

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SOKET REKONSTRÜKSİYONUNDA AMNİYOTİK
MEMBRAN VE ORAL MUKOZAL MEMBRAN
TRANSPLANTASYONU**

Dr. Bengi Ece KURTUL

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2008**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SOKET REKONSTRÜKSİYONUNDA AMNİYOTİK
MEMBRAN VE ORAL MUKOZAL MEMBRAN
TRANSPLANTASYONU**

Dr. Bengi Ece KURTUL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Uğur ERDENER

ANKARA

2008

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalıőmanın gerçekleőmesinde katkılarından dolayı, aőađıda adı geçen kiőilere içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Uğur Erdener, Prof. Dr. Murat İrkeç, Prof. Dr. Mehmet Orhan, Öğr. Gör. Dr. Mehmet Cem Mocan tez çalıőmasının gerçekleőmesi için gerekli ortamı sađlamıőlardır.

Sayın. Doç. Dr. Pınar Fırat Arıkan, çalıőmanın sitolojik açıdan değerlendirilmesini yönlendirmiőtir.

Sayın Prof. Dr. Gülően Hasçelik, çalıőmanın biyokimyasal açıdan planlanması için gerekli ortamı sađlamıőtır.

ÖZET

Kurtul, B E., Soket rekonstrüksiyonunda amniyotik membran ve oral mukozal membran transplantasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Tezi. Ankara, 2008. Soket kontraktürü, orbital dokuların kısalması, fornikslerin skar ve granülasyon dokusu ile kaybı sonucu oluşmaktadır. Çalışmaya; soket kontraktürü nedeniyle oküler protez kullanamayan ve bu nedenle amniyotik membran transplantasyonu (AMT) ya da oral mukozal membran transplantasyonu (OMMT) planlanan 12 olgu ve sağlıklı soket yapısı olan 13 kontrol olgusu dahil edildi. Her olgunun protez takma endikasyonu ve süresi, protez düşürme sıklığı, orbitaya uygulanmış radyoterapi öyküsü ve önceki soket cerrahileri sorgulandı. Olguların preoperatif dönemde, postoperatif 6. ve 12. haftalarda, alt forniks derinliği, inflamasyon derecesi, soket kontraktürü evresi, soket hacmi ve protez hareketi değerlendirildi. Alt forniks konjonktivasından alınan impresyon sitolojisi örnekleri Nelson evrelemesine göre incelendi. Göz yaşı *transforming growth factor beta1* (TGFB1) düzeyi, *enzyme linked immuno sorbent assay* (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi. Olguların ortalama yaşları 44.1 ± 17.7 yıl (14-74 yıl) idi. OMMT grubu içinde, klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri açısından preoperatif ve postoperatif değerlerde istatistiksel fark saptanmazken, AMT grubu içinde aynı parametreler arasında belirgin fark saptandı ($p < 0.05$). Ancak AMT ve OMMT gruplarının değerleri ile, kontrol grubu değerleri arasında aynı zaman dilimlerinde anlamlı fark saptanmadı. Gözyaşı TGFB1 düzeyi, preoperatif dönemde hem AMT grubunda, hem de OMMT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ayrıca her iki çalışma grubunda postoperatif gözyaşı TGFB1 düzeylerinde azalma izlendi. AMT grubunda ve OMMT grubunda cerrahi müdahaleye rağmen birer olguya protez takılmadı. Her iki çalışma grubunda da cerrahi işleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Soket daralmasının tedavisinde; AMT, OMMT'ye alternatif bir yöntemdir. Mükerrer cerrahiler, radyoterapi ve kimyasal yanıklar, cerrahi başarıyı olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Soket rekonstrüksiyonu, amniyotik membran, oral mukozal membran, gözyaşı, TGFB1

ABSTRACT

Kurtul, B E., Amniotic membrane and oral mucosal membrane transplantation in socket reconstruction, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Ophthalmology, Ankara 2008. Socket contracture is characterized by orbital tissue shortening, loss of fornices with scar formation and the presence of granulation tissue. In this study, twelve patients who could not use ocular prosthesis because of socket contracture underwent either amniotic membrane transplantation (AMT) or oral mucosal membrane transplantation (OMMT). Thirteen control patients who used ocular prosthesis and who had healthy sockets were also included. The data for the primary indication and the duration of prosthesis use, frequency of prosthesis dislocation, history of orbital radiotherapy and previous socket surgeries were collected. The inferior fornix deepness, the degree of inflammation, the extent of socket contracture, socket volume and prosthetic motility of patients were evaluated in the preoperative period and at the end of 6. and 12. weeks postoperatively. Impression cytology samples of the inferior conjunctival fornix were evaluated according to Nelson grading scheme. Tear *transforming growth factor β 1* (TGF β 1) levels were evaluated with *enzyme linked immuno sorbent assay* (ELISA) method. Mean patient age was 44.1 ± 17.7 years (range=14 -74 years). In OMMT group, no statistical differences were found between clinical parameters and impression cytology levels in the preoperative and the postoperative period. However, these parameters were significantly different ($p < 0.05$) in the AMT group when measured in the preoperative and postoperative period. Preoperative TGF β 1 levels were higher in AMT and OMMT groups compared to the control group. In both the AMT and OMMT groups, decreased tear TGF β 1 levels were observed postoperatively. Despite surgical intervention, one patient in both study groups remained prosthesis intolerant. Surgery related complications was not observed. AMT may be an alternative method to OMMT in the management of socket shortening. Recurrent surgeries, history of radiotherapy and chemical burns appear to adversely affect the surgical outcomes.

Key Words: Socket reconstruction, amniotic membrane, oral mucosal membrane, tear, TGF β 1

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Soket Kontraktürü.....	3
2.1.i. Soket Kontraktürü Evresi.....	3
2.2. Oral Mukozal Membran Transplantasyonu (OMMT).....	4
2.3. Amniyotik Membran Transplantasyonu (AMT).....	4
2.4. <i>Transforming growth factor beta 1</i> (TGFβ1).....	8
2.5. İmpresyon Sitolojisi.....	9
2.5.i. İmpresyon Sitolojisi Nelson Evrelemesi.....	10
BİREYLER VE YÖNTEM.....	11
3.1. Klinik Değerlendirme.....	12
3.2. İmpresyon Sitolojisi Uygulaması.....	13
3.3. Gözyaşı TGFβ1 Düzeyi Tespiti.....	14
3.4. Cerrahi Yöntemlerin Uygulanması.....	15
3.5. İstatistik.....	18
3.6. Etik Kurul İzni.....	18
BULGULAR.....	19
4.1. Klinik parametreler ve impresyon sitolojisi bulguları.....	19
4.2. Gözyaşı TGFβ1 Düzeyi.....	30
4.3. Protez Başarısı.....	32
TARTIŞMA.....	35
SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMT	Amniyotik membran transplantasyonu
OMMT	Oral mukozal membran transplantasyonu
OMM	Oral mukozal membran
TGFB1	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
PAS	<i>Periodic acid-Schiff</i>
PAP	<i>Papanicolaou</i>
ESM	Ekstraselüler matriks
n/s	Nükleus / sitoplazma

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Amniyotik membranın katları	5
2.2. Koryondan ayrılan amniyotik membran	7
2.3. %50'lik gliserolde, nitrosellüloz kağıta yapıştırılmış amniyotik membran	7
2.4. –80 derecede dondurulmuş amniyotik membran	7
2.5. TGF-β'nın yara iyileşmesindeki rolü.....	9
3.1. Alt forniks derinliği ölçümü	13
3.2. Soket hacmi ölçümü.....	13
3.3. Evre 2 konjonktival inflamasyon	13
3.4. Milipor filtre	14
3.5. Alt forniksten impresyon sitolojisi alınması	14
3.6. Kapakların traksiyonu ve alt forniks insizyonu	16
3.7. OMM'nin alt dudak içinden alınması	16
3.8. OMM'nin soket yatağına suture edilmesi.....	16
3.9. Primer kapatılmış alt dudak donör sahası	17
3.10. OMMT'de uygulanan tarsorafı	17
3.11. Soket yatağına suture edilmiş amniyotik membran	17
4.1. Alt forniks derinliğinin gruplara göre zaman içi değişimi	23
4.2. Soket hacminin gruplara göre zaman içi değişimi	24
4.3. İmpresyon sitolojisinin gruplara göre zaman içi değişimi	26
4.4. Kontrol grubundaki bir olgunun impresyon sitolojisi örneği.....	26
4.5. AMT grubundaki bir olgunun preoperatif impresyon sitolojisi örneği.....	27
4.6. AMT grubundaki olgunun postoperatif 12. hafta impresyon sitolojisi örneği .	27
4.7. AMT grubundaki olgunun preoperatif impresyon sitolojisi örneği.....	28

4.8. OMMT grubundaki olgunun preoperatif impresyon sitolojisi örneği.....	28
4.9. Tüm evrelere ait hücrelerin görüldüğü impresyon sitolojisi örneği.....	29
4.10. TGFβ1 düzeyinin gruplara göre zaman içi değişimi	32
4.11. OMMT grubundaki bir olgunun preoperatif görünümü	33
4.12. Şekil 4.28'deki izlenen OMMT grubundaki olgunun postoperatif görünümü	33
4.13. AMT grubundaki bir olgunun preoperatif görünümü	34
4.14. Şekil 4.30'daki AMT grubundaki olgunun postoperatif görünümü	34

TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Olgu sayısının gruplara göre dağılımı	11
3.2. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yüzdeleri.....	11
3.3. Olgularda ortaya çıkan protez düşürme sıklıkları	12
4.1. Gruplara göre yaşların dağılımı.....	19
4.2. Gruplara göre protez takma süreleri.....	19
4.3. Gruplara göre ortalama soket evreleri	20
4.5. AMT grubunda izlem süresince alt forniks derinliği ve soket hacmi	20
4.6. OMMT grubunda izlem süresince alt forniks derinliği ve soket hacmi	21
4.7. AMT grubunda izlem süresince inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri.....	21
4.8. OMMT grubunda izlem süresince inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri.....	21
4.9. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif alt forniks derinliği ve soket hacimleri.....	22
4.10. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta alt forniks derinliği ve soket hacimleri	22
4.11. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta alt forniks derinliği ve soket hacimleri	23
4.12. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri	24
4.13. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri	25
4.14. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri	25
4.15. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif protez hareket kısıtlılığı	29
4.16. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta protez hareket kısıtlılığı.....	30
4.17. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta protez hareket kısıtlılığı.....	30

4.18.	AMT grubunda izlem boyunca TGF β 1 düzeyleri.....	30
4.19.	OMMT grubunda izlem boyunca TGF β 1 düzeyleri	31
4.20.	Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif TGF β 1 düzeyi.....	31
4.21.	Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta TGF β 1 düzeyi	31
4.22.	Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta TGF β 1 düzeyi	31
4.23.	Protez takma başarısı.....	32

GİRİŞ

Oküler protezler; enükleasyon, evisserasyon nedeni ile cerrahi anoftalmik veya konjenital anoftalmik soketlere, mikroftalmik veya fizik gözlerle orbitaya hacim kazandırmak ve kozmetik amaçlı olarak hastaya estetik bir görünüm sağlamak amacı ile kullanılırlar.

Oküler protez hastalarında, protez yapımında gelişen teknoloji ve ameliyat teknikleri sayesinde günümüzde mükemmel yakın kozmetik cevap elde edilebilmektedir. İdeal bir oküler protezin diğer göze eş görünümde olması, kapaklarda simetri sağlaması ve hareket edebilmesi gerekmektedir. Oküler protez kullanan hasta rahat olmalıdır. Günümüzde anoftalmik hastalarda bu sonuçlar daha kolay elde edilebilirken ve bu hastalar ideal bir protez kullanma şansına daha fazla sahip iken, protez kullanımı sırasında görülebilen çeşitli komplikasyonlar nedeni ile hem hasta, hem de hekim oldukça fazla sorunla karşı karşıya kalabilmektedir.

Bu komplikasyonların başında soket kontraktürü yer almaktadır. Uyumsuz protezlerde kronik konjonktivit, dev papiller konjonktivit, konjonktival kist, granülomlar da görülebilmektedir.

Anoftalmik orbitada, orbital dokuların bir kısmının ya da tümünün kısılması ve küçülmesi, fornikslerin skar ve granülasyon dokusu ile kaybı sonucu oluşmaktadır (1,2,3). Soket kontraktürü; travmayla oluşan fibrozis, implant migrasyonu, kronik enflamasyon ya da infeksiyon gibi çeşitli durumlara sekonder gelişebilmektedir. TGF β ana fibrojenik sitokinlerdendir (19). Kollajen ve ekstraselüler matriks (ESM) yapılanmasında önemli rolleri vardır (19). TGF β , yara iyileşmesi ve skar oluşumunda etkilidir. Çalışmamızda gözyaşında saptanan TGF β 1'in soket kontraktürüne etkisi araştırılmıştır.

Soket daralması sitopatolojisinde inflamatuvar hücreler, konjonktiva epitelinde metaplazi, goblet hücre yoğunluğunda azalma, nükleus / sitoplazma oranında azalma, keratinizasyon dikkati çekmektedir. Çalışmamızda bu amaçla hastaların alt fornikslerinden impresyon sitolojisi örnekleri alınmıştır.

Soket rekonstrüksiyonu için oral ya da nazal mukozal membranlar, amniyotik membran, AMT ve mitomisin C uygulaması, sert damak mukozal greftler, dermal-yağ greftler, cilt flepleri, nazal kartilaj ve kemik greftler kullanılmaktadır.

Soket rekonstrüksiyonunda amaç derin forniksler yaratmak, geniş konjonktival yüzey ve yeterli kapak fonksiyonu sağlamak, kontrakte doku, ya da skar dokusu oluşumuna engel olmaktır (4). Bununla birlikte implantın uygun lokalizasyonuna, yeterli implant motilitesine, hacim kaybı olmamasına dikkat edilmelidir.

Bu çalışma AMT ve OMMT'nun soket daralmasına etkisini araştırmak, impresyon sitolojisi örnekleri almak ve gözyaşında saptanan TGFβ1'nin soket kontraktüründeki rolünü incelemek amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. SOKET KONTRAKTÜRÜ

Kontrakte soket anoftalmik orbitada, orbital dokuların bir kısmının ya da tümünün kısılması ve küçülmesi, fornikslerin skar ve granülasyon dokusu ile kaybı sonucu oluşmaktadır (1,2,3). Soket kontraktürü; travmayla oluşan fibrozis, implant migrasyonu, kronik enflamasyon ya da infeksiyon gibi çeşitli durumlara sekonder gelişebilmektedir (1,2,3). Soket kontraktürünün erken postoperatif dönemde en sık nedeni, ilk cerrahi müdahaledeki yetersiz disseksiyondur. Konjonktivanın aşırı kaybı, termal ve kimyasal yanıklar, radyasyon diğer nedenlerdir. Geç dönemde ise kronik infeksiyon ve enflamasyon etiyolojik faktörler arasındadır (1,2,3). Protez uyumunda anoftalmik sokette alt forniks üst forniksten daha önemlidir (2). Üst forniksin, yapay gözün aşağı kaymasını engellemede gerekli derinlikte olması yeterlidir. Alt forniks ise en fazla ağırlığı taşıdığı için protezin tutunması için yeterince derin olmalıdır (2).

Soket kontraksiyonun derecesi hafif, orta, ve ciddi olarak sınıflandırılabilir. Hafif kontraktürde kapakların arka lamellasının kısılması söz konusudur. Belirgin forniks kaybı olmadan alt, üst, ya da her iki fornikte kontraktür olması orta derecede kontraktürlerde, uzun prosedürler gerektiren komplet soket kontraktürü ciddi soket kontraktüründe görülmektedir (1). Tamamen kontrakte oküler soketlerin rekonstrüksiyonu özellikle zordur (4). Kısmi kontrakte soketler çeşitli tekniklerle başarıyla onarılmaktadır. Fibrotik sürecin ilerleyici özelliği nedeniyle, konjonktival büzüşme, çoklu cerrahi girişimler, rekonstrüksiyon tekniklerini başarısız kılmaktadır (4). Başarılı soket revizyonu, altta yatan skatrisyel dokunun ve kontrakte konjonktival dokunun uzaklaştırılmasıyla ilişkilidir. Yeterli forniks derinliği ve uygun greftlerle yüzey alanı artışı sağlanmalıdır (4).

2.1.i. SOKET KONTRAKTÜRÜ EVRESİ

Krishna 1980'de soket kontraktürü için aşağıdaki evrelemeyi tanımlamıştır (34).

Evre 1: Dar alt forniks

Evre 2: Üst ve alt forniks kaybı

Evre 3: Üst, alt, medial ve lateral forniks kaybı

Evre 4: Tüm fornikslerin kaybı ve palpebral aralıkta daralma

Evre 5: Önceki rekonstrüksiyonlara sekonder kontraksiyon

Bir başka evreleme de hafif, orta ve ciddi kontraktür olarak yapılabilmektedir.

Hafif: Erken vertikal konjonktival kısalma, entropium

Orta: Üst ve alt forniks kontraktürü

Ciddi: Kapak aralığında yatay kısalma ve dikey forniks kontraksiyonu

2.2. ORAL MUKOZAL MEMBRAN TRANSPLANTASYONU (OMMT)

OMMT ilk olarak 1912 yılında oküler yüzeyde kullanılmaya başlanmıştır. 1977'de Putterman ve Scott kontrakte soket revizyonlarında yeni bir teknik tanımlamışlardır (4,5). C şekilli konformerini tam kat müköz membranla birlikte orbital rimlere sütüre etmişlerdir (4,5). Bunun için yanak ve dudak müköz membranları kullanmışlardır.

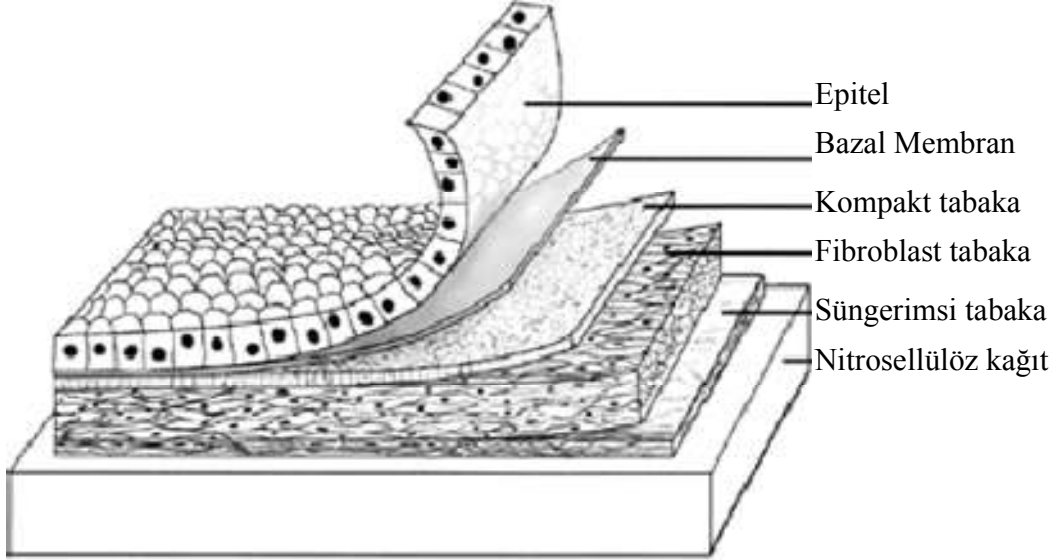
Kapaklar 4-0 ipek, traksiyon sütürleriyle ayrıldıktan sonra soket konjonktivasi lateral kantusan medial kantusa horizontal olarak insize edilmiştir. Altta yatan skar dokusu eksize edilip, yeni oküler forniksler için yer yaratılmıştır (4,5). Bazı greft materyalleri olarak dermis-yağ, oral ve nazal müköz membranlar tanımlanmıştır (4,5). Minimal düzeydeki kontraktürlerde dermis-yağ greftleri etkilidir (4,5). Aşırı kontraktürlerde parsiyel kalınlıkta oral müköz membranlar (OMM) seçenektir (6). Ancak tam kat membranlar daha az kontrakte olurlar ve postoperatif komplikasyonlar minimal düzeydedir (6). Neuhaus 1982, Lee 2002'de OMMT'yi ciddi kontraktürlerde 0,4-0,6 mm kalınlıkta kullanmışlardır. Ancak donör mukozada kontraktür ve submukozal skar artışı olabilmektedir.

2.3. AMNİYOTİK MEMBRAN TRANSPLANTASYONU (AMT)

Amniyotik membran plasentanın en iç tabakasını oluşturmakta, kalın bir bazal membran ve avasküler bir stroma içermektedir (7-9,38). Fetal ektodermden köken alır. İnce, avasküler, transparan bir membran olup, 0,02mm - 0,5 mm kalınlığındadır.

Kan damarı olmadığı için beslenme ve oksijen desteği çevre koryon sıvı, amniyon sıvısı ve fetal yüzey kan damarlarından sağlanır. Epitel tabakası tek sıra poligonal epitel hücrelerinden oluşur. Bazal membran retiküler fibrillerle epitele adhere olmaktadır. Kompakt tabaka kompleks retiküler ağ yapan hücrelerden, en kalın tabaka olan fibroblast tabaka da fibroblastlardan oluşmaktadır. En dışta yer alan

süngerimsi tabaka amniyon ve koryon arasında retiküler hücrelerin oluşturduğu bir geçiş alanı yaratmaktadır (27,28). Amniyotik membranın katları Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

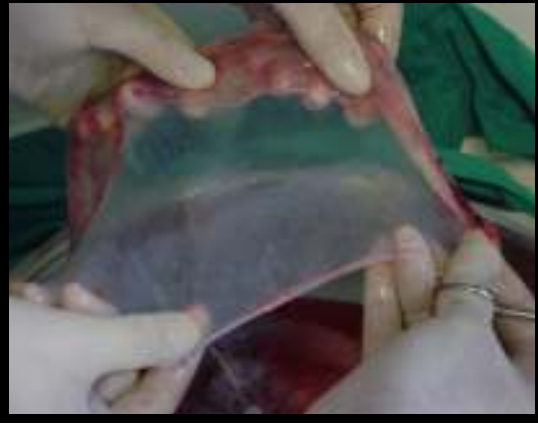


Şekil 2.1. Amniyotik membranın katları

Amniyotik membran klinik olarak ilk defa Davies 1910 yılında, yanık hastalarında cilt transplantasyonunda kullanmıştır. Canlı fetal membranlar (amniyon + koryon) ilk 1940’da Rötth tarafından sembleferon tedavisinde kullanılmıştır (7). Plasental membranlar elektif sezaryen uygulanan, Hepatit B, C, HIV için seronegatif annelerden sağlanmaktadır (7,8). Plesental dengeli tuz solüsyonuyla yıkandıktan sonra antimikrobiyal solusyonda 48-72 saat bekletilir. Sonra dengeli tuz solüsyonuyla tekrar yıkanıp, koryondan küt disseksiyonlarla ayrılır (Şekil 2.2). Amniyotik membran nitrosellüloz kağıtlara yapıştırılıp, küçük parçalar halinde kesilir. Yüzde 50’lik gliserol içeren vasatlarda (Şekil 2.3), -80°C ’de saklanarak (Şekil 2.4) konjonktival yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (7). Amniyotik membran goblet hücre farklılaşması ile birlikte konjonktiva epitelini korumaktadır (7). Amniyotik membran konjonktivadan farklı epitele sahip olan bukkal ve nazal membranlardan üstündür (7). AMT epitelizasyonu hızlandırıp, inflamasyonu, vaskülarizasyonu ve skarlaşmayı azaltmaktadır (7,9-12). Epitelizasyondan, apoptozis inhibisyonundan bazal membran; antifibrinojenik etkiden stromal matriks

sorumludur (39,43). Antiinflamatuvar etkisi aktivin üretimi ile olmaktadır. Bir başka mekanizma da amniyotik membranda laktoferrinin mevcudiyeti ve interlökin-1 reseptör antagonistidir. Antibakteriyel bir protein olan laktoferrin ve interlökin -6'yı baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (29). Antianjiojenik, antimikrobiyal ve antiimmünojeniktir. Doku düzeyinde HLA-B-C veya DR antijenleri bulunmaz (28, 45). Antianjiojenik olan trombospondin-1 ve endostatin amniyotik membranın epitel hücrelerinden eksprese edilmektedir (28). Amniyotik membranın kan damarı içermemesi antianjiojenik olduğunu gösteren hipotezlerdendir. Ayrıca vasküler endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği söylenmektedir (29). Hem amniyon hem de koryon; *hemolitik streptokok grup A*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere dirençlidir. Çeşitli antimikrobiyal faktörler amniyon sıvısında bulunmaktadır. Amniyotik membran gözyaşı film tabakasına karşı bariyer oluşturur, antiinflamatuvar mediatör salgısı ile proinflamatuvar sitokinleri baskılar (28).

Konjonktivada ilerleyici skar oluşumu çeşitli oküler yüzey hastalıklarında oluşabilmektedir (13,42). Forniks kısalması ve sembleferon oküler yüzeyi tehdit edebilmektedir (13). AMT forniks rekonstrüksiyonunda, sembleferon tashihinde, oküler kimyasal ve termal yanıklarda (47,48,49), primer ve rekürren pterjumlarda (50,51), büllöz keratopatilerde, semptomatik konjonktivoşalaziste, korneal ve skleral ülserasyonlarda, entropium tashihinde (52) kullanılan etkin bir yöntemdir (13,8). AMT tek başına fibrovasküler dokunun yavaş geri dönüşüne engel olamayabilmektedir (13). İntraoperatif % 0,04'lik mitomisin C'nin (MMC) 5 dakika uygulanması AMT etkinliğine katkıda bulunabilmektedir (13). Substrat olarak kullanıldığında bazal membranı epitel oluşumunu uyarmaktadır. Tekrarlayan kornea epitel defektlerinde, kimyasal yaralanmalarda, nörotrofik kornealarda, amniyotik membran bandaj görevi üslenerek, epitel yüzü alta gelecek şekilde örtü amaçlı kullanılmaktadır. Epitelizasyon membranın altında başlamaktadır. Yama olarak kullanılacaksa epitel yüzeyin üste gelmesi gerektiği bildirilmektedir. Derin korneal ülserlerde hacim etkisinden yararlanmak için çok katlı kullanımları mevcuttur (28,44). Membran altında hematoma, granümatöz reaksiyonlar, membranın erken postoperatif kaybı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (28).



Şekil 2.2. Koryondan ayrılan amniyotik membran



Şekil 2.3. %50'lik gliserolde, nitrosellüloz kağıda yapıştırılmış amniyotik membran

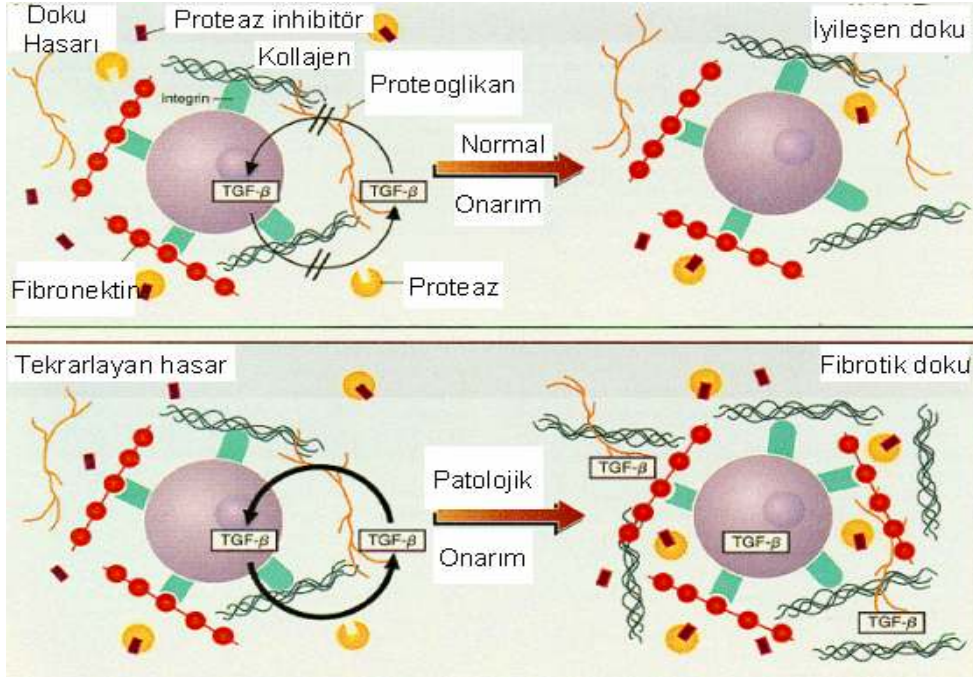


Şekil 2.4. -80 derecede dondurulmuş amniyotik membran

2.4. **TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 (TGF β 1)**

Transforming growth factor beta (TGF β) ana fibrojenik sitokinlerdendir (19). TGF β 'nin memelilerde, TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3 olmak üzere 3 izoformu mevcuttur (33). TGF β ailesi 25kSDa'luk polipeptitlerdir. TGF β 1 391 aminoasitli bir moleküldür. Hücre yüzeyinde ve ESM'de bulunmaktadır (37). Benzer biyolojik aktiviteleri vardır (31,33). Sekrete edilen TGF β 'nin çoğu latent haldedir. Biyolojik aktivasyonu latent TGF β bağlayan protein tarafından düzenlenir. Kollajen ve ekstraselüler matriks (ESM) şekillenmesinde önemli rolü vardır (19,32). Anjiogenezisi ve kronik inflamasyonu uyarmada etkilidirler (21).

TGF β yara iyileşmesi ve fibroziste üç esas görev üstlenir. İlki ESM ve kollejen sentezini stimüle etmektir. İkinci olarak matriks degradasyonunu; proteaz sentezini azaltarak ve proteaz inhibitör sentezini arttırarak bloke eder. Son olarak matriks komponentlerine hücrel adezyonu kolaylaştırır (19). Amniyotik membranın stromal matriksi konjonktiva fibroblastlarında TGF β supresyonu yapmaktadır (20,31). Amniyotik membran fibroblast uyarımını engellemede rol oynamaktadır. Aynı zamanda *basic fibroblast growth factor*, *tumor necrosis factor alpha*, *platelet derived growth factor* ve inflamatuvar sitokinlerin de supresyonunu yapmaktadır (9,20). Şekil 2.5'de TGF β 'nin yara iyileşmesindeki rolü gösterilmiştir (37). Doku hasarını onarmak için TGF β matriks proteinlerinin (fibronektin, kollajenler, proteoglikanlar), integrinlerin, proteaz inhibitörlerinin sentezini artırıp, proteaz sentezini azaltmaktadır. Aynı zamanda kendi kendisini de uyararak biyolojik etkinliğini arttırmaktadır (37).



Şekil 2.5. TGFβ'nın yara iyileşmesindeki rolü

2.5. İMPRESYON SİTOLOJİSİ

İmpresyon sitolojisi oküler yüzeyin ciddi hastalıklarının tanısında yardımcı, basit ve girişimsel olmayan bir tekniktir (22-25). Bu hastalıklar oküler yüzey yassı hücreli neoplazi, skuamöz metaplazi, kuru göz sendromu, limbal kök hücre eksikliği, spesifik viral keratokonjonktivitler, A vitamini eksikliği, allerjik keratokonjonktivitler, konjonktival melanozis ve malign melanomdur (22). İmpresyon sitolojisi ilk kez 1954'te Fransada Larmande ve Timsit tarafından rapor edilmiştir (22,25). Oküler yüzey skuamöz neoplazide impresyon sitolojisi duyarlılığı yüksektir (%78-87) (22,24). Tanıda, tekrarlayan biyopsilere güvenilir bir alternatiftir (22). Sitoloji örnekleri Milipor (selüloz asetat filtre) kullanılarak elde edilmiştir (22,23,25). 1977'de Egbert bu filtrelerin goblet hücre yoğunluğunu ölçmek için kullanıldığını göstermiştir (22,23,40). Milipor (25-47 mm çapında, 0,025-0,4µm por genişliğinde) hızlı ve basit kullanımı ile klinik kullanımda avantaj sağlamaktadır (22,23,25).

Milipor membrandan, el teması olmadan, yüzeye uygun ölçüde parça kesilir. Şeffaf olana kadar ortalama 10-20 saniye impresyon sitolojisi uygulanacak alana bastırılmalıdır. Alınan örnekler, havada kurutmaksızın %95'lik alkol içeren 20 ml kaplarda minimum 10 dakika bekletilerek, laboratuvara ulaştırılmaktadır. *Periodic*

acid-schiff (PAS) ya da *Papanicolaou* (PAP) ile boyanıp, lama yayıldıktan sonra yorumlanmaktadır (22,25). İmpresyon sitolojisi anestezi olmadan bile uygulanabilen ağrısız bir prosedürdür (22,23,25). İmpresyon sitolojisi genellikle konjonktivaya, kornea ve limbal bölgeye uygulanabilmektedir. Konjonktivanın ve korneanın yüzeyel hücre katmanları toplanabilmektedir. Yüzeyde tutunan hücreler dokudan uzaklaştırılabilmektedir. 1983'te Nelson, 1985'te Tseng, 1988'te Adam, bazı evreleme sistemleri bildirilmişlerdir (23,25). Işık mikroskopunda impresyon sitolojisi örnekleri epitel hücrelerin özelliği, skuamöz metaplazi derecesi, nükleus ve sitoplazma oranı, goblet hücrelerinin yoğunluğu, şekli, PAS boyanması, inflamatuvar hücreler açısından değerlendirilmiştir (22,23,25,26). İmpresyon sitolojisi sadece yüzeyel konjoktival patolojiyi değerlendirirken, insizyonel biyopsi daha derin doku patolojisini ortaya koyabilmektedir (26).

2.5.i. İmpresyon sitolojisi Nelson Evrelemesi

Evre 0: Küçük yuvarlak epitel hücreleri, eosinofilik PAS (+) sitoplazma, büyük bazofilik çekirdek, n/s=1/2, bol goblet.

Evre 1: Büyük poligonal epitel hücreleri, eosinofilik PAS (+) sitoplazma, küçük çekirdek, n/s= 1/3, az goblet.

Evre 2: Büyük, çok nükleuslu poligonal epitel hücreleri, hafif PAS (+) sitoplazma, küçük çekirdek, n/s= 1/4-5, az goblet.

Evre 3: Büyük poligonal epitel hücreleri, bazofilik sitoplazma, küçük piknotik çekirdek, n/s= 1/6, goblet yok.

BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 2005- Mart 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküloplastik Cerrahi Biriminde, soket yetmezliği olan, protez kullanamayan, cerrahi girişim planlanan 12 olgu ve kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı soket olmak üzere toplam 25 olgu çalışmaya alındı. (Tablo 3.1). Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yüzdeleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Olgu sayısının gruplara göre dağılımı

	Kontrol	AMT	OMMT	Toplam
Olgu sayısı	13	7	5	25

Tablo 3.2. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yüzdeleri

Cinsiyet	Kontrol	AMT	OMMT
Erkek	6 (%40)	5 (%71,4)	2 (%28)
Kadın	7 (%60)	2 (%28,6)	3 (%72)

Olguların ortalama yaşları $44,1 \pm 17,7$ yıl (14-74 yıl) idi. Olguların protez takma endikasyonu, protez takma süresi, protez düşürme sıklığı (Tablo 3.3), orbitaya radyoterapi öyküsü, önceki soket cerrahileri sorgulandı. Kontrol grubunda 7 olguya travma, 4 olguya melanom, 1 olguya kornea ülseri nedeniyle enükleasyon, 1 olguya fitizis bulbi nedeniyle evisserasyon yapılmıştı.

OMMT grubunda; 2 olguya travma, 1 olguya bazal hücreli karsinom, 1 olguya mukoepidermoid karsinom, 1 olguya endoftalmi nedeniyle enükleasyon uygulanmıştı. AMT grubunda 1 olgu glokom, 2 olgu travma, 2 olgu kimyasal yanık, 2 olgu

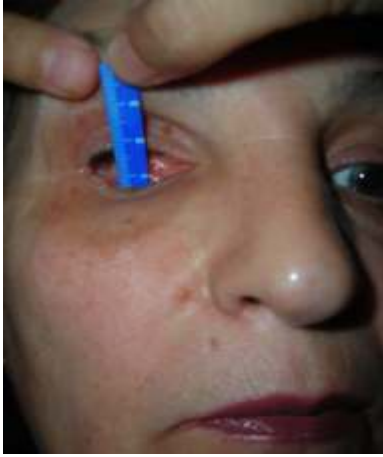
da melanom nedeniyle enükleasyona gitmişti. AMT grubunda daha önce 3 hastanın soket cerrahisi geçirdiği öğrenildi. İki olguya 1 kez, 1 olguya 6 kez bukkal mukoza transplantasyonu yapılmıştı. OMMT grubunda 3 hastanın daha önce uzun dönem radyoterapi aldığı öğrenildi.

Tablo 3.3. Olgularda ortaya çıkan protez düşürme sıklıkları

	Kontrol n=13	AMT n=7	OMMT n=5
Düşme Yok	13	2	1
Günde 1 kez	-	-	1
Haftada 1 kez	-	1	1
Ayda 1 kez	-	3	1
Hiç takamayan	-	1	1

3.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME

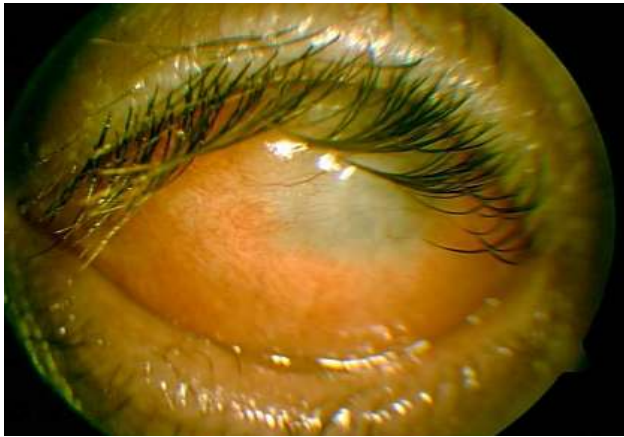
Klinik değerlendirmede alt forniks derinliğine (Şekil 3.1), inflamasyon derecesine, soket kontraktürü evresine, soket hacmine (Şekil 3.2), protez hareketine bakıldı, preoperatif ve postoperatif dönemlerde fotoğrafları çekildi. Alt forniks derinliğini ölçmek için steril, yumuşak, kıvrılabilir cetveller kullanıldı. Alt forniksin en dar yerinden ölçüm alındı. Soket hacmi için hasta yatar pozisyonda değerlendirildi. Kapaklar iyice açılıp 5 ml'lik enjektöre çekilen serum fizyolojik, damla damla soket yatağına damlatıldı. İlk taşan damladan sonraki değer okundu. Konjonktival inflamasyon konjonktiva damarlanmasının şiddetine göre evrelendirildi (13). Evre 0'da injeksiyon yok, Evre 1'de hafif, yüzeysel injeksiyon, Evre 2'de orta ve derin injeksiyon (Şekil 3.3), Evre 4' te ise yoğun derin injeksiyon olduğu kabul edildi (13).



Şekil 3.1. Alt forniks derinliği ölçümü



Şekil 3.2. Soket hacmi ölçümü



Şekil 3.3. Evre 2 konjonktival inflamasyon

3.2. İMPRESYON SİTOLOJİSİ UYGULAMASI

İmpresyon sitolojisi için 25 mm çaplı, 0,22 mm por genişliği olan Milipor filtreler (Şekil 3.4) kullanıldı. Milipordan kesilen parçalar, alt forniks yatağına 1 damla topikal anestetik sonrasında yerleştirildi (Şekil 3.5). İki dakika tutulduktan sonra %95'lik alkol içeren 20 ml'lik kaplarda saklandı. Sitolojik değerlendirme için *Periodic acid-Schiff* (PAS) ya da *Papanicolaou* (PAP) ile boyanan örnekler ışık mikroskopunda Nelson evrelemesine göre değerlendirildi.



Şekil 3.4. Milipor filtre



Şekil 3.5. Alt forniksten impresyon sitolojisi alınması

3.3. GÖZYAŞI TGFβ1 DÜZEYİ TESPİTİ

Göz yaşı TGFβ1 düzeyi için olguların alt temporal fornikslerinden kapiller tüpler yardımıyla alınan örnekler *enzyme linked immuno sorbent assay* (ELISA) yöntemiyle incelendi. Gözyaşı örneklerindeki kantitatif TGFβ1 düzeyleri ELISA yöntemi ile saptandı. Bu amaçla *Biosource Multispecies* TGFβ1 kiti kullanıldı. Örnekler 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip -80 derecede ependorff tüplerde saklanan gözyaşları çözüldükten sonra, numunelere 1/10'luk dilüsyonlar yapıldı. On µl'lik gözyaşına 90 µl *Standard Diluent Buffer* (SDB) ile dilüsyon yapıldı. 300 µl ekstraksiyon solüsyonu ilave edildi. 30 dakika bekletildi, inkübasyon yapıldı. On dakika 10.000 rpm'de santrifüj edilip, 25 µl'lik süpernatanı, 225µl SDB ile dilüe

edildi. İkiyüz µl SDB'la hazırlanmış olan dilüsyonlar yüksek bağlama kapasiteli 96 çukurlu düz tabanlı mikroplyet kuyucuklara pipetlendi. Üzerlerine 50 µl biotin konjugat eklendi ve 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. İşlem sonunda 4 kez yıkama yapıldı. 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solusyonu konuldu. 30 dakika inkübasyondan sonra 4 kez yıkama yapıldı. 100 µl stabilize edilmiş kromojen eklendi. 30 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi. 100 µl durdurma solüsyonu konuldu. Değerler 450 nm dalga boyunda okundu. Toplam süre yaklaşık 4 saat olarak tespit edildi.

3.4. CERRAHİ YÖNTEMLERİN UYGULANMASI

Yedi olguya, sezaryen sonrası alınan plasentalardan steril olarak hazırlanmış amniyotik membran ve 5 olguya oral mukozalarından alınan greftler, genel anestezi altında uygulandı. OMMT uygulanan hastalara genel anestezi nazal entübasyon ile yapıldı. OMMT'de göz kapakları 2/0 ipek traksiyon sütürleri ile asıldı. Alt forniks hizasından horizontal bir insizyon uygulandı (Şekil 3.6). İnsizyon derinleştirilip, genişletildi. Hemostaz sağlanıp, skar dokusu ve granülasyon dokusu uzaklaştırıldı. Daha sonra alt dudak 2/0 ipek traksiyon sütürleri ile asıldı (Şekil 3.6). Alt dudak içinden insizyonu takiben oval bir membran çıkartıldı. OMM'nin alt dudak içinden alınması (Şekil 3.7) sonrasında, greft beraberindeki yağ dokusundan uzaklaştırılarak soket yatağına 6/0 ipek sütürlerle dikilerek transplante edildi (Şekil 3.8). Alt dudak donör sahası primer olarak 2/0 ipek sütürlerle kapatıldı (Şekil 3.9). Kapaklar arasına hacim koruyucu (*konformer*) koyulduktan sonra tarsorafı uygulandı (Şekil 3.10). AMT'de göz kapakları 2/0 ipek traksiyon sütürleri ile asıldı. Alt forniks hizasından horizontal bir insizyon uygulandı. İnsizyon derinleştirilip, genişletildi. Kanama kontrolü sağlanıp, skar dokusu ve granülasyon dokusu uzaklaştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen amniyotik membran epitel yüzü üste gelecek şekilde insizyon bölgesine 7/0 vikril ile tek tek sütüre edildi (Şekil 3.11). Kapaklar arasına konformer koyulduktan sonra tarsorafı uygulandı.



Şekil 3.6. Kapakların traksiyonu ve alt forniks insizyonu



Şekil 3.7. OMM'nin alt dudak içinden alınması



Şekil 3.8. OMM'nin soket yatağına suture edilmesi



Şekil 3.9. Primer kapatılmış alt dudak donör sahası



Şekil 3.10. OMMT'de uygulanan tarsorafi



Şekil 3.11. Soket yatağına suture edilmiş amniyotik membran

3.5. İSTATİSTİK

Grup içi zaman içi değişimler için Friedman testi, gruplar arası zaman içi karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gözyaşı TGFβ1 değerleri için tanımlayıcı istatistik yapıldı. İmpresyon sitolojisi evresi, soket kontraktürü evresi ve inflamasyon evresi değerlendirmede skortlama uygulandı. İstatistiksel analizlerin sonuçlarına göre $p \geq 0.05$ ise fark önemsiz, $p \leq 0.05$ ise fark anlamlı kabul edildi.

3.6. ETİK KURUL İZİNİ

Tez başvurusu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17/10/2005 tarihinde incelenmiş ve planlanan tezin tıbbi etik açısından uygun olduğuna karar verilmiştir (Karar no: LUT 05/71-6).

BULGULAR

4.1. KLİNİK PARAMETRELER VE İMPRESYON SİTOLOJİSİ BULGULARI

Olguların yaşlarının median değerleri kontrol grubunda 35 yıl, AMT grubunda 44 yıl, OMMT grubunda 60 yıl idi (Tablo 4.1). Protez takma süreleri gruplarda 6 ay ile 50 yıl arasında değişmekteydi (Tablo 4.2). Gruplarda soket evrelerine bakıldığında kontrol grubunun tümü evre 0 idi. AMT grubunda evreler 1-5 arasında, OMMT grubunda 1-4 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun ortalama soket evresi ile cerrahi grupların ortalama soket evreleri arasındaki fark anlamlı idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Gruplara göre yaşların dağılımı

Yaş (Yıl)	Kontrol n=13	AMT n=7	OMMT n=5	P Kruskal-Wallis testi
Median (Min-Maks)	35 (22-63)	44 (14-74)	60 (42-74)	P= 0.241

Tablo 4.2. Gruplara göre protez takma süreleri

Protez takma süresi	Kontrol n=13	AMT n=7	OMMT n=5	P Kruskal-Wallis testi
Median (Min-Maks)	6 (1-30)	22 (0-50)	4 (0-35)	P = 0.170

Tablo 4.3. Gruplara göre ortalama soket evreleri

Soket kontraktürü evresi (0-5)	Kontrol n=13	AMT n=7	OMMT n=5	P Kruskal-Wallis testi
Ortalama \pm Standart sapma	0.0 \pm 8.4*	2.8 \pm 2.0	2.2 \pm 2.8	P = 0.000

* istatistiksel olarak anlamlı

AMT grubu içinde alt forniks derinliğinin ve soket hacminin preoperatif, postoperatif 6. ve 12. hafta median değerleri karşılaştırıldığında, postoperatif alt forniks derinliği değerleri, preoperatif alt forniks derinliği değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti. Soket hacmi izlem süresince istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış gösterdi (Tablo 4.4). OMMT grubunda ise, izlem boyunca hem alt forniks derinliği değerleri hem de soket hacmi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. AMT grubunda izlem süresince alt forniks derinliği ve soket hacmi değerleri

Median (Min-Maks)	AMT Preop n=7	AMT Postop 6.hafta n=7	AMT Postop 12.hafta n=7	P Friedman testi
Alt forniks derinliği (mm)	3 (1-6)*	4 (3-7)	5 (3-9)	P = 0.004
Soket hacmi (ml)	0,5 (0-1)*	0,7 (0-2)*	1 (0-2)*	P = 0.030

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.5. OMMT grubunda izlem süresince alt forniks derinliği ve soket hacmi

Median (Min-Maks)	OMMT Preop n=5	OMMT Postop 6.hafta n=5	OMMT Postop 12.hafta n=5	P Friedman testi
Alt forniks derinliği (mm)	3 (1-5)	4 (3-5)	4 (3-6)	P = 0.211
Soket hacmi (ml)	0,5 (0-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	P = 0.058

AMT grubu içinde inflamasyon ve impresyon sitolojisi evresi izlem süresinde değerlendirildiğinde postoperatif 12. hafta değerlerinde preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi (Tablo 4.6). OMMT grubunda ise inflamasyon ve impresyon sitolojisi evrelerinde izlem süresince belirgin fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.6 AMT grubunda izlem süresince inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri

Median (Min-Maks)	AMT Preop n=7	AMT Postop 6.hafta n=7	AMT Postop 12.hafta n=7	P Friedman testi
İnflamasyon evresi	1 (1-2)*	1 (0-1)	1 (0-1)*	P = 0.037
İmpresyon sitolojisi evresi	3 (1-3)*	1 (0-3)	0 (0-3)*	P = 0.022

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.7 OMMT grubunda izlem süresince inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri

Median (Min-Maks)	OMMT Preop n=5	OMMT Postop 6.hafta n=5	OMMT Postop 12. hafta n=5	P Friedman testi
İnflamasyon evresi	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	P = 0.097
İmpresyon sitolojisi evresi	3 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-3)	P = 0.148

Kontrol grubu ile cerrahi grupların preoperatif (Tablo 4.8), postoperatif 6. hafta (Tablo 4.9) ve 12. hafta (Tablo 4.10) median alt forniks derinliği ve soket hacimleri karşılaştırıldığında, cerrahi grupların değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi. Alt forniks derinliğinin gruplara göre zaman içi değişim grafiği Şekil 4.1’de, soket hacminin gruplara göre zaman içi değişim grafiği Sekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif alt forniks derinliği ve soket hacimleri

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Preop n=7	OMMT Preop n=5	P Kruskal-Wallis testi
Alt forniks derinliği (mm)	8 (6-10)*	3,4 (1-6)	2,8 (1-5)	P = 0.000
Soket hacmi (ml)	2 (1-3)*	0,5 (0-1)	0,5 (0-2)	P = 0.000

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.9. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta alt forniks derinliği ve soket hacimleri

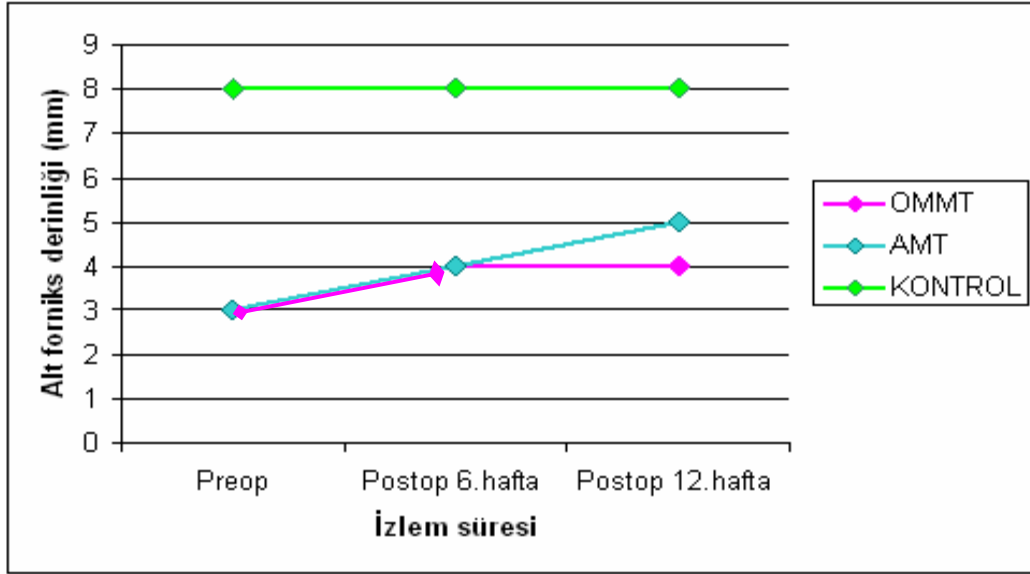
Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 6.hafta n=7	OMMT Postop 6.hafta n=5	P Kruskal-Wallis testi
Alt forniks derinliği (mm)	8 (6-10)*	4,5 (3-7)	4 (3-5)	P = 0.000
Soket hacmi (ml)	2 (1-3)*	0,7 (0-2)	1 (1-2)	P = 0.001

* istatistiksel olarak anlamlı

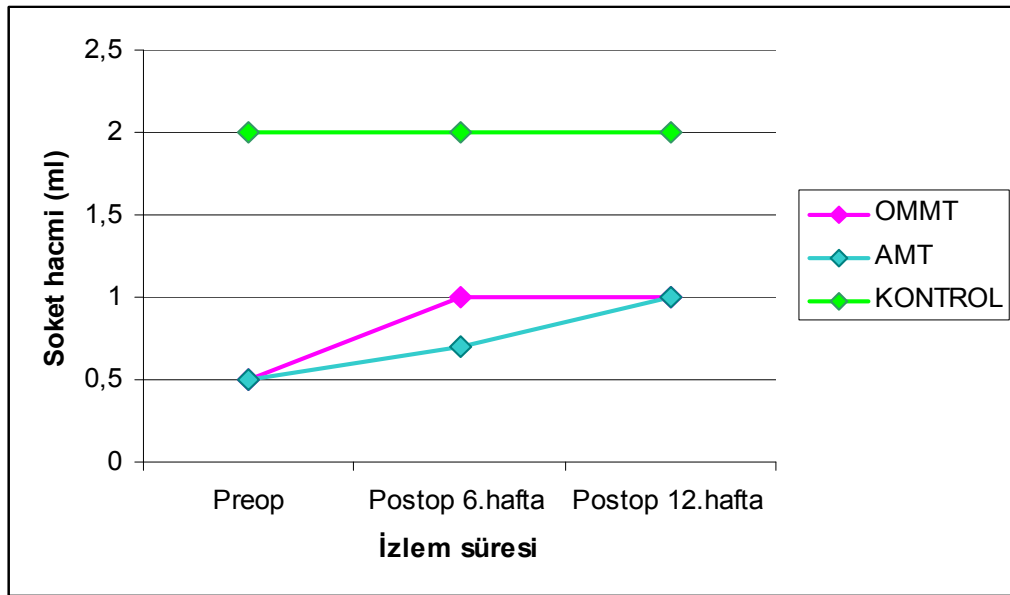
Tablo 4.10. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta alt forniks derinliği ve soket hacimleri

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 12.hafta n=7	OMMT Postop 12.hafta n=5	P Kruskal-Wallis testi
Alt forniks derinliği (mm)	8 (6-10)*	5,1 (3-9)	4,2 (3-6)	P = 0.002
Soket hacmi (ml)	2 (1-3)*	1 (0-2)	1 (1-2)	P = 0.001

* istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.1. Alt forniks derinliğinin gruplara göre zaman içi değişimi (Noktalar median değerleri göstermektedir.)



Şekil 4.2. Somet hacminin gruplara göre zaman içi değışimi (Noktalar median değeri göstermektedir.)

Cerrahi gruplarda preoperatif (Tablo 4.11), postoperatif 6. hafta (Tablo 4.12) median inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri, kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak postoperatif 12. hafta (Tablo 4.13) değeriyle kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. İmpresyon sitolojisinin gruplara göre zaman içi değışimi Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Preop n=7	OMMT Preop n=5	P Kruskal-Wallis testi
İnflamasyon evresi	0 (0-1)*	1 (1-2)	1 (1-2)	P = 0.001
İmpresyon sitolojisi evresi	0 (0-2)*	3 (1-3)	3 (0-3)	P = 0.001

* istatistiksel olarak anlamlı

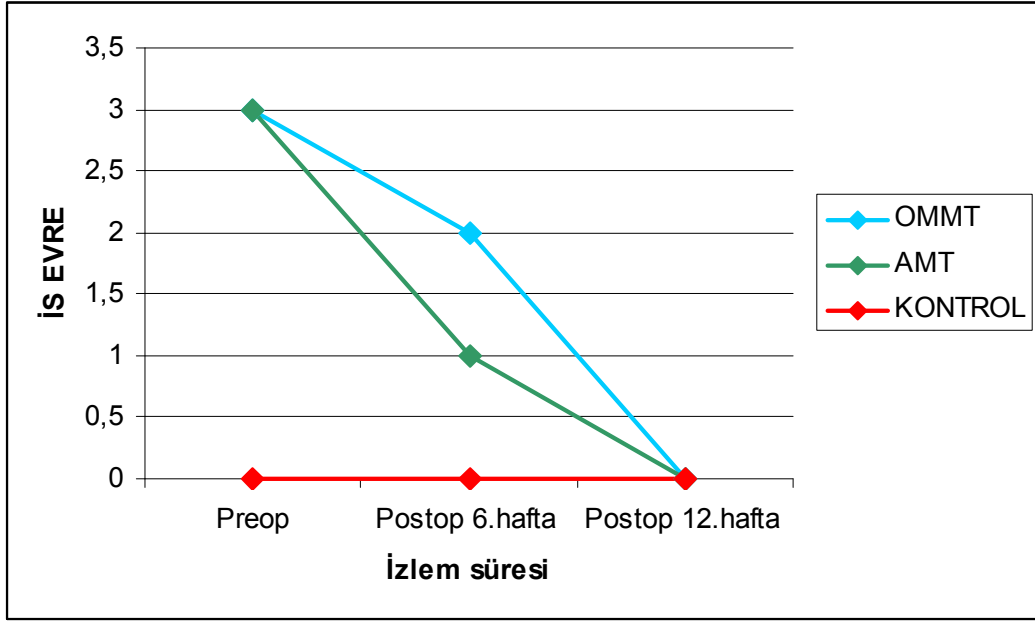
Tablo 4.12. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 6.hafta n=7	OMMT Postop 6.hafta n=5	P Kruskal-Wallis testi
İnflamasyon evresi	0 (0-1)*	1 (0-1)	1 (0-1)	P = 0.038
İmpresyon sitolojisi evresi	0 (0-2)*	1 (0-3)	2 (0-3)	P = 0.007

* istatistiksel olarak anlamlı

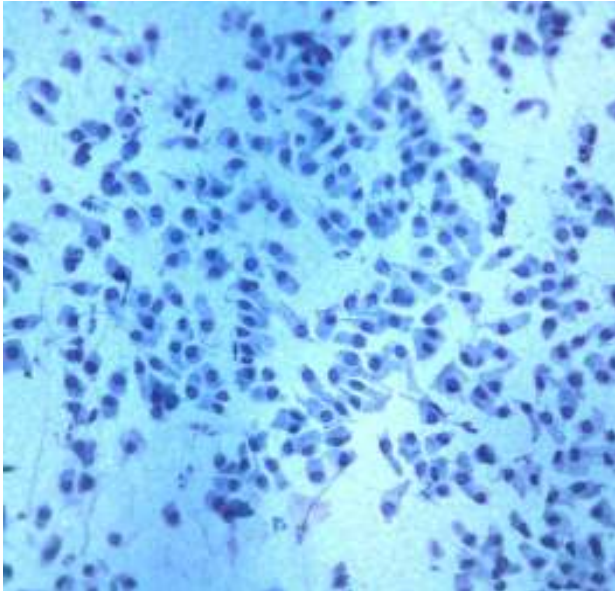
Tablo 4.13. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta inflamasyon ve impresyon sitolojisi evreleri

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 12.hafta n=7	OMMT Postop 12.hafta n=5	P Kruskal-Wallis testi
İnflamasyon evresi	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	P = 0.326
İmpresyon sitolojisi evresi	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)	P = 0.270



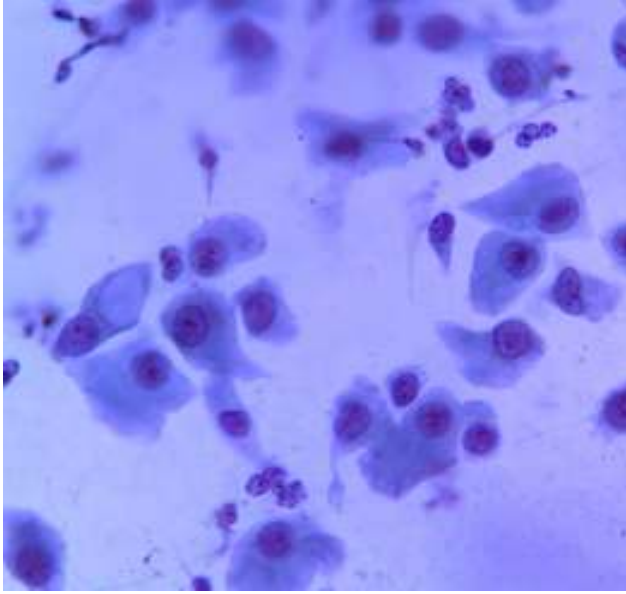
Şekil 4.3. İmpresyon sitolojisinin gruplara göre zaman içi değişimi (Noktalar median değerleri göstermektedir.)

Şekil 4.4’de kontrol grubundaki bir olgunun PAP ile boyanmış impresyon sitolojisi örneği gösterilmektedir. Bu olguda nükleus/sitoplazma oranının 1/1 olduğu, kolumnar nitelikte konjonktival hücreleri görülmektedir.

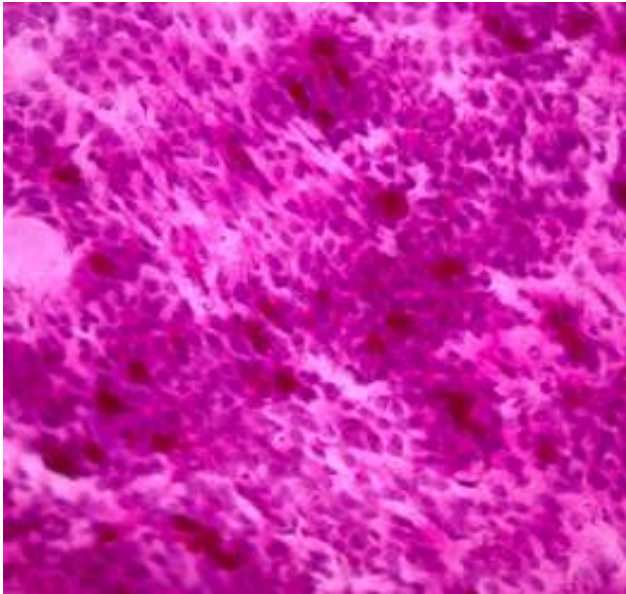


Şekil 4.4. Kontrol grubundaki bir olgunun impresyon sitolojisi örneği

Şekil 4.5’de AMT grubundaki bir olgunun preoperatif PAP ile boyalı impresyon sitolojisi örneği, Şekil 4.6’da ise postoperatif 12. hafta PAS ile boyalı impresyon sitolojisi örneği gösterilmiştir. Preoperatif dönemde skuamöz nitelikte konjonktiva hücreleri hakimken, postoperatif 12. haftada goblet hücrelerinin belirgin arttığı izlenmiştir. İmpresyon sitolojisi evresinin evre 2’den evre 0’a düştüğü görülmüştür.

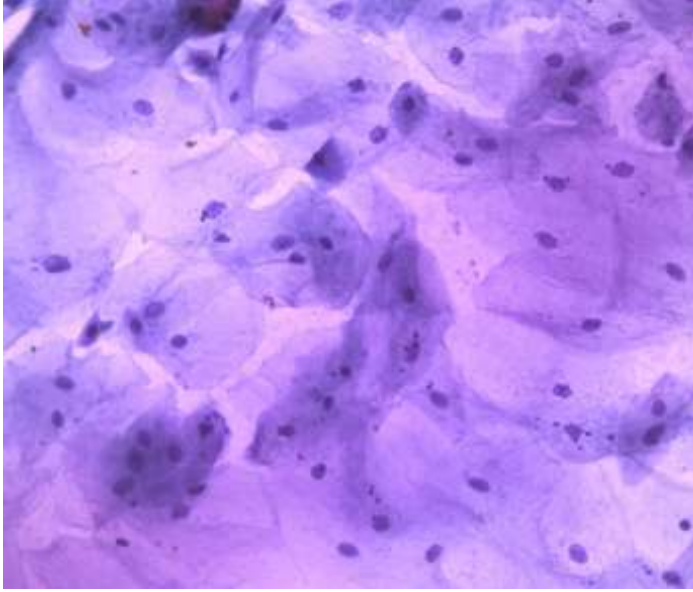


Şekil 4.5. AMT grubundaki bir olgunun preoperatif impresyon sitolojisi örneği

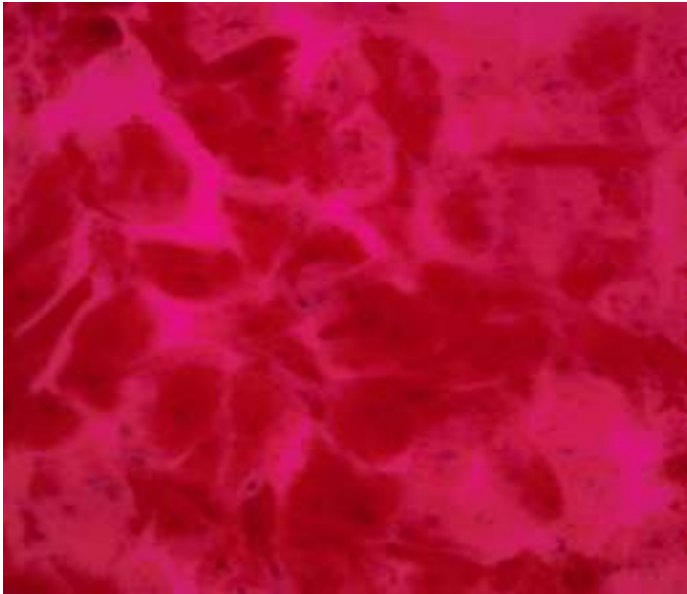


4.6. AMT grubundaki olgunun postoperatif 12. hafta impresyon sitolojisi örneği

AMT grubunda 2, OMMT grubunda 1 olguda uygulanan cerrahi ile impresyon sitolojisi evrelerinin değişmediği görüldü. Şekil 4.7’de AMT grubundaki bir olgunun PAP boyalı, Şekil 4.8’de OMMT grubundaki bir olgunun PAS boyalı evre 3 preoperatif impresyon sitolojisi örneği verilmiştir. Postoperatif 12. haftada da impresyon sitolojisi evreleri, nükleus/sitoplazma oranının 1/3-1/4 olduğu, keratinin görüldüğü evre 3 olarak tespit edildi.

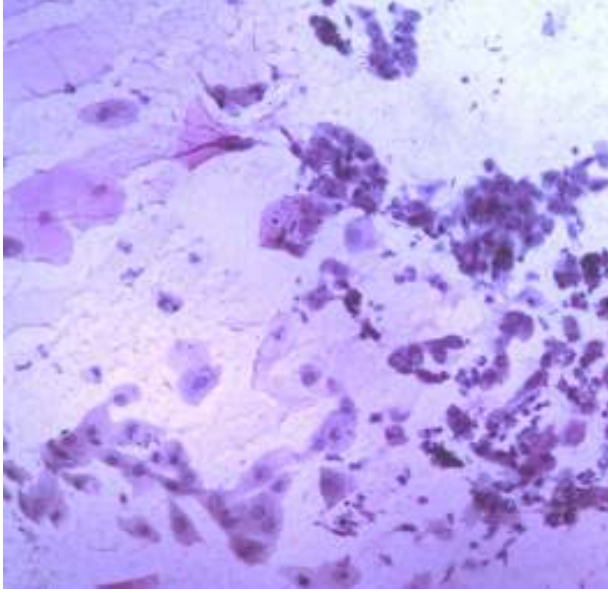


4.7. AMT grubundaki olgunun preoperatif impresyon sitolojisi örneği



4.8. OMMT grubundaki olgunun preoperatif impresyon sitolojisi örneği

İmpresyon sitolojisi preparatlarından 3'ünde her evreye ait bulguların mevcut olduğu görüldü. Hakim olan evre değerlendirmeye alındı. Şekil 4.9'da tüm evrelere ait hücrelerin görüldüğü bir örnek verilmiştir.



Şekil 4.9. Tüm evrelere ait hücrelerin görüldüğü impresyon sitolojisi örneği

Oküler protez hareket kısıtlılığı değerlendirildiğinde, OMMT grubunda preoperatif median değerlerle kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken (Tablo 4.14), postoperatif 6.hafta (Tablo 4.15) ve 12. hafta (Tablo 4.16) değerleri arasındaki fark, cerrahi gruplarla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.14. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif protez hareket kısıtlılığı

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Preop n=4	OMMT Preop n=3	P Kruskal-Wallis testi
Protez hareket kısıtlılığı	12 (10-13)*	14 (12-16)	15 (12-16)*	P = 0.046

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.15. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta protez hareket kısıtlılığı

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 6. hafta n=6	OMMT Postop 6. hafta n=4	P Kruskal-Wallis testi
Protez hareket kısıtlılığı	12 (10-13)	13 (12-15)	11,5 (10-14)	P = 0.088

Tablo 4.16. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta protez hareket kısıtlılığı

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 12. hafta n=6	OMMT Postop 12. hafta n=4	P Kruskal-Wallis testi
Protez hareket kısıtlılığı	12 (10-13)	13 (12-15)	11,5 (10-14)	P = 0.125

4.2. GÖZYAŞI TGFβ1 DÜZEYİ

Hem AMT grubunda (Tablo 4.17) hem de OMMT grubunda (Tablo 4.18) izlem boyunca median TGFβ1 düzeylerinde azalma gözlemlendi. Gözyaşı alınamayan olgular nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 4.17. AMT grubunda izlem boyunca TGFβ1 düzeyleri

Median (Min-Maks)	AMT Preop n=6	AMT Postop 6.hafta n=6	AMT Postop 12.hafta n=4
TGFβ1 düzeyi (ng/ml)	25,45 (22-32)	23,8 (21,7-25,5)	23,3 (22,5-25,5)

Tablo 4.18. OMMT grubunda izlem boyunca TGFβ1 düzeyleri

Median (Min-Maks)	OMMT Preop n=5	OMMT Postop 6.hafta n=5	OMMT Postop 12.hafta n=5
TGFβ1 düzeyi (ng/ml)	26,3 (26-30)	23,2 (19,9-26,6)	23,6 (22,8-24,4)

Cerrahi gruplarda preoperatif (Tablo 4.19), postoperatif 6. hafta (Tablo 4.20) ve 12. hafta (Tablo 4.21) median TGFβ1 düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak postoperatif değerlerde preoperatif değerlere göre düşme gözlemlendi. TGFβ1 düzeyinin gruplara göre zaman içi değişimi Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların preoperatif TGFβ1 düzeyi

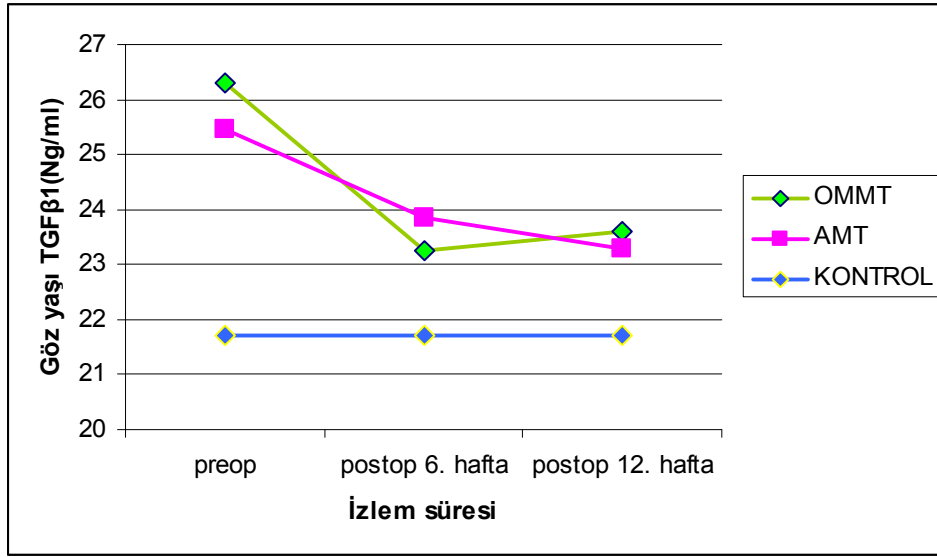
Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Preop n=6	OMMT Preop n=3
TGFβ1 düzeyi (ng/ml)	21,7 (1-29)	25,4 (22-32)	26,3 (26-30)

Tablo 4.20. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 6. hafta TGFβ1 düzeyi

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 6.hafta n=6	OMMT Postop 6.hafta n=2
TGFβ1 düzeyi (ng/ml)	21,7 (1-29)	23,8 (21,7-25,5)	23,2 (19,9-26,6)

Tablo 4.21. Kontrol grubuna göre cerrahi grupların postoperatif 12. hafta TGFβ1 düzeyi

Median (Min-Maks)	Kontrol n=13	AMT Postop 12.hafta n=4	OMMT Postop 12.hafta n=2
TGFβ1 düzeyi (ng/ml)	21,7 (1-29)	23,3 (22,5-25,5)	23,6 (22,8-24,4)



Şekil 4.10. TGFβ1 düzeyinin gruplara göre zaman içi değişimi (Noktalar median değerleri göstermektedir.)

4.3. PROTEZ BAŞARISI

Hem AMT grubunda, hem de OMMT grubunda birer olguya, soket darlığı devam etmesi nedeniyle protez takılamadı. AMT grubundaki olgunun daha önce 6 kez soket cerrahisi geçirdiği, OMMT grubundaki olgunun da daha önce uzun dönem radyoterapi aldığı bilinmekteydi. Başarı yüzdesi Tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Protez takma başarısı

	AMT Postop 12. Hafta n=6	OMMT Postop 12. Hafta n=4	P Ki-kare testi
Başarılı protez	%60	%40	P = 0.793

Başarılı protezlere ait OMMT grubunda bir olgunun preoperatif (Şekil 4.11) ve postoperatif (Şekil 4.12), AMT grubunda da bir olgunun preoperatif (Şekil 4.13) ve postoperatif (Şekil 4.14) fotoğrafları gösterilmiştir.



Şekil 4.11. OMMT grubundaki bir olgunun preoperatif görünümü



Şekil 4.12. Şekil 4.28'deki izlenen OMMT grubundaki olgunun postoperatif görünümü



Şekil 4.13. AMT grubundaki bir olgunun preoperatif görünümü



Şekil 4.14. Şekil 4.13'deki AMT grubundaki olgunun postoperatif görünümü

TARTIŞMA

Başarılı soket revizyonu, altta yatan skatrisyel dokunun ve kontrakte konjonktival dokunun uzaklaştırılmasıyla ilişkilidir. İşlemin başarılı kabul edilebilmesi için yeterli forniks derinliği ve uygun greftlerle yüzey alanı artışı sağlanmalıdır (4). Forniks kontraktüründe bukkal membranlar, nasal mukoza, nasal septum veya yumuşak damaktan alınan greftler, cilt greftleri kullanılmaktadır (34,35,41). Mukozal membranlar tüm dünyada soket rekonstrüksiyonunda en çok kullanılan metotlardan biridir (35). Ancak bu dokuların sınırlı olarak elde edilebilmesi, donör dokuya uygulanan cerrahi, uzun ameliyat süresi ve donör doku bölgesinde rahatsızlık hissi gibi nedenlerle kullanımını kısıtlıdır (34).

Anoftalmik soketteki sorunların giderilmesi cerrahi alanındaki karmaşık problemlerden birini oluşturmaktadır. Gözün alınmasından sonra orbitada hacim eksikliği, yağ atrofisi, miyofibroblast kontraksiyonu izlenirken, globu yerinde tutan ligamanlarda gevşeme olmaktadır. Tüm bu sorunların önlenmesi için ideal yöntem orbita implantının, primer cerrahi sırasında yerleştirilmesidir (55).

Amniyotik membran goblet hücre farklılaşması ile birlikte konjonktiva epitelini korumaktadır (7). Amniyotik membran transplantasyonu (AMT) epitelizasyonu hızlandırıp; inflamasyonu, vaskülarizasyonu ve skarlaşmayı azaltmaktadır (7,9,10,11,12,38,46). Yara iyileşmesi boyunca fibroblastik aktiviteden sorumlu olan TGF β 'nin supresyonunu yapmaktadır (20). Oftalmoloji alanında pterjium cerrahisi, oküler yanıklar, filtrasyon işlemleri, kök hücre yetmezliğinin tedavisinde kullanılan limbal transplantasyonlar, sembleferon tashihi gibi birçok göz yüzey hastalığında kullanılmaktadır (35,36). Biz de çalışmamızda amniyotik membranın bu üstün özelliklerinden yola çıkarak, AMT'nin alt forniks kontraktüründe olumlu etkisini göstermeyi hedefledik.

Solomon 2003 yılında yaptığı bir çalışmada kontrakte soketlerde AMT uygulamıştır (7). Amniyotik membranın, konjonktiva epitelinden farklı olan bukkal ve nazal mukozadan üstün olduğunu belirtmiştir (7).

Poonyathalang ve arkadaşları tarafından soket kontraktürü olan 20 hastaya AMT uygulanmıştır (34). Hastalar ortalama 13,6 ay izlenmiş, işleme bağlı greft

reddi, enfeksiyon gibi komplikasyonların görülmediği rapor edilmiştir (34). Yirmi hastanın 16'sına protez takılabilmiş, protez takma başarısı %80 olarak bildirilmiştir (4).

Bizim çalışmamızda AMT grubunda 1 olgu, OMMT grubunda da 1 olgu olmak üzere toplam 2 olguya protez takılamamıştır. Protez takma başarısı AMT grubunda %60, OMMT grubunda %40 olarak saptanmıştır. Bizim olgularımızda da işleme bağlı kanama, granülom oluşumu, greft reddi, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişmemiştir. OMMT grubunda 1 olguda, donör sahasında postoperatif tam iyileşme gözlenmesine rağmen, ağız içinde rahatsızlık hissi olmuştur.

Anoftalmik sokette bakteri kolonizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada konjonktival kültürlerde en sık üreyen bakteriler, Staphylococcus Epidermidis ve Staphylococcus Aureus olarak bildirilmiştir. Uzun süre protez kullanan hastalarda enterik gram-negatif basillerin daha sık gözleendiği söylenmektedir (54).

Dermal yağ greftler soket rekonstrüksiyonunda 1978'de Smith ve Petrilli tarafından kullanılmıştır (53). Protez hareketi iyi, hacim kaybı ve komplikasyonları az olduğu için seçilmiş vakalarda önermişlerdir. Aquilar ve arkadaşları santral greft nekrozu, greftte büzülme, soket enfeksiyonu, sokette kıl gelişimi, granülom oluşumu, ülserasyon, keratinizasyon, hematoma gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (53).

Bajaj ve arkadaşları soket kontraktürü olan 20 hastanın 10'una AMT, 10'una OMMT uygulamışlardır (35). Olguların üst ve alt forniks derinliğine, soket hacimlerine, protez motilitelerine bakılmıştır. İki cerrahi grupta da benzer sonuçlar izlenmiştir (35).

Kumar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada AMT'nin, daha az morbidite, hızlı iyileşme, iyi protez uyumu, kontraktür ve komplikasyon görülmesi açısından OMMT'ye alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (36).

Bizim çalışmamızda AMT grubunda klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri açısından preoperatif ve postoperatif değerlerde istatistiksel olarak belirgin fark saptanırken, OMMT grubunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AMT ve OMMT grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 2 cerrahi grup

arasında klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri açısından preoperatif ve postoperatif değerlerde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Amniyotik membranın elde edilmesi kolay, uygulaması pratiktir. OMMT’de ağız içi donör sahasına yapılan müdahale cerrahi süreyi uzatmakta, nazal entübasyon gerektirmesi de genel anestezi açısından zorluk doğurabilmektedir.

Soket darlığı bulunan hastaların sosyal, ekonomik, psikolojik yönden birçok sorunu olabilmektedir. Soket yetmezliği nedeniyle uyumsuz protezi olan hastaların mesleki yaşamları da etkilenmektedir. Hastaların anoftalmik soketleri nedeniyle oluşan psikososyal ve estetik kaygıları en iyi şekilde değerlendirilip, hastanın, okuloplastik cerrah ve protez teknisyeni ile işbirliği kurması sağlanmalıdır. Hastaya mevcut klinik durumu, yapılacak cerrahi detaylı olarak anlatılmalıdır.

AMT son yıllarda soket cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etkinliğini göstermek için daha uzun izlem süreli, daha çok olgu içeren kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

SONUÇLAR

- 1- Amniyotik membran transplantasyonu grubunda klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri açısından, preoperatif ve postoperatif değerlerde istatistiksel olarak belirgin fark saptanmıştır. Amniyotik membran transplantasyonu soket cerrahisinde, klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri üzerine etkin bir yöntemdir.
- 2- Oral mukozal membran transplantasyonu grubunda klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri açısından preoperatif ve postoperatif değerlerde istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır.
- 3- Oral mukozal membran transplantasyonu grubunda bir olguda postoperatif kısmi beslenme problemleri görülmüştür. Ancak hastanın sosyal yaşamını etkilememiştir. Ağız içi bakım postoperatif dönemde sağlanmalıdır.
- 4- Oral mukozal membran transplantasyonunda postoperatif greft renk uyumu problem olabilmektedir.
- 5- Mükerrer cerrahiler, orbitaya uygulanmış radyoterapi, kimyasal yanıklar, ilk başvurudaki ileri soket evresi, kuru, fibrotik soket varlığı, cerrahi başarıyı olumsuz etkileyen faktörlerdir.
- 6- İki cerrahi grupta da işleme bağlı komplikasyon görülmemiştir.
- 7- Gözyaşı *Transforming growth factor β 1* düzeyi, 2 cerrahi grupta da, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca postoperatif değerlerde azalma görülmüştür.
- 8- İstatistiksel olarak klinik parametreler ve impresyon sitolojisi evreleri açısından oral mukozal membran transplantasyonu ve amniyotik membran transplantasyonu grubu arasında, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 9- Amniyotik membran transplantasyonu, oral mukozal membran transplantasyonuna alternatif bir yöntem olarak kontrakte soket cerrahisinde kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Silverstone PJ, Beyer-Machule CK, Schaefer DP, Della Rocca RC: Treatment of anophthalmos and socket reconstruction. In Della Rocca RC, Nesi FA, Lisman RD(eds): Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.St.Louis, CV Mosby, 1987, pp 1329-1359.
2. Fox SA: Socket Repairs.In: Ophthalmic Plastic Surgery, 4.baskı.1970:449-462.
3. Migliori ME: Evaluation and management of the anophthalmic socket. In Bosniak N: Principles and Practice of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. Philadelphia WB Saunders, 1996,pp 1105-1126.
4. Putterman AM, Karesh JW: A surgical technique for the successful and stable reconstruction of the totally contracted ocular socket. Ophthalmic Surgery 1988; 19:193-201.
5. Putterman AM: Reconstruction of the contracted ocular socket. Australian and New Zealand J Ophthalmol 1985; 13:171-178.
6. Lee AC, Fedorovich I, Heinz GW, Kikkawa DO: Socket reconstruction with combined mucous membrane and hard palate mucosal grafts. Ophthalmic Surg Lasers 2002; 33:463-468.
7. Solomon A, Espana EM, Tseng SC: Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the fornices. Ophthalmology 2003; 110: 93-100.
8. Jain S, Rastogi A: Evaluation of the outcome of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in symblepharon. Eye 2004; 18:1251-1257.
9. Solomon A, Pires RT, Tseng SC: Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. Ophthalmology 2001; 108:449-60.
10. Espana EM, Di Pascuale M, Grueterich M, et al: Keratolimbal allograft in corneal reconstruction. Eye 2004; 18:406-17.

11. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, et al: Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002; 109:1159-66.
12. Sangwan VS, Murthy SI, Bansal AK, Rao GN: Surgical treatment of chronically recurring pterygium. *Cornea* 2003; 22:63-65.
13. Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, Gao YY, Rafii AB: Intraoperative mitomycin c and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology* 2005; 112:1-8.
14. Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, Caronia RM, Kanellopoulos AJ, Sforza PD, Aversa GD: Subconjunctival mitomycin c for treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999; 106:72-79.
15. Lan DS, Wong AK, Fan DS, Chew S, Kwok PS, Tso MO: Intraoperative mitomycin c to prevent recurrence of pterygium after excision. *Ophthalmology* 1988; 105:901-905.
16. Solomon A, Kaiserman I, Raiskup FD, Landau D, Pery JF: Long term effects of mitomycin c in pterygium surgery on scleral thickness and the conjunctival epithelium. *Ophthalmology* 2004; 111:1522-1527.
17. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE: Long term results of intraoperative mitomycin c in the treatment of recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:288-291.
18. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, Talley AR, Speaker MG: Serious complications of topical mitomycin c after pterygium surgery: *Ophthalmology* 1992; 99:1647-1654.
19. Elder MJ, Dart JG, Lightman N: Conjunctival fibrosis in ocular cicatricial pemphigoid- the role of cytokines. *Exp Eye Res* 1997; 65:165-176.
20. Lee SB, Li DQ, Tan DT, Meller D, Tseng SC: Suppression of TGF- β signaling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts amniotic membrane. *Cur Eye Res* 2000; 20:325-334.

21. Powers MR, Qu Z, O'Brien B, Wilson DJ, Thompson JE, Rosenbaum JT: Immunolocalization of bFGF in pterygium: Association with mast cells. *Cornea* 1997; 16:545-549.
22. McKelvie: Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:328-337.
23. Calonge M, Diebold Y, Saez V, Enriquez de Salamanca A, Garcia-Vazquez C, Corrales RM, Herreras JM: Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004; 78:457-72.
24. Tole D, McKelvie PA, Daniell M: The reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia using impression cytology. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:154-158.
25. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD: Cellulose acetate impressions of the ocular surface. *Arch Ophthalmol* 1983, 101:1869-1872.
26. Chang WJ, Tse DT, Rosa RH, Huang A, Johnson TE, Schiffman J: Conjunctival cytology features of giant papillary conjunctivitis associated with ocular prostheses. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005; 21:39-4.
27. John T: Human amniotic membrane transplantation: Past, present and future. *Ophthalmol Clin N Am* 2003; 16:43-65.
28. Dua HS, Gomes J, King A: The amniotic membrane. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:51-77.
29. Gomes J, Romano A, Santos MS, Dua HN: Amniotic membrane use in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:233-240.
30. Klenkler B, Sheardown H: Growth factors in the anterior segment: role in tissue maintenance, wound healing and ocular pathology. *Experimental Eye Research* 2004; 79:677-688.
31. Tseng S, Li D, Ma X: Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999; 179 325-35.

32. Hopkinson A, McIntosh RS, Tighe PJ: Amniotic membrane for ocular surface reconstruction: donor variations and the effect of handling on TGF-beta content. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:4316-22.
33. Kay EP, Lee HK, Park KS, Lee SC: Indirect mitogenic effect of transforming growth factor- β on cell proliferation of subconjunctival fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:481-486.
34. Poonyathalang A, Preechawat P, Pomsathit J, Mahaisaviriya P: Reconstruction of contracted eye socket with amniotic membrane graft. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005; 21:359-62.
35. Bajaj MS, Pushker N, Singh KK, Chandra M, Ghose N: Evaluation of amniotic membrane grafting in the reconstruction of contracted socket. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006; 22:116-20.
36. Kumar S, Sugandhi P, Arora R, Pandey PK: Amniotic membrane transplantation versus mucous membrane grafting in anophthalmic contracted socket. *Orbit.* 2006; 25:195-203.
37. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331:1286-1292.
38. Hao Y, Ma DHK, Hwang DG, Kim WS, Zhang F: Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 2000; 19; 348-352.
39. Goyal R, Jones SM, Espinosa M, Green V, Nischal KK: Amniotic membrane transplantation in children with symblepharon and massive pannus. *Arch Ophthalmol* 2006; 124; 1435-1440.
40. Singh R, Joseph A, Umapathy T, Tint NL, Dua HN: Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol* 2005; 89; 1655-16.
41. Mavrikakis I, Malhotra R: Surgical management of the severely contracted socket following reconstruction. *Orbit* 2006; 25; 215-219.

42. Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G: Role of amniotic membran transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2003; 110; 474-480.
43. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee N: Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997; 124; 765-774.
44. Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE: Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology* 1999; 106; 1504-1511.
45. Dua HS, Blanco AA: Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999; 83; 748-752.
46. Blanco AA, Pillai CT, Dua H: Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 1999; 83; 399-402.
47. Tejwani S, Kolari RS, Sangwan VS, Rao GN: Role of amniotic membrane graft for ocular chemical and thermal injuries. *Cornea* 2007; 26; 21-26.
48. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K: Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997; 104; 2068-2076.
49. Arora R, Mehta D, Jain V: Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye* 2005; 19; 273-278.
50. Solomon A, Pires RTF, Tseng SCG: Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001; 108; 449-460.
51. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SCG: Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997; 104; 974-985.
52. Ti S, Tow SLC, Chee SP: Amniotic membrane transplantation in entropion surgery. *Ophthalmology* 2001; 108; 1209-1217.

53. Totuk Ö, Göka Ş, Acarođlu G, Çakar P, Köklü G, Fırat E: Soket rekonstrüksiyonunda dermofat greft uygulamalarımız. MN Oftalmoloji 2000: 7; 379-381.
54. Taner P, Yazıcı B, Akarsu C, Demirbaş E, Ergin A: Anoftalmik sokette bakteri kolonizasyonu. T. Oft. Gaz 2003: 33; 484-487.
55. Erdođan H, Ünal M, Konuk O: Sekonder orbita implantasyonu. T. Klin J Ophthalmol 2003: 12; 96-101.