarda PVR gelişimi gözlenmedi.

Genel başarı, kompleks MD'lerde iAM nakli sonrası %76,5 ile %100 arasında değişen kapanma oranları bildiren önceki çalışmalarla uyumluyken,^{6,7,9,22,23,24,25} hasta kohortumuzda greftle ilişkili komplikasyonlar nedeniyle tekrar cerrahiye ihtiyaç duyulmuştur. Caporossi ve ark.⁷ ve Huang ve ark.²³ tarafından yapılan önceki çalışmalarda, greft dislokasyonu/kontraksiyonu



Şekil 2. Olgu 3. Knobloch sendromu tanısı alan 4 yaşında erkek hasta, yüksek miyopik maküla deliği (MD) ile ilişkili retina dekolmanı (RD) ile başvurdu. Cerrahi sırasında biri MD altına, diğeri subretinal bantların çıkarılması için oluşturulan inferonazal retinotomi alanının altına yerleştirilen iki amniyotik membran grefti kullanıldı. Postoperatif 2. haftada greft kontrakte oldu, bu da MD'nin yeniden açılmasına ve ardından RD'ye neden oldu. Greftin yerinde kaldığı, hala RPE'ye yapışık olduğu gözlemlendi (d, e). Retinotomi alanı altına yerleştirilen greft stabil kaldı ve o alanı iyi bir şekilde kapatıyordu (f). İkinci ameliyatta, biri subretinal alana (g) ve diğeri doğrudan retinanın üstüne (h) olacak şekilde iki büyük amniyon grefti sandviç benzeri bir şekilde yerleştirildi. İşlemi takiben silikon yağı ile tamponadı yapıldı. Silikon yağı çıkarıldıktan sonra 3 aylık takip süresi boyunca retina yatışık kaldı (i)

geliştiği ve bunun sonucunda MD'lerin tekrarladığı bildirilmiştir. Caporossi ve ark.⁷ başarısızlığın olası nedeninin, epitel tabakası RPE'ye bakacak şekilde yanlış greft oryantasyonu olabileceğini öne sürerken, Huang ve ark.²³ olası nedenin delik boyutunun büyük olması olduğunu belirtmiştir. Stabil ve stabil olmayan greftler arasında MD boyutlarında anlamlı bir fark gözlemlenmemiş olsak da, bu gözlerdeki greftlerin yeterince büyük olmaması ve beklenmedik şekilde hızlı küçülmesi iki olguda MD'nin yeniden açılmasına neden olmuş olabilir. Greft dislokasyonu ile ilgili olarak, greft boyutunun suboptimal olmasına ek olarak, yanlış greft oryantasyonu ve kötü postoperatif pozisyonlama buna katkıda bulunmuş olabilir. Greft oryantasyonunun belirlenmesi özellikle iAM greftlerinde zordur. Burada forsepslere yapışan koryon tabakasını gözlemlmek veya yüksek büyütme kullanarak koryon tabakasında bulunan villüslere görmek kullanılabilir bazı ipuçlarıdır. Bununla birlikte, bu ipuçları vitreus boşluğunda her zaman cerraha yardımcı olmaz. Greftin oryantasyonu yanlış olduğunda, adezyon zayıf olabilir, dislokasyon ve muhtemelen kısa sürede kontraksiyon riski artabilir, bu da cerrahi başarıyı olumsuz etkileyebilir. Bu üç olgu dışında, cerrahi sırasında silikon yağı çıkarılır çıkarılmaz, greftin yeniden konumlandırılması ve silikon yağının tekrar enjekte edilmesi gereken Morning Glory sendromu olgusunda da iAM instabilitesi izlendi. Caporossi ve ark.²⁶, literatürdeki tek benzer olguyu bildirmiştir. Bu olguda gaz ve silikon yağı tamponadı yapılan iki ameliyat başarısız olmuş ve üçüncü bir ameliyat yapılarak daha büyük bir amniyotik greft ve

silikon yağı tamponadı yapılmıştır. Yazarlar silikon yağı altında retinanın tutunduğunu bildirmelerine rağmen, sadece 3 aylık takip verilerini sunmuşlar ve silikon yağını çıkarmamışlardır. Bu olgular, iAM greftinin tek başına kısa vadede bu kadar büyük optik sinir defektlerinin neden olduğu sıvı sızıntısına kalıcı bir çözüm sağlayamayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, silikon yağının çıkarılmasına izin verecek yeterli stabilizasyonu sağlamadaki etkinliğini değerlendirmek için uzun süreli takip gereklidir.

Maküla defektlerinin iAM grefti ile başarılı bir şekilde kapatılmasının ardından görme keskinliğinde anlamlı iyileşme olduğunu bildiren birkaç çalışmanın aksine,^{6,9,10,22,23,24,25} çalışmamızın fonksiyonel sonuçları başarılı anatomik sonuçlarla uyumlu değildi. Spesifik olarak, görme keskinliğindeki artış sadece ılımlıydı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç çalışmamıza dahil edilen olguların çoğunun infantil yüksek miyopi, ROP, ciddi retinit ve birden çok başarısız cerrahi öyküsü olan travmatik olgular gibi sınırlı fonksiyonel retina rezervine sahip olmasına bağlanabilir. Ayrıca, görme keskinliğinin doğru bir şekilde ölçülmesi, az görmesi olan pediatrik olgularda genellikle zordu ve ambliyopi de genel olarak kötü fonksiyonel sonuçlara katkıda bulunabilecek sınırlayıcı bir faktördü. Bununla birlikte, altta yatan patolojilerin karmaşık doğası göz önüne alındığında, bu olgularda anatomik başarı elde etmek birincil hedefti.

iAM'nin retina rejenerasyonunu teşvik etme potansiyeli, heyecan verici olsa da, tartışmalıdır. Rizzo ve ark.⁶ ve Caporossi ve ark.⁸ tarafından yapılan ilk çalışmalar doku büyümesi ve retina katmanlarının iAM grefti üzerinde farklılaşması gibi umut verici sonuçlar gösterirken, son çalışmalarda bu bulgular tekrarlanamamıştır. Ventre ve ark.²⁷, Huang ve ark.²³ ve Yadav ve ark.²⁸ 1 ila 13 ay arasında değişen izlemiden sonra dış tabakaların düzensiz kaldığını bildirmişlerdir. İzlem süresi 6 ila 30 ay arasında değişen çalışmamızda, iAM üzerinde tanımlanabilir katmanlar olmadan ince bir yeni doku büyümesi gözlemledik veya hiç büyüme görmedik. Önceki çalışmalara bakıldığında greftin zamanla erimedığı görüldüğünden, subretinal boşluğa eksojen bir dokunun kalıcı olarak yerleştirilmesiyle ilgili endişeler de dile getirilmiştir.^{23,25} Bu konuyu ele almak için Garcin ve ark.²², manipülasyonlar sırasında RPE ve nöroretinaya zarar vermemek ve fotoreseptör tabakasının iyileşmesini desteklemek için iAM greftlerinin koryon vitreosa bakacak şekilde epiretinal olarak yerleştirilmesini önermiştir. Bununla birlikte, MD başarılı şekilde kapansa da, 1. yılda çoğunlukla persistan dış limitan membran ve elipsoid bölge defektleri olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, hastaların başlangıç özelliklerinin heterojen olmasından kaynaklanabilir ve bazı olgular diğerlerinden daha sınırlı rejenerasyon potansiyeline sahiptir. Kullanılan farklı iAM türleri ve boyutları ve manipülasyonlar sırasında canlı hücrelere gelebilecek olası hasarlar da farklı sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız örneklem büyüklüğünün küçük olması, retrospektif tasarım ve altta yatan patolojilerin heterojenliği

nedeniyle kısıtlıydı. Ayrıca, pediatrik hastalarda görme keskinliği ölçümleri ve OKT görüntülemenin suboptimal olması, sonuçların retina rejenerasyonu ve fonksiyonel iyileşme açısından yorumlanmasını etkilemiş olabilir.

Sonuç

Bu çalışma, skatrisyel ROP ile ilişkili kompleks RD, infantil yüksek miyopi, sarsılmış bebek sendromu ve Morning Glory sendromu gibi özel pediatrik hastalıklarda en büyük iAM greft kullanımı serisidir. iAM greftlerinin retina üzerindeki rejeneratif etkilerini aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç olsa da, hem yetişkin hem de pediatrik olgularda kompleks defektlerin anatomik olarak kapanmasını sağlamak için güvenli, uygun ve nispeten basit bir seçenek gibi görünmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (protokol no: E.711694, tarih: 27.07.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.Ö., Konsept: E.Ö.Z., Ş.Ö., Dizayn: E.Ö.Z., Ş.Ö., Veri Toplama veya İşleme: E.Ö.Z., E.Y., H.B.Ö., Analiz veya Yorumlama: E.Ö.Z., E.Y., Ş.Ö., H.B.Ö., Literatür Arama: E.Ö.Z., Yazan: E.Ö.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. de Rotth A. Plastic Repair of Conjunctival Defects With Fetal Membranes. *Arch Ophthalmol.* 1940;23:522-525.
2. Niknejad H, Yazdanpanah G, Kakavand M. Extract of fetal membrane would inhibit thrombosis and hemolysis. *Med Hypotheses.* 2015;85:197-202.
3. Tseng SC, Espana EM, Kawakita T, Di Pascuale MA, Li W, He H, Liu TS, Cho TH, Gao YY, Yeh LK, Liu CY. How does amniotic membrane work? *Ocul Surf.* 2004;2:177-187.
4. Capeáns C, Piñeiro A, Pardo M, Sueiro-López C, Blanco MJ, Domínguez F, Sánchez-Salorio M. Amniotic membrane as support for human retinal pigment epithelium (RPE) cell growth. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:271-277.
5. Ohno-Matsui K, Ichinose S, Nakahama K, Yoshida T, Kojima A, Mochizuki M, Morita I. The effects of amniotic membrane on retinal pigment epithelial cell differentiation. *Mol Vis.* 2005;11:1-10.
6. Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, Finocchio L, Franco F, Barca F, Giansanti F. A Human Amniotic Membrane Plug to Promote Retinal Breaks Repair and Recurrent Macular Hole Closure. *Retina.* 2019;39 Suppl 1:S95-S103.
7. Caporossi T, Pacini B, De Angelis L, Barca F, Peiretti E, Rizzo S. Human amniotic membrane to close recurrent, high myopic macular holes in pathologic myopia with axial length of ≥ 30 mm. *Retina.* 2020;40:1946-1954.
8. Caporossi T, Pacini B, Bacherini D, Barca F, Faraldi F, Rizzo S. Human amniotic membrane plug to promote failed macular hole closure. *Sci Rep.* 2020;10:18264.
9. Caporossi T, De Angelis L, Pacini B, Tartaro R, Finocchio L, Barca F, Rizzo S. A human amniotic membrane plug to manage high myopic macular hole associated with retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:e252-e256.

10. Caporossi T, Tartaro R, De Angelis L, Pacini B, Rizzo S. A human amniotic membrane plug to repair retinal detachment associated with large macular tear. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:821-823.
11. Caporossi T, De Angelis L, Pacini B, Rizzo S. Amniotic membrane for retinal detachment due to paravascular retinal breaks over patchy chorioretinal atrophy in pathologic myopia. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30:392-395.
12. Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, Finocchio L, Pacini B, Bacherini D, Virgili G. Human Amniotic Membrane Plug to Restore Age-Related Macular Degeneration Photoreceptor Damage. *Ophthalmol Retina.* 2020;4:996-1007.
13. Gholipourmalekabadi M, Farhadhosseinabadi B, Faraji M, Nourani MR. How preparation and preservation procedures affect the properties of amniotic membrane? How safe are the procedures? *Burns.* 2020;46:1254-1271.
14. Madhavan HN, Priya K, Malathi J, Joseph PR. Preparation of amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Indian J Ophthalmol.* 2002;50:227-231.
15. Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, Hosogi M, Shirakata Y, Okanouchi T. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:861-869.
16. Peng J, Chen C, Jin H, Zhang H, Zhao P. Autologous lens capsular flap transplantation combined with autologous blood application in the management of refractory macular hole. *Retina.* 2018;38:2177-2183.
17. Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina.* 2016;36:163-170.
18. Grewal DS, Charles S, Parolini B, Kadonosono K, Mahmoud TH. Autologous Retinal Transplant for Refractory Macular Holes: Multicenter International Collaborative Study Group. *Ophthalmology.* 2019;126:1399-1408.
19. Ding C, Li S, Zeng J. Autologous Neurosensory Retinal Transplantation for Unclosed and Large Macular Holes. *Ophthalmic Res.* 2019;61:88-93.
20. Chang YC, Liu PK, Kao TE, Chen KJ, Chen YH, Chiu WJ, Wu KY, Wu WC. Management of refractory large macular hole with autologous neurosensory retinal free flap transplantation. *Retina.* 2020;40:2134-2139.
21. Caporossi T, Molle A, Carlà MM, Picardi SM, Gambini G, Scampoli A, Governatori L, Bernardinelli P, Rizzo S. Applications of Human Amniotic Membrane Patching Assisted Vitrectomy in the Management of Postoperative PVR in Complex Retinal Detachments. *J Clin Med.* 2023;12:1137.
22. Garcin T, Gain P, Thuret G. Epiretinal large disc of blue-stained lyophilized amniotic membrane to treat complex macular holes: a 1-year follow-up. *Acta Ophthalmol.* 2022;100:e598-e608.
23. Huang YH, Tsai DC, Wang LC, Chen SJ. Comparison between Cryopreserved and Dehydrated Human Amniotic Membrane Graft in Treating Challenging Cases with Macular Hole and Macular Hole Retinal Detachment. *J Ophthalmol.* 2020;2020:9157518.
24. Moharram HM, Moustafa MT, Mortada HA, Abdelkader MF. Use of Epimacular Amniotic Membrane Graft in Cases of Recurrent Retinal Detachment Due to Failure of Myopic Macular Hole Closure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2020;51:101-108.
25. Abouhusein MA, Elbaha SM, Aboushousha M. Human Amniotic Membrane Plug for Macular Holes Coexisting with Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:2411-2416.
26. Caporossi T, Ferrara S, Savastano A, Gambini G, De Vico U, Savastano MC, Rizzo S. Management of retinal detachment associated with morning glory syndrome using the human amniotic membrane. *Retin Cases Brief Rep.* 2024;18:18-23.
27. Ventre L, Marolo P, Reibaldi M. A Human Amniotic Membrane Plug to Treat Persistent Macular Hole. *Case Rep Ophthalmol.* 2020;11:442-447.
28. Yadav NK, Venkatesh R, Thomas S, Pereira A, Shetty KB. Novel Method of Plugging the Hole: Anatomical and Functional Outcomes of Human Amniotic Membrane-Assisted Macular Hole Surgery. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32:361-367.