

Transplantacija amnijske membrane u liječenju bolesti prednjeg segmenta oka

Lovrić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:368586>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Maja Lovrić

**TRANSPLANTACIJA AMNIJSKE
MEMBRANE U LIJEČENJU BOLESTI
PREDNJEG SEGMENTA OKA**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Maja Lovrić

**TRANSPLANTACIJA AMNIJSKE
MEMBRANE U LIJEČENJU BOLESTI
PREDNJEG SEGMENTA OKA**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Klinici za očne bolesti, KBC Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, Katedra za oftalmologiju i optometriju.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Suzana Matic, dr. med., specijalist oftalmolog, subspecijalist prednjeg segmenta oka

Rad ima 21 stranicu i 4 tablice.

ZAHVALA

Veliko hvala izv. prof. prim. dr. sc. Suzani Matić na pristupačnosti i savjetima u pisanju diplomskoga rada.

Hvala i prof. Kristini Kralik na statističkoj analizi podataka.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na svesrdnoj podršci tijekom studija.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Indikacije za transplantaciju amnijske membrane	1
1.1.1. Bulozna keratopatija	1
1.1.2. Ulkus rožnice	2
1.1.3. Keratitis	2
1.1.4. Melting rožnice	3
1.1.5. Perforacija rožnice	3
1.2. Priprema amnijske membrane	4
1.3. Kirurška tehnika.....	5
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI.....	9
4.1. Opća obilježja ispitanika.....	9
5. RASPRAVA.....	11
6. ZAKLJUČCI.....	14
7. SAŽETAK.....	15
8. SUMMARY	16
9. LITERATURA	17
10. ŽIVOTOPIS	21

POPIS KRATICA

AM – amnijska membrana

hAM – humana amnijska membrana

HSV – *Herpes simplex virus*

LSCD – nedostatak limbalnih matičnih stanica (prema engl. *limbal stem cell deficiency*)

LSCT – transplantacija limbalnih matičnih stanica (prema engl. *limbal stem cell transplantation*)

NHCU – nezacjeljujući ulkus rožnice (prema engl. *non-healing corneal ulcer*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

PGE2 – prostaglandini E2

SLET – jednostavna transplantacija limbalnog epitela (prema engl. *simple limbal epithelial transplantation*)

SSCE – sektorska sekvencijalna epitektomija konjunktive (prema engl. *sectors sequential conjunctival epitheliectomy*)

TAM – transplantacija amnijske membrane

1. UVOD

1.1. Indikacije za transplantaciju amnijske membrane

Amnijska membrana (AM) koristi se u oftalmologiji prvenstveno zbog svoje sposobnosti da osigura podlogu za rast stanica, pruži mehaničku potporu te djeluje kao zaštitna barijera koja osim što pomaže u zaštiti rane, potiče i njezino zacjeljivanje (1). Zahvaljujući svojim strukturnim svojstvima te prisutnosti brojnih bioaktivnih proteina, ona ima ključnu ulogu u poticanju epitelizacije. AM ima bazalnu membranu, koja osobito po sastavu kolagena, nalikuje na bazalnu membranu rožnice i konjunktive, što omogućava na njoj proces obnavljanja epitela. Sadrži i mnoge trofičke čimbenike, uključujući epidermalni faktor rasta, neurotrofične tvari i faktore rasta keratocita, koji dostavljanjem na ranu, dodatni su poticaj zacjeljivanju. Transplantacijom AM-a smanjuje se i izražavanje protuupalnih citokina. Osim što potiče epitelizaciju, AM ima snažan protuupalni, imunosupresivni, antiangiogeni te antifibrotični učinak. Sve ove karakteristike omogućuju njezinu efikasnu zamjenu za oštećeno očno tkivo (2). Transplantacija humane amnijske membrane (hAM) ima široku primjenu u rožničnoj i konjuktivalnoj rekonstrukciji, uključujući brojna stanja različite etiologije, poput opekline, kemijskih ozljeda, perforacije rožnice, bulozne keratopatije, perzistentnih rožničnih defekata te stanja nakon perforativne keratoplastike (3).

1.1.1. Bulozna keratopatija

Bulozna keratopatija bolest je endotela rožnice, uzrokovana gubitkom stanica ili nedovoljnom funkcijom endotela. Predstavlja patološko stanje koje je karakterizirano oticanjem strome rožnice, a posljedično i stvaranjem bula na površini samog epitela ili ispod njega (4). Broj endotelnih stanica se tijekom života smanjuje te one ne posjeduju sposobnost regeneracije. Njihov gubitak povezuje se s kirurškim traumama, kroničnim upalama te Fuchsovom distrofijom (5). Dekompenzacija rožničnog endotela dovodi do nakupljanja tekućine u rožnici, njezinog edema, a napredovanje ovog stanja do bulozne keratopatije (6). Prozirnost rožnice ovisi o njezinoj sposobnosti da ostane dehidrirana, što omogućuje NaK-ATPazna pumpa u staničnim membranama endotela. Ona aktivno uklanja tekućinu iz strome rožnice sprječavajući njezinu prekomjernu hidrataciju. Ako se endotelne stanice oštete te se smanji njihov broj, smanjuje se učinkovitost ispumpavanja tekućine. Simptomi bulozne keratopatije variraju od blažih poput pojačane osjetljivosti na svjetlost, zamućenja vida, crvenila očiju, boli, iritacije, osjećaja prisutnosti stranog tijela, do mogućih ozbiljnih kao što je gubitak vida. Konzervativno

liječenje bulozne keratopatije uključuje hipertonične agense, poput kapi i masti natrijeva klorida, pri čemu se stvara hipertonični suzni sloj koji povlači višak tekućine iz rožnice. Koriste se i mekane kontaktne leće, kao vrsta zaštitne barijere jer smanjuju bol i sprječavaju stvaranje novih bula. Ako liječenje konzervativnim metodama, ne uspije, potreban je kirurški zahvat transplantacije rožnice (5).

1.1.2. Ulkus rožnice

Ulkus rožnice je oštećenje epitela rožnice koje se širi u stromu i može dovesti do gubitka vida. Nastaje kao posljedica teže infekcije ili nekih neinfektivnih stanja, poput deficijencije vitamina A, autoimunih bolesti te raznih sistemskih stanja. Proces razvoja ulkusa uključuje razgradnju tkiva, infiltraciju i nekrozu, a može dovesti do raznih komplikacija kao što su ožiljci na rožnici, vaskularizacija, perforacija, katarakta, glaukom, endoftalmitis. Razlikujemo površinski i dubinski ulkus, a može se nalaziti centralno, periferno i paracentralno. Ulkusi se klasificiraju prema lokaciji, uzroku i zahvaćenim slojevima rožnice (2). Često uzrokuju bol i nelagodu u oku. Rana dijagnostika i izbor pravilnog oblika liječenja od ključne su važnosti (7). Konzervativno liječenje ulkusa rožnice, bakterijske etiologije, obično započinje primjenom topičkih antibiotika, pri čemu se najčešće koriste fluorokinoloni. Zbog sve većeg problema s antibiotskom rezistencijom, preporuka je uzimanje uzorka za kulturu ulkusa rožnice te provjera osjetljivosti. Kod ulkusa uzrokovanih gljivicama, najčešće se primjenjuje natamicin, a kod *Acanthamoeba* keratitisa i ulkusa rožnice liječenje se obično provodi antiamebskom terapijom. Ako konzervativne metode liječenja ne pomognu, može biti potrebna kirurška intervencija kao što je transplantacija amnijske membrane (TAM) (2).

1.1.3. Keratitis

Keratitis je upala rožnice karakterizirana njezinim oticanjem, prodiranjem upalnih stanica i cilijarnom kongestijom. Takav upalni odgovor može dovesti do nastanka ulkusa te potencijalnog gubitka vida kao posljedice oštećenja rožnice. Keratitis može biti povezan s infektivnim ili neinfektivnim stanjima, međutim keratitis infektivne prirode predstavlja najveći dio slučajeva. Intaktni epitel rožnice predstavlja prepreku u prodiranju većine mikroorganizama, no neki virulentniji patogeni, mogu proći i kroz neoštećen epitel te uzrokovati ovo stanje. Infektivni keratitis može biti: bakterijski, gljivični, uzrokovan protozoima, virusni te keratitis uzrokovan helmintima i oomicetama. Neinfektivni uzroci obuhvaćaju neurotrofični keratitis, autoimune poremećaje kao što je reumatoidni artritis,

sistemske eritematozni lupus; ozljede, oštećenja rožnice, kseroftalmiju i mnoge druge (8). Dijagnostika obično započinje uzimanjem uzorka rožnice za kulturu, a PCR testovi i in vivo konfokalna mikroskopija mogu pružiti dodatne informacije. Virusni keratitis najčešće se dijagnosticira na temelju kliničke slike, zbog specifičnih kliničkih simptoma. Liječenje se često započinje empirijski (9).

1.1.4. Melting rožnice

Melting rožnice uzrokuju stanja kao što su infekcije, sterilne upale, kemijske traume te kirurške komplikacije (10). Ako postoji defekt epitela, koji se ne liječi, dolazi do hidrolize kolagenih vlakana, odnosno razgradnje strome, što u konačnici završava stanjivanjem rožnice, a nerijetko prethodi i njezinoj perforaciji. U ovom mehanizmu ključnu ulogu imaju eikozanoidi i matriks metaloproteinaze. Suprotno tomu, prostaglandini E2 (PGE2) predstavljaju zaštitu za integritet rožnice. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) koji inhibiraju PGE2, mogu posljedično tome dovesti do stanjenja rožnice. Preoperativno kod operacije katarakte često se primjenjuju topički NSAID, na primjer Bromfenak natrij, radi smanjenja boli, upale, sprječavanja mioze. Razvoj topljenja rožnice uz njihovu upotrebu, moguć je ako su prisutni određeni faktori rizika poput keratokonusa, sistemskih imunoloških bolesti kao što je reumatoidni artritis, šećerna bolest, nedavne operacije oka. Često se koriste uz bromfenak natrij i antiseptične kapi, na bazi poliheksametilen bigvanida, koje nose jednak rizik u bolesnika kod kojih prethodno već postoji epitelni defekt (11). Bolesti površine oka uvijek predstavljaju rizik za melting rožnice, stoga i kod nekomplikirane operacije katarakte treba o tome voditi računa (12).

1.1.5. Perforacija rožnice

Perforacija rožnice je hitno stanje, s mogućim teškim posljedicama, poput smanjenja vida, njegovog potpunog gubitka, endoftalmitisa, ili čak gubitka oka. Uzroci ovog stanja mogu biti različite prirode, poput traume, infekcija, autoimunih bolesti te površinskih bolesti oka. Najčešći uzroci infektivne etiologije su bakterijske infekcije, potom virusne dok su gljivične najmanje učestale. Osim infekcija, uzrokuju ga i upalne bolesti kao što je Wegenerova granulomatoza i Morenov ulkus te reumatoidni artritis. Trauma je još jedan značajan faktor koji može ozbiljno oštetiti rožnicu, pri tome dovodeći do procesa topljenja i nekroze. Početak pojave simptoma je nagao, javlja se bol, suženje te može doći do naglog pada vidne oštine (13). Bol može biti posljedica bolesti površine oka ili može nastati kao sekundarni simptom spazma

šarenice ili cilijarnog tijela te hemoragijskog odignuća žilnice. Povećano suženje uglavnom je uzrokovano gubitkom očne vodice (15). Kliničkim pregledom obično se utvrđuje da je prednja očna sobica spljoštena, a očni tlak smanjen. Ako dođe do istjecanja očne vodice, Seidelov test pokazat će pozitivan rezultat. Srednja očna ovojnica može prolabirati na mjestu gdje je nastala perforacija (13). Liječenje perforacija rožnice varira ovisno o veličini, lokalizaciji i etiologiji. Manje perforacije liječe se primjenom tkivnih ljepila, rožničnih graftova, koji imaju ulogu potpore i jačanja rožnice kada je ona stanjena te pedikularnih konjuktivalnih reznjeva, kod kojih se pomiče konjuktivalno tkivo radi prekrivanja perforacije. Kod opsežnih perforacija, primjenjuje se hitna keratoplastika (14, 15).

1.2. Priprema amnijske membrane

Ljudska posteljica uzima se tijekom planiranog carskog reza u sterilnim operacijskim uvjetima. Za ovaj postupak roditelji daju svoju suglasnost. Kako bi se smanjio rizik prijenosa bolesti i kontaminacije, provodi se testiranje na zarazne bolesti, kao što je primjerice virus humane imunodeficijencije ili hepatitis. Nakon prikupljanja, posteljica se transportira ohlađena do specijalizirane banke tkiva. Posteljica se prije obrade pregledava kako bi se isključile određene komplikacije kao što su prijevremeno pucaanje plodovih ovoja, fetalne malformacije ili infekcije, koje bi onemogućile njezinu upotrebu. Posteljica se zatim čisti primjenom fiziološke otopine. Nakon tog postupka, slijedi odvajanje amnijske membrane od ostatka posteljice i korionskog dijela (16). Pripremljena tkiva obično se tretiraju otopinama koje sadrže antibiotike i antimikotike (1). Ovisno o vrsti primjene za koju se priprema, hAM se reže na odgovarajuće dimenzije, u oftalmologiji to iznosi 2cm x 2 cm. Postoji nekoliko metoda čuvanja ovih tkiva. U njih ubrajamo svježe ili duboko zamrzavanje, krioprezervaciju i sušenje, uključujući metode sušenja primjenom topline, zraka te liofilizacije. Krioprezervacija, koja čini najveći postotak proizvoda amnijske membrane na tržištu, podrazumijeva zamrzavanje hAM-a na -80 °C, nakon što je tkivo oprano krioprotektivnim sredstvima. Ovaj postupak omogućuje dugotrajno skladištenje, ali materijal mora biti zamrznut čitavo vrijeme, prilikom pohrane i transporta (16). Za suho skladištenje, hAM se može sušiti na zraku ili toplinom ili liofilizirati. Liofilizacija amnijske membrane ili sušenje zamrzavanjem, uključuje početno zamrzavanje na -80 °C, iza kojeg slijedi uklanjanje vode sublimacijom. Ovim postupkom zaustavljaju se unutarstanične enzimske reakcije koje bi inače promijenile stanje tkiva. Rezultat je suho stabilno tkivo, što omogućuje dugotrajno čuvanje na sobnim temperaturama bez korištenja posebne opreme (1, 16). Tehnika sušenja na zraku ili toplinom, podrazumijeva, uklanjanje

ostatka vlage iz obrađenog materijala uz pomoć topline ili zraka. Tkiva obrađena ovom metodom su najtanja. Zbog izazova u standardizaciji postupka, ova je metoda manje uobičajena (16). Kako bi se osigurala sterilnost tkiva, primjenjuje se i sterilizacija, na primjer upotrebom zračenja (gama zračenje). Važna je primjena strogih mjera od prikupljanja biološkog materijala za obradu pa sve do njegove pripreme (1, 16). Obrada hAM-a ima utjecaj na njezine karakteristike. Debljina i biomehanička svojstva hAM-a razlikuju se ovisno o metodi prezervacije. Smrzavanje u usporedbi sa sušenjem, bolje očuva biomehanička svojstva i strukturne komponente, iako su metode sušenja jednostavnije. Sve metode prezervacije uglavnom osiguravaju strukturnu cjelovitost membrane, no u većoj mjeri utječu na sadržaj proteina. Smrzavanje i krioprezervacija primjerice manje utječu na proteine u usporedbi sa sušenjem ili liofilizacijom, iako se primjenom zaštitnih agenasa može umanjiti ovaj utjecaj (16).

1.3. Kirurška tehnika

Način aplikacije amnijske membrane prilagođava se prema specifičnom oftalmološkom stanju i osobinama ozljede, uključujući njezino mjesto, veličinu i dubinu. *Inlay graft* ili transplantat postavlja se s epitelnom stranom okrenutom prema gore unutar rane, gdje djeluje kao oslonac za epitelizaciju i s vremenom se integrira s očnom površinom. Ovisno o dubini ozljede, može se koristiti više slojeva. *Onlay graft*, privremeno djeluje kao biološki zavoj, štiteći ozljedu od vanjskih utjecaja. Epitelna strana membrane postavlja se usmjerena dolje, a metoda se primjenjuje kod površinskih ozljeda ili teških upala (14). Kod dubljih lezija primjenjuje se višeslojna membrana, na način da je epitelni sloj jedne usmjeren gore, a druge prema dolje, kako bi se potaknuo rast novog epitela između dva sloja transplantanta. Višeslojni graftovi mogu pružiti bolju zaštitu i smanjiti rizik od ponovne pojave problema (10). AM se također koristi zajedno s metodom transplantacije limbalnih matičnih stanica (LSCT, *limbal stem cell transplantation*) u terapiji nedostatka limbalnih matičnih stanica (LSCD, *limbal stem cell deficiency*). Postoje dvije kirurške metode koje se koriste za sprječavanje miješanja konjunktivnih i rožničnih stanica nakon LSCT, što osigurava njegov uspjeh. Trenutno se često primjenjuje sektorska sekvencijalna epitektomija konjunktive (SSCE, *sectors sequential conjunctival epitheliectomy*) koja mehanički uklanja konjunktivne stanice koje migriraju na rožnicu. Jednostavna transplantacija limbalnog epitela (SLET, *simple limbal epithelial transplantation*) metoda, uvedena 2012., uključuje uzimanje malog dijela limbalnog tkiva, pripremu oka primatelja, postavljanje amnijskog presatka i donorskog tkiva na rožnicu. SLET

je pokazao visoku uspješnost i predstavlja manje invazivnu alternativu za liječenje LSCD-a (17).

2. CILJEVI

1. Procijeniti udjele transplantiranih bolesnika s obzirom na tehniku izvođenja zahvata, indikacije za zahvat i potrebu za reoperacijom tijekom razdoblja od 2013. – 2023. godine
2. Ispitati postoji li razlika u ishodima s obzirom na tehniku izvođenja zahvata

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici s patološkim promjenama na rožnici u kojih je transplantirana amnijska membrana tijekom desetogodišnjeg razdoblja 2013. – 2023. godine na Klinici za očne bolesti, KBC Osijek razvrstani u skupine ovisno o indikaciji, broju slojeva transplantirane membrane, ishodu vidne oštine te potrebi za reoperacijom.

3.3. Metode

U istraživanju su se koristili medicinski zapisi koji sadrže podatke o indikaciji za postupak transplantacije humane amnijske membrane, kliničkom nalazu na rožnici (trofički ulkus, bulozna keratopatija, perforacija rožnice, keratitis, melting rožnice) i vidnoj oštini prije i poslije zahvata, eventualnoj reoperaciji, demografskim obilježjima (dob, spol), te tehnicima transplantacije amnijske membrane. Isti podatci statistički su obrađeni i uspoređeni. Mjera ishoda je bila poboljšanje vidne oštine i potreba za reoperacijom.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci opisani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci prikazani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim varijablama prije i nakon zahvata testirane su Wilcoxonovim testom (iskazana razlika i 95 % raspon pouzdanosti. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*).

4. REZULTATI

4.1. Opća obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 69 bolesnika u kojih je transplantirana amnijska membrana tijekom razdoblja od 2013. do 2023. godine. S obzirom na spol, 23 (33,3 %) bolesnika su muškog, a 46 (66,7 %) ženskog spola. Medijan dobi bolesnika je 77 godina, u rasponu od 9 do najviše 94 godine. Nešto je više operiranih desnih očiju, 36 (52,2 %). Najučestalija indikacija za zahvat je *keratopathia bullosa* u 52 (75,4 %) bolesnika te kod 7 (10,1 %) *ulcus corneae profundum*. Po jedan (1,4 %) ispitanik su s *perforatio corneae et sclere* i *ulcus corneae et endophtalmitis*. Jednoslojni zahvat je u 40 (58 %) bolesnika a troslojni u 17 (24,6 %) bolesnika (Tablica 1.).

Tablica 1. Opća i klinička obilježja bolesnika

Spol [n (%)]	
Muškarci	23 (33,3)
Žene	46 (66,7)
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	77 (67 – 87)
Operirano oko [n (%)]	
Desno	36 (52,2)
Lijevo	33 (47,8)
Indikacije za zahvat [n (%)]	
<i>keratopathia bullosa</i>	52 (75,4)
<i>ulcus corneae profundum</i>	7 (10,1)
<i>perforatio corneae</i>	5 (7,2)
<i>perforatio corneae et sclere</i>	1 (1,4)
<i>ulcus corneae et endophtalmitis</i>	1 (1,4)
<i>perforatio imminens</i>	3 (4,3)
Slojevi [n (%)]	
Jednoslojno	40 (58,0)
Dvoslojno	12 (17,4)
Troslojno	17 (24,6)

Reoperacija je učinjena kod 6 (8,7 %) bolesnika i to kod 3/6 jedna, a samo kod 1/6 bolesnika tri reoperacije (tablica 2.).

Tablica 2. Učestalost i broj reoperacija

Učinjena reoperacija [n (%)]	6 (8,7)
Koliko reoperacija	
Jedna	3/6
Dvije	2/6
Tri	1/6

Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika u odnosu na reoperaciju i vrstu zahvata (Tablica 3.).

Tablica 3. Povezanost reoperacije s vrstom zahvata

	Broj (%) bolesnika u odnosu na reoperaciju			P*
	Bez reoperacije	Reoperacija	Ukupno	
Slojevi				
Jednoslojno	38 (60,3)	2/6	40 (58)	0,24
Dvoslojno	11 (17,5)	1/6	12 (17,4)	
Troslojno	14 (22,2)	3/6	17 (24,6)	
Ukupno	63 (100)	6/6	69 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Značajno su više vrijednosti vidne oštine nakon učinjenog zahvata u odnosu na prije zahvata (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 4.).

Tablica 4. Razlike u vrijednosti vidne oštine prije i nakon zahvata

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti		P*
	Prije zahvata	Nakon zahvata		od	do	
Vidna oština	0,10 (0,01 – 0,10)	0,10 (0,10 – 0,20)	0,05	0,045	0,050	<0,001

*Wilcoxonov test

5. RASPRAVA

AM primijenjena je u oftalmologiji prvi puta 1940-ih, kao zamjena za očnu spojnicu, čime su postignuti dobri rezultati. U današnje vrijeme transplantacija amnijske membrane postala je široko rasprostranjena metoda u oftalmologiji, a sa sve boljim razumijevanjem njezinih svojstava, širi se i spektar indikacija njezine primjene. Razvojem i unaprjeđenjem tehnike za očuvanje AM-a, skladištenja i distribucije, ovo tkivo je postalo široko dostupno. Ipak, za postizanje optimalnih rezultata ključna je njezina promišljena primjena, te pažljiv odabir pacijenata (3, 17).

U ovom istraživanju promatrani su ishodi transplantacije amnijske membrane kod 69 bolesnika s različitim patološkim promjenama na rožnici, u kojih je transplantirana amnijska membrana u razdoblju 2013. – 2023. godine na Klinici za očne bolesti, KBC Osijek, Medicinskog fakulteta u Osijeku. Uspoređeni su rezultati vidne oštine, jednog od važnih ishoda u procjeni uspješnosti transplantacije, prije i nakon zahvata, kao i učestalost reoperacija i drugih povezanih čimbenika. Medijan dobi bolesnika iznosio je 77 (9 – 94) godina, te je bilo dvostruko više pacijenata ženskog spola. Zemanová i sur. u svojoj su studiji imali različitu spolnu raspodjelu, no nije se potvrdila povezanost između spola i njegova utjecaja na razvoj bolesti površine oka. Također, imali su sličan medijan dobi bolesnika koji je iznosio 70 godina (18). Ottobelli i sur. u svom su istraživanju analizirajući 3000 bolesnika, utvrdili da je učestalost bolesti površine oka bila veća kod starijih pacijenta, što isto korelira s ovom studijom (19). Nešto je više operiranih desnih očiju, ipak nema pravila koje je oko češće zahvaćeno određenim stanjem. Razumijevanje učestalosti indikacija za transplantaciju rožnice važno je radi poboljšanje ishoda liječenja, primjene učinkovite terapije i moguće prevencije bolesti. U ovom istraživanju, najčešći klinički nalaz na rožnici zbog kojeg je indiciran kirurški zahvat, bila je *keratopathia bullosa*, sveukupno 52 bolesnika. Druga najučestalija indikacija za TAM bio je *ulcus corneae profundum*, kod 7 (10,1 %) bolesnika. U studiji koju su proveli Szkodny i sur. koja je uključivala 3021 transplantaciju amnijske membrane, bulozna keratopatija se također pokazala vodećim uzrokom (20). Neke studije stavljaju ulkus rožnice na prvo mjesto, ispred bulozne keratopatije, što sugerira da se indikacije za transplantaciju amnijske membrane mogu razlikovati ovisno o geografskim ili populacijskim karakteristikama (21, 22). Razlike u rezultatima nameću potrebu za standardizacijom kriterija pri izboru pacijenata kako bi se moglo što kvalitetnije usporediti rezultate između različitih centara i studija. U provedenoj studiji, bilo je pet (7,2 %) ispitanika s *perforatio corneae*. Sličnu stopu učestalosti za perforaciju rožnice u svojim rezultatima imala je i velika studija koju su proveli Gao i sur. u kojoj je četvrta po redu, najčešća indikacija za

transplantaciju bila perforacija rožnice, s udjelom od 7,75 % (23). Razlike u prisutnosti određene indikacije između provedenog istraživanja i literature, također mogu varirati i zbog broja ispitanika. U svakom slučaju, literatura potvrđuje buloznu keratopatiju, kornealni ulkus te perforaciju rožnice, među vodećim uzrocima za TAM (20, 23). Među vodećim indikacijama u literaturi, nalaze se i keratitis te keratokonus koji nisu bili prisutni niti u jednog od 69 ispitanika ovog istraživanja (20, 24, 25). Najčešća vrsta zahvata je bila jednoslojna transplantacija amnijske membrane koja je učinjena kod 40 (58 %) pacijenata, kod 12 (17,4 %) dvoslojna, a kod 17 (24,6 %) pacijenata je izvedena troslojna tehnika. Višeslojne transplantacije primjenjuju se kod dubokih ulkusa rožnice i bjeloočnice, descemetokela i drugih težih defekta rožnice (26). Reoperacija je učinjena kod 6 (8,7 %) bolesnika i to jedna kod troje od šest, kod dvoje od šest dvije reoperacije, a samo kod jednog bolesnika su učinjene tri reoperacije. U skupini pacijenata s jednoslojnim TAM-om, dva su imala potrebu za reoperacijom, kod dvoslojne tehnike, jedan, a u slučaju troslojne, troje pacijenata. Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti reoperacija između različitih vrsta zahvata, što sugerira da broj slojeva možda ne utječe značajno na potrebu za dodatnim kirurškim zahvatima. Lacorzana i sur. u svojoj studiji na 223 transplantacije kod ne zacjeljujućeg rožničkog ukusa (NHCU), imali su nešto veću stopu uspjeha kod jednoslojnog nego kod višeslojnog TAM-a te smatraju kod određenih stanja poput NHCU jednoslojni TAM boljom tehnikom izbora (26). To sugerira da bi početna dijagnoza i stanje oka mogli imati utjecaj na krajnji ishod. Heterogenost indikacija u različitim uzorcima ispitanika, mogla bi objasniti ove razlike u rezultatima. U svojoj su studiji Lacorzana i sur. utvrdili stopu re-epitelizacije koja je iznosila 74,4 %, neovisno o uzroku ulkusa, također kod 92 % ispitanika je evidentirana stabilnost ili poboljšanje vidne oštine, što sugerira nisku stopu reoperacija (26). Dikmetas i sur. u svojoj su studiji dobili slične rezultate, odnosno potreba za reoperacijom je iznosila 7,5 % (27). Učestalost reoperacija u našoj studiji bila je 8,7 %, što je u korelaciji sa navedenim istraživanjima. S druge strane, Schuerch i sur. imali su nešto veći udio reoperacija. U svojoj su studiji proveli retrospektivnu analizu na 149 pacijenata s tvrdokornim ulkusima rožnice različite etiologije. Svi su liječeni transplantacijom amnijske membrane. Studija je pokazala da je ukupna uspješnost transplantacije bila 70 %, pri čemu su neurotrofični keratitis (93 %) i herpetički ulkusi (85 %) imali najviši uspjeh zatvaranja epitela. Najmanje uspješni rezultati zabilježeni su kod ulkusa povezanih s reumatskim bolestima (52 %) i odgođenim zacjeljivanjem nakon operacija na rožnici (57 %), ti su pacijenti uglavnom trebali reoperaciju (28). Ovi podaci ukazuju na to da na ishod, odnosno potrebu za ponovnim zahvatom, može utjecati više čimbenika, kao što je na primjer prisutnost drugih komorbiditeta u ispitanika. Važno je istaknuti neka ograničenja ove studije, poput malog uzorka, što može

ograničiti opću primjenjivost rezultata. Također, nisu sve indikacije jednako zastupljene, što može utjecati na rezultate za specifična klinička stanja. Isto tako, incidencija reoperacija može biti češća u uzorku u kojem je veći broj ispitanika, s dugotrajnim degenerativnim bolestima rožnice, u odnosu na skupinu ispitanika gdje prevladavaju blaža stanjima, što u konačnici može objasniti neke razlike u rezultatima između pojedinih istraživanja. Vidna oštrina predstavlja važan ishod u procjeni uspješnosti transplantacije amnijske membrane. Na temelju statističkih podataka iz ove studije, može se zaključiti da je došlo do značajnog poboljšanja vidne oštrine nakon provedenog zahvata. U studiji Lacorzana i sur. vidna oštrina nakon TAM-a bila je značajno bolja od vidne oštrine prije samog zahvata, i to u cijeloj skupini ispitanika, 56,5 % sudionika u istraživanju je imalo vidnu oštrinu prije TAM-a jednaku ili manju od ($\leq 0,01$), a od tog dijela, ukupno 13,5 % postiglo je nakon operacije vidnu oštrinu od ($\geq 0,05$) (26). Tabatabaei i sur. također su zabilježili u svom kliničkom ispitivanju poboljšanje vidne oštrine. Promatrane su dvije skupine pacijenata s bakterijskim keratitisom, jedna koja je primila samo rutinsku antibiotsku terapiju, i druga koja je uz nju primila i transplantaciju amnijske membrane. Nakon šest mjeseci, u drugoj skupini je evidentirano značajno poboljšanje vidne oštrine u odnosu na prvu (29). Casalita i sur. u svojoj studiji na 50 pacijenata, liječenih TAM, radi infektivnih rožničnih ulkusa, opisali su značajno poboljšanje neispravljene vidne oštrine (UCVA), te poboljšanje najbolje korigirane vidne oštrine (BCVA) (30). Neispravljena vidna oštrina mjeri se bez korekcije, naočala ili leća, i pokazuje koliko dobro osoba vidi s prirodnim vidom, dok najbolje korigirana vidna oštrina predstavlja vidnu oštrinu ostvarenu refrakcijom (31). Još nekoliko studija potvrđuje rezultate o pozitivnom učinku TAM na vidnu oštrinu (32, 33). Na temelju dobivenih rezultata i usporedbe s drugim studijama, transplantacija amnijske membrane pokazala se sigurnim i učinkovitim postupkom s poboljšanjem vidne oštrine u bolesnika različitih patologija površine oka, a dobiveni rezultati u ovoj studiji su u skladu sa sličnim istraživanjima. Transplantacija hAM, može se smatrati jednim od najvećih dostignuća u kirurgiji i liječenju različitih patoloških stanja rožnice. Ipak, nužne su daljnje studije s većim uzorcima i dužim praćenjem kako bi se dodatno potvrdili ovi nalazi.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata proizlaze sljedeći zaključci:

- Jednoslojni zahvat je imao najveći udio među transplantiranim bolesnicima, izveden je u 40 (58 %) pacijenata.
- Najučestalija indikacija za zahvat bila je bulozna keratopatija.
- Reoperacija je učinjena kod 6 (8,7 %) bolesnika i to kod 3/6 jedna, a samo kod 1/6 bolesnika tri operacije.
- Nema značajnih razlika u ishodima s obzirom na tehniku izvođenja zahvata.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti udjele transplantiranih bolesnika s obzirom na tehniku izvođenja zahvata, indikacije za zahvat i potrebu za reoperacijom tijekom razdoblja od 2013. – 2023. godine, te ispitati postoji li razlika u ishodima s obzirom na tehniku izvođenja zahvata.

Nacrt studije: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U studiju su bili uključeni pacijenti, kojima je transplantirana amnijska membrana na Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek, u razdoblju od 2013. do 2023. godine. U istraživanju su se koristili medicinski zapisi koji sadrže podatke o indikaciji za postupak transplantacije hAM, vidnoj oštrini prije i poslije zahvata, te eventualnoj reoperaciji, demografskim obilježjima (dob, spol), te tehnici transplantacije amnijske membrane. Ti su podatci statistički obrađeni i uspoređeni.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 69 pacijenata, medijana dobi od 77 godina. Najučestalija indikacija za transplantaciju amnijske membrane bila je bulozna keratopatija kod 52 (75,4 %), zatim ulkus rožnice kod 7 (10,1 %) i perforacija rožnice kod 5 (7,2 %) ispitanika. Većina pacijenata imala je jednoslojni zahvat, njih 40 (58 %). Reoperacija je bila potrebna kod šest pacijenata (8,7 %). Nije pronađena značajna povezanost između vrste zahvata i potrebe za reoperacijom (Fisherov egzaktni test, $P = 0,24$). Vidna oštrina pacijenata značajno se poboljšala nakon zahvata (Wilcoxonov test, $P < 0,001$).

Zaključak: Transplantacija amnijske membrane se pokazala učinkovitim metodom liječenja različitih patoloških stanja rožnice, iako je kod manjeg broja pacijenata bila potrebna reoperacija. Nije pronađena značajna povezanost između vrste zahvata i učestalosti reoperacija.

Ključne riječi: amnijska membrana; rožnica; transplantacija

8. SUMMARY

Title: Amniotic membrane transplantation in the treatment of anterior segment eye diseases

Objectives: The objectives of this study were to evaluate the distribution of transplanted patients based on the surgical technique used, the indications for the procedure, and the need for reoperation during the period from 2013 to 2023, as well as to examine whether there are differences in outcomes depending on the surgical technique used.

Study Design: A cross-sectional study with historical data

Patients and Methods: The study included patients who underwent amniotic membrane transplantation at the Department of Ophthalmology, University Hospital Center Osijek, during the period from 2013 to 2023. The study utilized medical records that contain data on the indication for the hAM transplantation procedure, visual acuity before and after the procedure, any potential reoperation, demographic characteristics (age, gender), and the technique used for amniotic membrane transplantation. These data were statistically analyzed and compared.

Results: The study was conducted on 69 patients with a median age of 77 years. The most frequent indication for amniotic membrane transplantation was bullous keratopathy in 52 patients (75.4%), followed by deep corneal ulcers in 7 patients (10.1%), and corneal perforation in 5 patients (7.2%) The majority of patients, 40 (58%), underwent a single-layer procedure. Reoperation was necessary in six patients (8.7%). No significant association was found between the type of procedure and the need for reoperation (Fisher's exact test, $P = 0.24$). The patients' visual acuity significantly improved after the procedure (Wilcoxon test, $P < 0.001$).

Conclusion: Amniotic membrane transplantation has been shown to be an effective method for treating various corneal pathologies, although a small number of patients required reoperation. No significant association was found between the type of procedure and the frequency of reoperations.

Keywords: amniotic membrane; cornea; transplantation

9. LITERATURA

1. Sharma R, Nappi V, Empeslidis T. The developments in amniotic membrane transplantation in glaucoma and vitreoretinal procedures. *Int Ophthalmol*. 2023;43(5):1771-1783.
2. Byrd LB, Gurnani B, Martin N. Corneal Ulcer. Treasure Island (FL): StatPearls; 2024.
3. Malhotra C, Jain AK. Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant*. 2014;4(2):111-121.
4. Gonçalves ED, Campos M, Paris F, Gomes JA, Farias CC. Ceratopatia bolhosa: etiopatogênese e tratamento [Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment]. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6 Suppl):61-64.
5. Gurnani B, Kaur K. Pseudophakic Bullous Keratopathy. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.
6. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018;10:1-19
7. Mack HG, Fazal A, Watson S. Corneal ulcers in general practice. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(11):855-860.
8. Singh P, Gupta A, Tripathy K. Keratitis. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.
9. Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(5):543-562.
10. Hossain P. The corneal melting point. *Eye (Lond)*. 2012;26(8):1029-1030.
11. Mikropoulos DG, Kymionis GD, Chatzea MS, Xanthopoulou K, Ageladarakis PK, Voudourugaki IC, i sur. Acute Corneal Melting Induced by the Concomitant Use of a Non-steroidal Anti-inflammatory Agent with an Antiseptic Eye Drop. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(2):645-649.
12. Dervenis P, Vasilakis PhD P, Stathi T, Giannoulakos G, Moula K, Dervenis N, i sur. Acute corneal melting one week after an uncomplicated cataract surgery in a patient who previously underwent eyelid radiation and with undiagnosed rheumatoid arthritis: a case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(1):87-90.

13. Stamate AC, Tătaru CP, Zemba M. Emergency penetrating keratoplasty in corneal perforations. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(4):253-259.
14. Sharma A, Sharma N, Basu S, Sharma R, Aggarwal S, Gupta PC, i sur. Tissue Adhesives for the Management of Corneal Perforations and Challenging Corneal Conditions. *Clinical Ophthalmology*. 2023;Volume 17:209–23.
15. Deshmukh R, Stevenson LJ, Vajpayee R. Management of corneal perforations: An update. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(1):7-14.
16. Hofmann N, Rennekampff HO, Salz AK, Börgel M. Preparation of human amniotic membrane for transplantation in different application areas. *Front Transplant*. 2023;2:1152068.
17. Walkden A. Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: An Updated Perspective. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2057-2072.
18. Zemanová M, Pacasová R, Šustáčková J, Vlková E. AMNIOTIC MEMBRANE TRANSPLANTATION AT THE DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY OF THE UNIVERSITY HOSPITAL BRNO. TRANSPLANTACE AMNIOVÉ MEMBRÁNY NA OČNÍ KLINICE FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021;77(2):62-71.
19. Ottobelli L, Fogagnolo P, Guerini M, Rossetti L. Age-related changes of the ocular surface: a hospital setting-based retrospective study. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1-6
20. Szkodny D, Wróblewska-Czajka E, Wylęgała A, Wylęgała E. Indications and techniques of corneal transplants performed in one center in Southern Poland, in the years 2001-2020. *PLoS One*. 2022;17(11):1-17
21. Jamali H, Gholampour AR. Indications and Surgical Techniques for Corneal Transplantation at a Tertiary Referral Center. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14(2):125-130.
22. Lalida Pariyakanok. Indications for corneal transplantation in Thailand between 1996 and 2008. *Asian Biomedicine*. 2011;5(6):843–8.
23. Gao H, Huang T, Pan Z, Wu J, Xu J, Hong J, i sur. Survey report on keratoplasty in China: A 5-year review from 2014 to 2018. *PloS one*. 2020;15(10):1-13.

24. Tanyildiz B, Oklar M, Günaydın NT, Kandemir B. Changing trends in the corneal transplantation and the impact of the COVID-19 pandemic on corneal transplant recipient selection. *Saudi J Ophthalmol*. 2022;36(1):95-101.
25. Chilibeck CM, Brookes NH, Gokul A, Kim BZ, Twohill HC, Moffatt SL, i sur. Changing Trends in Corneal Transplantation in Aotearoa/New Zealand, 1991 to 2020: Effects of Population Growth, Cataract Surgery, Endothelial Keratoplasty, and Corneal Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2022;41(6):680-687.
26. Lacorzana J, Campos A, Brocal-Sánchez M, Marín-Nieto J, Durán-Carrasco O, Fernández-Núñez EC, i sur. Visual Acuity and Number of Amniotic Membrane Layers as Indicators of Efficacy in Amniotic Membrane Transplantation for Corneal Ulcers: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3234–4.
27. Dikmetas O, Kapucu Y, Cankaya AB, Kocabeyoglu S. Outcomes and success of amniotic membrane transplantation for the treatment of corneal diseases. *Cutan Ocul Toxicol*. 2024;43(1):33-37.
28. Schuerch K, Baeriswyl A, Frueh BE, Tappeiner C. Efficacy of Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Corneal Ulcers. *Cornea*. 2020;39(4):479-483.
29. Tabatabaei SA, Soleimani M, Behrouz MJ, Torkashvand A, Anvari P, Yaseri M. A randomized clinical trial to evaluate the usefulness of amniotic membrane transplantation in bacterial keratitis healing. *Ocul Surf*. 2017;15(2):218-226.
30. Casalita V, Nora RLD, Edwar L, Susiyanti M, Sitompul R. Amniotic membrane transplantation for infectious corneal ulcer treatment: a cohort retrospective study. *Medical Journal of Indonesia*. 2020;29(4):379–8.
31. Caltrider D, Gupta A, Tripathy K. Evaluation of Visual Acuity. Treasure Island (FL): StatPearls; 2024.
32. Sari RF, Vitresia H. Surgical Outcome of Amniotic Membrane Transplantation (AMT) in Patients with Corneal Ulcer in Dr. M. Djamil Hospital Padang Indonesia. *Bioscientia Medicina Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2023;7(6):3362–9.

33. Fan J, Wang M, Zhong F. Improvement of Amniotic Membrane Method for the Treatment of Corneal Perforation. *Biomed Res Int.* 2016;2016(9):1-8

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Maja Lovrić

E-mail: malovric@mefos.hr

OBRAZOVANJE:

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina