Transplantacija amnijske membrane u liječenju perzistirajućih defekata rožnice

Šakota, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:889421

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sara Šakota

Transplantacija amnijske membrane u liječenju perzistirajućih defekata rožnice

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za oftalmologiju i optometriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u Klinici za očne bolesti, pod vodstvom doc. dr. sc. Mire Kalauza, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis kratica i njihova objašnjenja

DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
EGF	Epidermal growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA-A	Human leukocyte antigen A
HLA-B	Human leukocyte antigen B
HLA-DR	Human leukocyte antigen DR
PBS	Phosphate buffered saline
PDGF	Platelet derived growth factor
PROSE	Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem
TGF-β	Transforming growth factor beta

Sadržaj:

Sažetak IV

Summary V

1. Uvod 1

2. Perzistirajući defekti rožnice 2

2.1. Cijeljenje ozljeda rožničnog epitela 2

2.2. Definicija, etiologija i patogeneza perzistirajućih defekata rožnice 2

2.3. Standardna terapija 3

2.4. Novije terapije 4

3. Transplantacija amnijske membrane 6

3.1. Karakteristike amnijske membrane 6

3.2. Priprema amnijske membrane 6

3.3. Mikrobiološka sigurnost 7

3.4. Kirurške tehnike 8

3.5. Glavne indikacije za transplantaciju amnijske membrane 9

3.6. Uspješnost transplantacije amnijske membrane 10

3.7. Ograničenja transplantacije amnijske membrane 14

Zaključak 16

Zahvale VI

Literatura VII

Životopis XII

Sažetak

Transplantacija amnijske membrane u liječenju perzistirajućih defekata rožnice

Sara Šakota

Cilj ovog preglednog rada je analizirati trenutna saznanja o primjeni transplantacije amnijske membrane kod pacijenata s perzistirajućim defektima rožnice. Ova kirurška metoda se može smatrati jednim od važnijih dostignuća u očnoj kirurgiji s ciljem poticanja epitelizacije, ublažavanja boli i smanjenja upale očne površine. Rad se koncentrira na perzistirajuće defekte rožnice kao na indikaciju za primjenu ove metode, s obzirom da isti još uvijek predstavljaju izazov u oftalmologiji usprkos različitim metodama koje se koriste za njihovo liječenje. Sastoji se od četiri dijela. Prvi dio je kratki uvod u temu. U drugom dijelu kroz 4 podnaslova obuhvaćeno je normalno cijeljenje epitelnih defekata, definicija, etiologija i patogeneza perzistirajućih defekata rožnice, te standardne i novije terapije koje se mogu koristiti. Treći dio donosi pojednostavljeni pregled procesa transplantacije amnijske membrane, počevši od njenih karakteristika, preko pripreme tkiva, mikrobiološke sigurnosti i kirurških tehnika do indikacija za njenu upotrebu. Posljednja dva podnaslova trećeg dijela fokusiraju se na uspješnost i ograničenja transplantacije amnijske membrane prikazujući rezultate znanstvenih radova koji su za cilj imali evaluirati uspješnost ove metode liječenja. Zaključak je iznesen u posljednjem dijelu ovog rada, a posebno ističe potrebu daljnjih randomiziranih kontroliranih kliničkih studija.

Ključne riječi: transplantacija amnijske membrane, perzistirajući defekti rožnice

Summary

Amniotic membrane transplantation in the treatment of persistent corneal defects

Sara Šakota

The aim of this review is to analyse current insights regarding the use of the amniotic membrane transplantation in patients with persistent corneal defects. This surgical method can be considered as one of the important developments in the ophthalmic surgery with the aim of promoting epithelisation, reducing pain and minimizing inflammation of the ocular surface. This review concentrates on persistent corneal defects as an indication for this surgical method, since they still present a challenge in the ophthalmology despite different therapeutic methods used to treat them. It consists of four chapters. Chapter One is the short introduction into thesis. Chapter Two has four Subchapters through which covers the normal healing of epithelial defects, definition, aetiology and pathogenesis of persistent corneal defects and standard and newer therapies that could be used. Chapter Three seeks to provide a simplified overview of the entire process of amniotic membrane transplantation, starting with amniotic membrane characteristics, through the tissue preparation, microbiological safety and surgical techniques to the indications for its use. Through the last two Subchapters focus is shifted to the efficacy and the limitations of the amniotic membrane transplantation presenting the results of scientific research aiming to evaluate the efficacy of this surgical method. Conclusions are drawn in Chapter Four, highlighting the need for further randomised controlled clinical studies.

Keywords: amniotic membrane transplantation, persistent corneal defects

1. Uvod

Liječenje perzistirajućih defekata rožnice i dalje predstavlja veliki izazov u oftalmologiji usprkos različitim medikamentoznim i kirurškim pristupima koji se neprestano razvijaju. Rožnica predstavlja dvije trećine refrakcijske moći oka, a epitelne stanice koje prekrivanju njezinu prednju površinu imaju ključnu ulogu u održavanju stabilnosti površine oka, nalazeći se u stalnom procesu [1]. Upravo je taj proces, odnosno njegovo pojačavanje nakon ozljede, zaslužan za cijeljenje potencijalno nastalih epitelnih defekata rožnice. Međutim ako su prisutni određeni rizični čimbenici koji to cijeljenje ometaju može doći do nastanka perzistirajućih defekata epitela rožnice, koji su često otporni na medikamentoznu i kiruršku terapiju. Nemogućnost liječenja epitelnog defekta dovodi do oštećenja bazalne membrane i strome rožnice, tako da isti progrediraju u ulceracije rožnice, može doći do formiranja descemetocele, kao i do nastanka perforacije rožnice što posljedično dovodi do gubitka vida [2].

Amnijska membrana je unutarnji sloj posteljice koji se sastoji od jednog sloja amnijskih stanica ektodermalnog podrijetla čvrsto pričvršćenih za bazalnu membranu. U očnoj kirurgiji aktivnije se koristi od 1995. godine [3], a korištena kao zamjenska bazalna membrana pokazala se kao uspješna terapija u liječenju perzistirajućih epitelnih defekata rožnice sa ili bez ulceracija [4, 5]. Određene karakteristike čine amnijsku membranu idealnom za korištenje u rekonstrukciji očne površine. Široko je dostupna i proces dobivanja je jednostavan. S obzirom da može biti krioprezervirana i tako čuvana nekoliko mjeseci bez gubitka svoje vrijednosti, daje dovoljno vremena za pokušaj primjene standardne terapije i planiranje operacije [6].

Cilj ovog rada je napraviti pregled radova objavljenih od devedesetih godina do danas i prikazati uspješnost i ograničenja transplantacije amnijske membrane u liječenju perzistirajućih defekata rožnice različite etiologije.

2. Perzistirajući defekti rožnice

2.1. Cijeljenje ozljeda rožničnog epitela

Rožnica, kao dio površine oka, jedna je od najspecijaliziranijih površina tijela i baš kao cijela površina tijela neprestano je u stanju obnavljanja. Pločaste epitelne stanice se ispiru sa suzama, dok istovremeno bivaju nadomještene stanicama limbusa koje se kreću s periferije prema centralno, te stanicama iz bazalnih slojeva epitela koje se kreću prema površini. To je takozvana X, Y, Z hipoteza, u kojoj X predstavlja proliferaciju stanica bazalnog epitela, Y proliferaciju i centripetalnu migraciju stanica limbusa, a Z stanice epitela koje bivaju otplavljene [1]. Da bi se ravnoteža održala X+Y mora biti jednako Z-u. Na taj način epitel rožnice obnovi se svakih 7 do 10 dana [7].

Ukoliko dođe do ozljede epitela, ravnoteža se poremeti i dolazi do pojačanja normalnog procesa obnavljanja epitela rožnice u svrhu cijeljenja. Cijeljenje nakon ozljede rožničnog epitela može biti podijeljeno u 3 komponente: migraciju, proliferaciju i adheziju stanica [8]. Ukoliko se sve tri komponente odvijaju uredno i ne postoje dodatni rizični čimbenici, proces cijeljenja će dovesti do ponovne uspostave kontinuiteta rožničnog epitela, u suprotnom slučaju doći će do nastanka perzistirajućeg defekta rožnice.

2.2. Definicija, etiologija i patogeneza perzistirajućih defekata rožnice

Očuvan rožnični epitel glavni je faktor koji održava stabilnost površine oka. Nastali defekti rožničnog epitela cijele bez komplikacija ako nema ometanja, odnosno ako je uredna funcija vjeđa, suznog aparata, ako nema kemijske ozljede, traume ili neurotrofične keratopatije. Međutim, ako to nije slučaj tada se može razviti perzistirajući defekt rožničnog epitela [9].

Prema literaturi, perzistirajući defekt rožnice je defekt koji zaostaje nakon dva tjedna standardne terapije rožnične ozljede ili defekta [10].

Da bi se mogla primijeniti odgovarajuća terapija, potrebno je odrediti uzrok defekta. Za razliku od patogeneze koja nije uvijek poznata [2], brojni su uzroci nastanka perzistirajućih defekata rožnice navedeni u literaturi. Uključuju abnormalnosti suznog filma, intracelularne poremećaje epitelnih stanica, poremećaje bazalne membrane, abnormalnosti vjeđa, metaboličke poremećaje, traumu, kemijske opekline, imunološke poremećaje, ali uzroci mogu biti i jatrogeni, neurogeni, infekcijski i upalni [11].

2.3. Standardna terapija

Prva linija terapije najčešće je agresivna lubrikacija učestalom aplikacijom umjetnih suza bez konzervansa ili sterilne očne masti [12], kojoj je uspješnost izrazito ovisna o suradljivosti pacijenata. Moguće ju je međutim kombinirati sa privremenom ili trajnom okluzijom suznih točaka [13].

Kao standardna terapija može biti korisna i upotreba tzv. bandage soft contact lens, mekih kontaktnih leća koje se postavljaju na površinu oka do zacjeljivanja defekta. Svrha im je zaštita epitelnih stanica koje sudjeluju u cijeljenju od toga da budu otplavljenje prilikom treptanja, a uz to olakšavaju bol i nelagodu pacijentu. S obzirom da su ovi pacijenti pod većim rizikom za infektivni keratitis, kao i za pogoršanje epitelnog defekta zbog suhoće oka, ne smiju se koristiti kao samostalna terapija, nego ih treba kombinirati s umjetnim suzama bez konzervansa i s antibiotskim kapima širokog spektra. Umjesto meke kontaktne leće moguće je koristiti i tzv. pressure patching, tehniku kojoj je glavni nedostatak potreba čestih kontrola, svakih 24-48 sati [13].

U slučajevima kad vodeći rubovi defekta zadebljaju umjesto da se stanje može doći do stagnacije procesa cijeljenja u komponenti migracije stanica. U tom slučaju vodeći rubovi se mogu ukloniti i dopustiti da periferniji, neoštećeni epitel migracijom dovede do cijeljenja defekta [13].

Tarzorafija, privremena ili trajna, je izrazito uspješna terapija perzistirajućih defekata iako je rijetko korištena u praksi [13].

Jatrogeni uzroci perzistirajućih defekata rožnice, kao što su antibiotici, antivirusni lijekovi i lijekovi za glaukom, često se previde. Međutim, krivac je najčešće neki od konzervansa koji se nalaze u očnim pripravcima [14]. Prestanak terapije ili promjena preparata može se stoga pokazati uspješnim u ovim slučajevima.

2.4. Novije terapije

Od novijih terapija koristi se transplantacija amnijske membrane, terapija autolognim serumom ili drugim produktima dobivenima iz krvi, transplantacija limbalnih matičnih stanica i skleralne kontaktne leće.

Amnijska membrana koja se može koristiti kao patch ili graft ima svojstva smanjivanja upale, vaskularizacije i ožiljkivanja rožnice dok istovremeno potiče epitelizaciju. Tkivo može biti šavovima učvršćeno na odabranoj poziciji ili se može učvrstiti pomoću fibrinskog ljepila [15]. U trećem poglavlju transplantacija amnijske membrane detaljnije je opisana.

Autologni serum pacijenta koristi se za stvaranje umjetnih suza, a prospektivna serija slučajeva objavljena 1999. promatrala je cijeljenje perzistentnih epitelnih defekata rožnice nakon primjene istih na 16 očiju. Cijeljenje je nastupilo u 43,8% slučajeva unutar 2 tjedna i u 62,5% slučajeva unutar mjesec dana od primjene [16]. Uspješnost cijeljenja defekata rezistentnih na terapiju povezuje se sa prisutnošću određenih faktora u serumu koji se nalaze i u prirodnim suzama, a nedostaju u umjetnim. Ti faktori uključuju vitamin A, vitamin E, epidermalni faktor rasta (EGF), transformirajući faktor rasta-β (TGF-β), faktor rasta dobiven iz trombocita (PDGF), faktor rasta fibroblasta (FGF), fibronektin, supstancu P i faktor rasta živčanog tkiva [17]. Problem autolognog seruma je što ne postoji validirani, standardizirani protokol za dobivanje umjetnih suza iz krvi [13].

Transplantacija limbalnih matičnih stanica indicirana je kod pacijenata kod kojih je uzrok nastanka perzistirajućeg defekta rožnice deficijencija matičnih stanica limbusa. Takvo stanje često se javlja u stanjima kao što su očni ožiljkasti pemfigoid, Stevens Johnsonov sindrom i značajne opekline lužinama [18]. Prilikom odluke o primjeni ove terapije treba uzeti u obzir preživljavanje alo- ili autografta matičnih

stanica ovisno o stanju očne površine. Glavni nedostatak ovog postupka je potreba imunosupresije pacijenta kojem je izvršena transplantacija alografta [19].

Skleralne kontaktne leće poznate kao PROSE (Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem) pokazale su se uspješnima kao terapija perzistirajućih epitelnih defekata [20]. Njihova specifičnost je što omogućuju veći dotok kisika noću kad je u uobičajenim slučajevima zbog zatvorenih vjeđa isti smanjen.

I dalje se radi na razvoju novih terapija za perzistirajuće epitelne defekte rožnice kao što su upotreba timozina beta 4, neksagona ili mezenhimalnih matičnih stanica [13].

3. Transplantacija amnijske membrane

Transplantacija ljudske amnijske membrane smatra se jednim od većih dostignuća u kirurgiji očne površine. Prva oftalmološka upotreba amnijske membrane zabilježena je u literaturi četrdesetih godina prošlog stoljeća [21, 22], međutim značajnija upotreba bila je zapostavljena sve do 1995. godine kad su Kim i Tseng proveli istraživanje na zečjim rožnicama o mogućnosti rekonstrukcije površine rožnice pomoću transplantacije amnijske membrane [3].

3.1. Karakteristike amnijske membrane

Amnijska membrana je unutarnji sloj posteljice, najbliži fetusu, kojeg oplakuje amnijska tekućina. Sastoji se od jednog sloja stanica ektodermalnog podrijetla, koje su pričvršćene za podležeći sloj mezenhima koji sadrži velike kolicine kolagena. Ultrastruktura epitela ukazuje na to da je isti posebno prilagođen za tri glavne funkcije: prekrivanje, sekreciju i intenzivan intracelularni i transcelularni transport [23, 24]. Amnijska membrana u rekonstrukciji očne površine služi kao transplantirana bazalna membrana i kao takva čini novu, zdravu podlogu za odvijanje pravilne epitelizacije [6]. Pokazano je, međutim, da ponekad amnijska membrana ne djeluje kao bazalna membrana, nego kao 'bandage' kontaktna leća omogućujući epitelizaciji rožnice da napreduje ispod nje [25]. Uz to amnijska membrana proizvodi faktore rasta kao što su faktor rasta fibroblasta (FGF), faktor rasta hepatocita i transformirajući faktor rasta beta (TGF-β), koji mogu dodatno poticati epitelizaciju [26]. S obzirom da ne izražava HLA-A, B ili DR antigene na svojoj površini posebno je pogodna za transplantaciju i ne traži sistemsku imunosupresiju postoperativno [27, 28].

3.2. Priprema amnijske membrane

Amnijska membrana dobije se nakon provedenog elektivnog carskog reza pod sterilnim uvjetima. Postoje dvije slične metode pripreme tkiva:

- S posteljice se prvo isperu ugrušci krvi s balansiranom otopinom natrijeva klorida koja sadrži 50 ug/ml penicilina, 50 ug/ml streptomicina, 100 ug/ml neomicina i 2,5 ug/ml amfotericina B. Tupom disekcijom odvaja se amnijska membrana od koriona. Nakon toga se membrana izravna na nitrocelulozno papiru i skupa s njim reže u dijelove površine 4x4 cm i postavlja u sterilnu posudu koja sadržava DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) i glicerol u omjeru 1:1. Nakon toga posude se smrzavaju na temperaturu od -80 °C. Membrana se odmrzava neposredno prije upotrebe zagrijavanjem na sobnu temperaturu tijekom 10 minuta [29].
- Nakon ispiranja s fiziološkom otopinom ili s 0,01 molarnom otopinom PBS-a (phosphate buffered saline) koja sadržava 100 mg dibekacin sulfata, amnijska membrana skupa s korionom se odvaja od maternicnog tkiva tupom disekcijom. Membrana se nakon toga reže u dijelove površine 5x5 cm i ispire u otopini dimetilsulfoksida u PBS-u po pet minuta svaki dio. Zamrzava se u plastičnoj posudi na -80 °C do upotrebe. Nakon preoperativnog odmrzavanja ispire se otopinom natrijeva klorida. Za vrijeme operacije amnijska membrana se forcepsom odvaja od koriona [30].

3.3. Mikrobiološka sigurnost

Prijenos određenih uzročnika zaraznih bolesti je realan rizik prilikom transplantacije ljudskih organa i tkiva, te ga treba uzeti u obzir i prilikom transplantacije amnijske membrane. Zbog toga se svakom potecijalnom donoru uzima detaljna anamneza kako bi se otkrili potencijalni rizični čimbenici za zarazu virusom HIV-a, hepatitisa B i C, te Creutzfeld–Jakobovom bolešću. Provodi se serološko testiranje na anti-HIV-1 i 2, HBsAg, anti-HCV, te testiranje na sifilis. Pozitivni donori se isključuju [6].

3.4. Kirurške tehnike

Amnijska membrana primijenjena u očnoj kirurgiji ima 3 uloge:

- potaknuti epitelizaciju
- smanjiti bol
- minimizirati upalu očne površine

Postoje tri kirurške tehnike koje se razlikuju u načinu na koji se amnijska membrana postavlja na oko:

- Inlay ili graft tehnika

Amnijska membrana se postavlja kao trajna zamjena za bazanu membranu nakon uklanjanja rubova rane. Prišiva se tako da je bazalna membrana okrenuta prema van, koristeći 10-0 najlonske šavove. Stanice s periferije defekta migriraju na amnijsku membranu i rana se zatvara [31]. Kod dubljih defekata kao što su ulkusi rožnice može se koristiti više slojeva amnijske membrane [5, 32]. Epitelizacijom amnijske membrane ista se ugrađuje u tkivo primatelja [33].

Glavne indikacije za ovu tehniku su perzistirajući epitelni defekti rožnice, ulceracije rožnice ili prekrivanje defekata zaostalih nakon ekscizije tumora spojnice [31].

- Onlay ili patch tehnika

Veliki dio amnijske membrane privremeno se postavlja na površinu oka kao ''prirodna'' zakrpa, koja se uobičajeno odvoji od površine rožnice nakon jednog ili dva tjedna. Pričvršćuje se labavo u epibulbarni prostor ili za bulbarnu spojnicu pomoću 8-0 monofilamentnih vikrilnih šavova.

Tipične indikacije su akutne opekline, akutni herpetički keratitits i akutni stadij Stevens-Johnsonova sindroma [31].

- Inlay i onlay tehnika

Tehnika se još naziva tehnikom sendviča i pretežno se koristi kod ozbiljnih poremećaja očne površine, kao što su duboki, veliki ulkusi rožnice [34, 35]. Glavna svrha postavljanja patcha u ovom slučaju je zaštita grafta i potpomaganje njegove epitelizacije. Ima visoki postotak uspješnosti (65-80%) i nizak postotak ponovnog oboljenja (20-35%) [32, 34].

- Amnijska membrana kao podloga i nosač kulture stanica

U posljednje vrijeme se koriste mogućnosti amnijske membrane da služi kao substrat za ex vivo ekspanziju epitela očne površine [36].

3.5. Glavne indikacije za transplantaciju amnijske membrane [31]

Rekonstrukcija površine rožnice

- perzistirajući epitelni defekti s ulceracijama rožnice [25, 37]
- akutne kemijske opekline [38, 39]
- uklanjanje epitelnih ili subepitelnih lezija
- bolna bulozna keratopatija
- djelomična ili potpuna deficijencija limbalnih matičnih stanica (sa presađivanjem matičnih stanica) [40]

Rekonstrukcija površine spojnice

- akutne kemijske opekline i akutni Stevens-Johnson sindrom
- prekrivanje defekata nakon uklanjanja velikih lezija spojnice
- simblefaron, rekonstrukcija forniksa [25]
- anophthalmia [41]
- skleralno zadebljanje
- pterigij [42]

3.6. Uspješnost transplantacije amnijske membrane

Kad je devedesetih godina prošlog stoljeća transplantacija amnijske membrane ponovo zaživjela u području očne kirurgije provedeno je istraživanje u Nottinghamu kako bi se evaluirala uspješnost iste za rekonstrukciju očne površine. Istraživanje je uključivalo 10 pacijenata koji su bili podijeljeni u tri skupine. Skupina A obuhvaćala je pet pacijenata koji su imali perzistirajući defekt rožnice zbog abscesa (n=1), radijacije (n=1) i kemijske opekline (n=3). Skupinu B činila su četiri pacijenta, od kojih su dva imala epitelni defekt rožnice sa značajnim stanjenjem strome i prijetećom ili nedavnom perforacijom rožnice, a dva su imala absces rožnice. Skupinu C činio je jedan pacijent sa značajnim adhezijama između rožnice i spojnice nakon operacije simblefarona. U skupini A i B primjenjena je patch tehnika, a u skupini C tehnika grafta. Postoperativno je postavljena 'bandage' kontaktna leca i ordinirane su kapi 1% prednizolon acetata i 0,5% kloramfenikola kroz mjesec dana. U skupini A u četiri slučaja došlo je do cijeljenja defekta kroz 1-4 tjedna nakon transplantacije. Membrana se razgradila u svim slučajevima kroz 2 mjeseca. U skupini B nije bilo uspješnog cijeljenja, a u skupini C došlo je do uspješne rekonstrukcije površine s povratkom zadovoljavajućeg izgleda sluznice i otpuštanjem adhezija [25].

Iste godine skupina istraživača u Njemačkoj provela je istraživanje o uspješnosti primjene transplantacije više slojeva amnijske membrane u terapiji dubokih ulkusa rožnice. Od jedanaest pacijenata uključenih u studiju šest ih je imalo herpetički keratitis, a pet ih je imalo oblike neurotrofičkog keratitisa. Kroz četiri tjedna kod svih je pacijenata došlo do cijeljenja svih ulkusa i epitel je ostao stabilan kroz godinu dana kod devet pacijenata [37].

Na nešto većoj skupini pacijenata (n=28) 2001. je praćen uspjeh transplantacije jednog ili više slojeva amnijske membrane. Pacijenti su bili podijeljeni u tri skupine: skupinu A koja je obuhvaćala sve dijagnosticirane s perzistirajućim epitelnim defektom rožnice, skupinu B u kojoj je uz epitelni defekt postojalo i stromalno stanjenje i skupinu C kod koje je došlo do perforacije rožnice. U skupini A korišten je jedan sloj amnijske membrane i tehnika grafta. Za skupinu B korišteno je više slojeva amnijske membrane od kojih su svi osim posljednjeg nezašivani, dok je

posljednji postavljen u skladu s graft tehnikom. U skupini C također je korištena tehnika s više slojeva amnijske membrane. Uspjeh je definiran kao potpuna epitelizacija transplatiranog područja potvrđena biomikroskopom i negativnim testom s fluoresceinom bez ponovne pojave defekta unutar mjesec dana nakon cijeljenja. Postignut je u 23 od ukupno 28 pacijenata, a srednje vrijeme epitelizacije je iznosilo 2,1 tjedan. U zaključku istražitelji navode da je amnijska membrana uspješna u liječenju epitelnih defekata rožnice koji su otporni na standardnu terapiju, te slučaju perforacije rožnice transplantacija amnijske membrane predstavlja valjanu alternativu penetrirajućoj keratoplastici [42].

Kako bi utvrdili kliničke ishode nakon transplantacije amnijske membrane kod pacijenata s netraumatskim perforacijama rožnice, descemetocelama i dubokim ulkusima skupina istraživača je napravila retrospektivnu seriju slučajeva. Uključili su 33 pacijenta (ukupno 34 operirana oka) koji su imali netraumatsku perforaciju rožnice <0,5 mm u promjeru (utvrđeno pregledom na biomikroskopu) ili descemetocelu bilo koje veličine. Pacijenti su bili podijeljeni u četiri skupine. Prva je uključivala 13 očiju od 12 pacijenata sa autoimunim poremećajima (reumatoidni artriris, Stevens-Johnson sindrom, očni-ožiljkasti pemfigoid, sistemski eritematozni lupus). Druga skupina uključivala je 10 očiju s perforacijama ili descemetocelama zbog neurotrofičkog ili keratitisa zbog izloženosti. U trećoj skupini bilo je 6 očiju s postinfektivnim keratitisom, a četvrtu skupinu činilo je 5 očiju s perforacijama i descemetocelama zbog različitih kirurških zahvata. Postavljena su tri ili četiri sloja membrane preko dna ulkusa, a na sve to je onda postavljen i patch. Uspjeh je postignut u 28 od 34 oka (82,3%), od kojih je za 22 oka bila dovoljna jedna operacija, a kod 6 je bilo potrebno ponoviti zahvat kako bi se postigao uspjeh. Ističu smanjenje upale s potpunom epitelizacijom kroz 3 tjedna i stabilizaciju debljine rožnice tijekom 2 mjeseca postoperativno [5].

S obzirom da su perzistentni defekti rožnice izazvani akutnim kemijskim opeklinama također jedna od indikacija za transplantaciju 2005. je provedena prospektivna studija koja je uključivala 15 očiju sa akutnim kemijskim opeklinama (3 oka sa stupnjem II, 4 oka sa stupnjem III i 8 očiju sa stupnjem IV). Svi pacijenti su imali perzistirajuću upalu, prekid epitela i limbalnu ishemiju. Transplantacija svježe neprezervirane amnijske membrane provedena je unutar 3 tjedna nakon ozljede. Kod 6 očiju korišten je patch koji je prekrivao rožnicu i limbus i bio zašiven za spojnicu, a

kod ostalih 9 amnijski patch prekrivao je očnu površinu od ruba do ruba vjeđe. Zapaženo je značajno smanjenje boli i nelagode kod svih pacijenata. Epitelni defekti zacijelili su unutar četiri tjedna na devet očiju, kroz dva do dva i pol mjeseca na 2 oka, a na 4 oka ostali su perzistentni epitelni defekti i 3 mjeseca nakon transplantacije i trebalo im je još mjesec dana da zacijele. Kod 10 od 15 očiju došlo je do poboljšanja vidne oštrine tijekom vremena praćenja. Istraživači su zaključili da je transplantacija amnijske membrane korisna metoda u liječenju opeklina II i III stupnja, dok je uspjeh iste u terapiji stupnja IV prilično ograničen, jer se kod svih očiju s tim stupnjem opeklina razvila vaskularizacija rožnice i simblefaron. Ističu da ne treba biti previše entuzijastičan prilikom korištenja amnijske membrane u slučajevima izrazite limbalne ishemije koja uglavnom rezultira gotovo potpunom deficijencijom limbalnih matičnih stanica [38].

Stopu epitelizalizacije i potrebe reoperacije kod ulkusa rožnice liječenih transplantacijom amnijske membrane utvrđivala je i skupina istraživača u Essenu retrospektivno na 137 slučajeva. Pacijenti su bili podijeljeni u tri skupine. Prvu su činili pacijenti kojima je inicijalno učinjena transplantacija amnijske membrane (n=92). Kod 51 pacijenta daljnja terapija nije bila nužna. Kod ostalih naknadno je učinjena reoperacija u vidu ponovne transplantacije ili penetrirajuće keratoplastike koja je stopu reoperacije s 44,6% spustila na 30,4%. U drugoj grupi (n=32) prvotno je također učinjena transplantacija amnijske membrane, a potom su primili injekciju botulinum toksina tipa A u gornju vjeđu. Stopa reoperacije bila je 34,4%, a nakon iste iznosila je 28,1%. Brzina epitelizacije bila je približno podjednaka u obje skupine. Posljednju skupinu činilo je 13 pacijenata koji su prvotno primili injekciju botulinum toksina u gornju vjeđu, a stopa reintervencije iznosila je 69,2%. Nakon transplantacije amnijske membrane stopa je pala na 23,1% [32].

Prema literaturi perzistirajući defekti epitela rožnice javljaju se u 4,2% očiju nakon penetrirajuće keratoplastike kao kasna komplikacija [43]. Isti dovode do povećanog rizika od infekcije i do stanjivanja stromalnog kolagena, utječući na smanjenje vidne oštrine i vodeći prema ožiljkavanju rožnice, neovaskularizaciji, stanjenju strome i progresivnoj ulceraciji [44]. Kroz retrospektivnu nerandomiziranu seriju slučajeva istraživači su 2009. godine pokušali utvrditi primarni uspjeh i stopu ponavljanja transplantacije amnijske membrane kod pacijenata s perzistirajućim defektom rožnice nakon penetrirajuće keratoplastike. Od 24 pacijenta 6 ih je imalo

erozije (stroma nije zahvaćena), a 18 ulkuse rožnice (zahvaćena je i stroma) rezistentne na standardnu terapiju. Korištene su 3 kirurške tehnike, tehnika grafta kod 3 pacijenta s lokaliziranim ulkusima rožnice, patch tehnika kod 5 pacijenata s isključivo epitelnim defektom i kombinirana tehnika kod najveće skupine pacijenata (n=16) gdje su se osim ulkusa nalazila i okolna oštećenja rožnice. Postavljena je terapeutska kontaktna leća koja je uklonjena skupa sa šavovima nakon prvog mjeseca. Postoperativna terapija uključivala je lokalne kortikosteroide, antibiotsku terapiju, te umjetne suze i cikloplegike. Pratio se kirurški uspjeh definiran kao potpuna epitelizacija unutar 4 tjedna, što je ostvareno u 70% (n=16) pacijenata i ponovna pojava defekta kroz period praćenja nakon potpunog zatvaranja epitela koja se dogodila kod 7 od uspješnih 16 očiju. Zaključeno je da je uspjeh obrnuto proporcionalan broju prethodnih penetrirajućih keratoplastika, te da je ponovna pojava defekta rjeđa kod kombinirane kirurške tehnike (38% nasuprot 90% kod grafta i 100% kod patcha). Sami autori ističu da je stvarnu usporedbu između tehnika teško napraviti s obzirom da se radi o nerandomiziranoj studiji bez specifičnog protokola [45].

Prikaz slučaja iz 2010. godine ističe problem nastanka perzistirajućih epitelnih defekata rožnice kod pacijenata koji zloupotrebljavaju lokalne anestetike, jer isti mogu progredirati do perforacije rožnice, a često prođu neprepoznati. Autori ističu moguću korist od transplantacije amnijske membrane pretežito u olakšavanju boli, ali i u poboljšanju rožnične površine, koju je potrebno utvrditi daljnjim istraživanjima [46].

Tri godine kasnije objavljen je izvještaj o sedam slučajeva u kojima su prikazani pacijenti koji su razvili toksičnu keratopatiju zbog zloupotrebe lokalnog proparakaina. Pacijenti su imali različita oštećenja rožnice, od epitelnih defekata preko ulkusa, pa do stromalnog edema i otapanja rožnice. I ova studija pokazala je korist od rane transplantacije amnijske membrane po pitanju kupiranja boli [47].

Slične zaključke iznijeli su i autori kliničkog istraživanja provedenog na 10 pacijenata koji su zbog zlouporabe lokalnih anestetika razvili toksičku keratopatiju. Indikacije za transplantaciju amnijske membrane patch tehnikom uključivale su izrazitu bol, perzistirajuće epitelne defekte rožnice i progresivno stanjivanje strome, od čega ništa nije odgovaralo na medikamentoznu terapiju. Potvrđeno je da

transplantacija dovodi do olakšanja boli, da pospješuje epitelno i stromalno cijeljenje, međutim nema utjecaja na prilično lošu prognozu vida [48].

3.7. Ograničenja transplantacije amnijske membrane

Glavno ograničenje transplantacije amnijske membrane u liječenju defekata rožnice leži u činjenici da se radi o transplantaciji podloge po kojoj će stanice migrirati i omogućiti epitelizaciju i cijeljenje defekta. Iz toga proizlazi da će ista biti neuspješna ako postoji totalni gubitak limbalnih matičnih stanica primatelja, jer neće biti stanica koje mogu migrirati po transplantiranoj podlozi, koja u suštini ne prestavlja ništa osim zamjenu bazalne membrane [49].

Skupina autora objavila je 2005. godine rezultate randomizirane kontrolirane kliničke studije koja je uključivala 30 očiju od 30 pacijenata s dijagnozom neurotrofičkih ulkusa rožnice otpornih na medikamentoznu terapiju. Korištena je randomizacija za podjelu pacijenata u dvije skupine. U prvoj, kontrolnoj skupini pacijenti su liječeni standardnom terapijom, kod 11 pacijenata učinjena je tarzorafija, a kod 4 pacijenta su postavljene terapeutske 'bandage' kontaktne leće. Pacijenti iz druge skupine (n=15) podvrgnuti su transplantaciji amnijske membrane. Rezultati su pokazali da nema značajne statističke razlike ($p>0,05$) u epitelizaciji i cijeljenju između dvije skupine i zaključeno je da su obje terapije uspješne u liječenju neurotrofičkih ulkusa rožnice [50].

Par mjeseci kasnije skupina autora objavila je rezultate još jedne randomizirane kontrolirane kliničke studije koja je za cilj imala utvrditi uspješnost transplantacije amnijske membrane u liječenju akutnih očnih opeklina. Ukupno 44 oka od 37 pacijenata podijeljeni su u dvije skupine, kod skupine A (n=20) učinjena je transplantacija amnijske membrane, dok je kod skupine B (n=24) korištena samo standardna terapija. Istraživanje je pokazalo značajnu statističku razliku između dvije skupine po pitanju smanjenja boli ($p=0,05$) i smanjenja defekta rožnice ($p=0,01$) kod umjerenih opeklina, pri čemu su pacijenti s transplantacijom imali bolje rezultate. Značajne statističke razlike nije bilo kod pacijenata sa značajnim opeklinama. Nije bilo razlike u poboljšanju vidne oštrine, formiranju simblefarona, vaskularizaciji

rožnice, kao niti u funkcijskim testovima suza kroz period praćenja. Autori ističu ograničenje djelovanja amnijske membrane u smanjenju boli i poticanju rane epitelizacije kod teških opeklina oka [39].

Veći broj pacijenata s akutnim opeklinama (n=100) bio je uključen u randomiziranu kontroliranu kliničku studiju čiji su rezultati objavljeni 2011. godine. Pacijenti su prvo podijeljeni u grupu s umjerenim opeklinama (n=50) i grupu sa značajnim opeklinama (n=50), a nakon toga je svaka grupa randomizirana u skupinu podvrgnutu transplantaciji amnijske membrane i kontrolnu skupinu koja je dobivala samo medikamentoznu terapiju. U grupi s umjerenim opeklinama stopa epitelnog cijeljenja bila je statistički značajno veća u skupini podvrgnutoj transplantaciji amnijske membrane od one u kontrolnoj skupini (p=0,0004), a ponovo je pokazana i ograničenost amnijske membrane kod liječenja teških opeklina, kao i u poboljšanju vidne oštrine, sprječavanju stvaranja simblefarona ili vaskularizacije rožnice [51].

Randomizirana studija provedena je i na skupini pacijenata (n=40) s nevirusnim infektivnim keratitisom otpornim na terapiju s ciljem usporedbe transplantacije amnijske membrane s metodom spojničnog preklopa (conjunctival flap). Rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u stopi uspješnosti (p=1,0), vremenu epitelizacije (p=0,75), niti u poboljšanju vidne oštrine (p=0,84) između ove dvije metode liječenja [52].

Zaključak

Transplantacija amnijske membrane predstavlja podjednako dobru, a u određenim slučajevima i superiorniju alternativu ostalim terapijama u pokušajima liječenja perzistirajućih defekata rožnice. Korištenje jednog sloja amnijske membrane kad defekt zahvaća samo epitel ili više slojeva u slučaju ulceracija dovodi do cijeljenja defekta kroz period od 4 tjedna.

Nekoliko radova ističe vrijednost korištenja amnijske mebrane u terapiji perzistirajućih defekata rožnice uzrokovanih akutnim opeklinama II i III stupnja. U dvije randomizirane kontrolirane kliničke studije pokazala se superiornijom standardnoj terapiji po pitanju ublaživanja boli i u poticanju rane epitelizacije ukoliko nije došlo do uništenja limbalnih matičnih stanica. Ista istraživanja pokazala su i ograničenje amnijske membrane kad se radi o defektima uzrokovanima opeklinama IV stupnja, a neuspješna se pokazala i u poboljšanju vidne oštrine, sprječavanju stvaranja simblefarona ili vaskularizacije rožnice.

Transplatirana amnijska membrana pokazala se uspješnom u kupiranju boli i kod pacijenata s perzistirajućim defektima rožnice koji su nastali zbog zloupotrebe lokalnih anestetika. Iako posješuje i epitelno i stromalno cijeljenje, nema utjecaja na prognozu vida koja ostaje loša.

Nedovoljan broj provedenih randomiziranih kontroliranih kliničkih studija onemogućuje adekvatnu usporedbu transplantacije amnijske membrane s ostalim metodama koje se mogu primijenjivati u liječenju perzistirajućih defekata rožnice. Prema jednoj od rijetkih provedenih uspoređena s tarzorafijom i terapeutskim 'bandage' kontaktnim lećama nije se pokazala statistički značajno uspješnijom u epitelizaciji i cijeljenju neurotrofičnih ulkusa rožnice.

Da bi se adekvatni zaključci i usporedbe mogle izvesti potrebno je provesti dodatne randomizirane kontrolirane kliničke studije.

Zahvale

Zahvaljujem doc. dr. sc. Miri Kalauzu, dr. med. na povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima na njihovoj bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su iskazivali kako kroz cijeli moj život, tako i tijekom svake minute ovih šest godina medicine. Posebne zahvale dugujem braći, koji se svakodnevno brinu da nosom ne param oblake i da se ne zaboravim smijati.

Zahvaljujem tetama i baki, čije su me molitve pratile kroz svaki položeni ispit i koje se, skupa s mojim roditeljima, uvijek beskrajno vesele svim mojim uspjesima.

Ani, Lani i Ivani, najčudesnijim ženama na medicini, trajnoj inspiraciji za smijeh i motivaciji za uspjehe, od srca hvala za neprocjenjivo prijateljstvo i nevjerojatnu kolegijalnost koju svaki dan iskazuju. Bez njih nikada ne bih ni približno toliko uživala u svemu što je medicina, skupa sa životom, u ovih šest godina stavila pred mene.

Zahvaljujem svojim cimericama, Andrei, Ivani i Sari, koje su sa mnom u petom paviljonu ''Cvjetnog naselja'' proživjele i dobre i loše strane studentskog života, koje su trpjele moj jad i očaj tijekom procesa učenja i skupa sa mnom proslavljale uspjehe.

I na samom kraju zahvaljujem dr. Mirku Kopilašu, zbog njegova jedinstvenog pristupa pacijentima, koji me još kao djevojčicu naveo da se nepovratno zaljubim u medicinu. Zbog toga mu posvećujem ovaj diplomski rad.

Literatura

1. Thoft RA, Friend J (1983.) The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci 24:1442-1443.
2. Berman M (1989.) The pathogenesis of corneal epithelial defects. Acta Ophthalmol Scand 67:55-64.
3. Kim JC, Tseng SCG (1995.) Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severly damaged rabbit corneas. Cornea 14:473-484.
4. Lee S, Tseng SCG (1997.) Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Am J Ophthalmol 123:303-312.
5. Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, John T, Espana EM, Steuhl KP, Tseng SC (2002.) Amniotic membrane for nontraumatic corneal perforations, descemetoceles and deep ulcers. Ophthalmology 109:694-703.
6. Dua HS, Azuara-Blanco A (1999.) Amniotic membrane transplantation. Br J Ophthalmology 83:748-752.
7. Hanna C, O'Brien JE (1960.) Cell production and migration in the epithelial layer of the cornea. Arch Ophthalmol 64:536-539.
8. Dua HS, Gomes JAP, Singh A (1994.) Corneal epithelial wound healing. British Journal of Ophthalmology 78:401-408.
9. Macaluso DC, Feldman ST (1997.) Pathogenesis of sterile corneal erosion and ulcerations. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds) Cornea, Fundamentals and medical aspects of cornea and external disease. Mosby, Missouri, pp 204-205.
10. McCulley JP, Horowitz B, Husseini ZM, Horowitz M (1993.) Topical fibronectin therapy of persistent corneal epithelial defects. Fibronectin Study Group. Trans Am Ophthalmol Soc 91:367-386.
11. Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biswas NR, Malhotra N, Melki SA (2003.) Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. Br J Ophthalmol 87:1312-1316.

12. Jeng BH (2011.) Treating the Nonhealing Epithelial Defect: an overview of standard and investigational therapies for persistent corneal epithelial defects. Cataract Refract Surg Today Europe 9:25-28.
13. Katzman LR, Jeng BH (2014.) Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. Saudi Journal of Ophthalmology 28:168-172
14. Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Kiode R (2008.) Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. Clin Exp Ophthalmol 36(6):553-559.
15. Kheirkhah A, Casas V, Taju VK, Tseng SC (2008.) Sutureless amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 145:787-794.
16. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J (1999.) Treatment of Persistent Corneal Epithelial Defect by Autologous Serum Application. Ophthalmology 106:1984-1989.
17. Jeng BH, Dupps WJ Jr (2009.) Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. Cornea 28(10):1104-1108. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a2a7f6.
18. Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J (1999.) Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. N Engl J Med 340(22):1697-1703.
19. Ang AY, Chan CC, Biber JM, Holland EJ (2013.) Ocular surface stem cell transplantation rejection: incidence, characteristics, and outcomes. Cornea 32(3): 229-236
20. Lim P, Ridges R, Jacobs DS, Rosenthal P (2013.) Treatment of persistent corneal epithelial defect with overnight wear of prosthetic device for the ocular surface. Am J Ophthalmol 156(6):1095-1101.
21. de Roth A (1940.) Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. Arch Ophthalmol 23:522-525.
22. Sorsby A, Symons HM (1946.) Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye: (Burns of the second degree). Br J Ophthalmol 30:337-345.

23. Pollard SM, Aye NN, Simmonds EM (1976.) Scanning electron microscopic appearance of normal human amnion and umbilical cord at term. Br J Obstet Gynaecol 83:470-477.
24. van Herendael BJ, Oberti C, Bronsens I (1978.) Microanatomy of the human amniotic membrane: a light microscopic, transmission and scanning microscopic study. Am J Obstet Gynaecol 131:872-880.
25. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS (1999.) Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. Br J Ophthalmol 83:399-402.
26. Sato H, Shimazaki J, Shimazaki N et al (1998.) Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amniotic membrane transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 39:S428.
27. Adinolfi M, Akle CA, McColl I, Fensom AH, Tansley L, Connolly P, Hsi BL, Faulk WP, Travers P, Bodmer WF (1982.) Expression of HLA antigens, β_2-microglobulin and enzymes by human amniotic membrane. Nature 295:325-327.
28. Akle CA, Adinolfi M, Welsh KI, Leibowitz S, McColl I (1991.) Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. Lancet 2.1003-1005.
29. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee S-H (1997.) Amniotic membrane transplatation for conjunctival surface reconstruction. Am J Ophthalmol 124:765-774.
30. Tsubota K, Toda I, Saito H, Shinozaki N, Shimazaki J (1995.) Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular sutface disorders. Ophthalmology 102:1486-1496.
31. Meller D, Pauklin M, Thomasen H, Westekemper H, Steuhl K-P (2011) Amniotic Membrane Transplantation in the Human Eye. Dtch Arztebl Int 108(14):243-248.
32. Fuchsluger T, Tuerkeli E, Westekemper H, Esser J, Steuhl KP, Meller D (2007.) Rate of epithelisation and re-operations in corneal ulcers treated with amniotic membrane transplantation combined with botulinum toxin-induced ptosis. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 245:955-964 doi: 10.1007/s00417-006-0492-1.

33. Seitz B, Resch MD, Schlotzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE (2006.) Histopathology and ultrastructure of human corneas after amniotic membrane transplantation. Arch Ophthalmol 124:1487-1490.
34. Seitz B (2007.) Amniotic membrane transplantation. An indispensable therapy option for persistent corneal epithelial defects. Ophthalmologe 104:1075-1079.
35. Sippel KC, Ma JJ, Foster CS (2001.) Amniotic membrane surgery. Curr Opin Ophthalmol 12:269-281.
36. Shortt AJ, Secker GA, Notara MD, Limb GA, Khaw PT, Tuft SJ, Daniels JT (2007.) Transplantation of ex vivo cultured limbal epithelial stem cells: a review of techniques and clinical results. Surv Ophthalmol 52:483-502.
37. Kruse FE, Rohrschneider K, Volcker HE (1999.) Multilayer Amniotic Membrane Transplantation for Reconstruction of Deep Corneal Ulcers. Ophthalmology 106:1504-1511.
38. Arora R, Mehta D, Jain V (2005.) Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. Eye 19:273-278.
39. Tamhane A, Vajpayee RB, Biswas NR, Pandey RM, Sharma N, Titiyal JS, Tandon R (2005.) Evaluation of amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy as compared with medical therapy alone in acute ocular burns. Ophthalmology; 112:1963-1969.
40. Tseng SCG, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D (1998.) Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. Arch Ophthalmol 116:431-441.
41. Kumat S, Sugandhi P, Arora R, Pandey PK (2006.) Amniotic membrane transplantation versus mucous membrane grafting in anophthalmic contracted socket. Orbit 25(3):195-203.
42. Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W (2001.) Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. Br J Ophthalmol 85:1455-1463.
43. Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Rőmer AK, Kűhle M, Naumann GOH (2003.) Risk factors for new corneal epithelial defects after penetrating keratoplasty. AAO-poster, Abstract;168.

44. Doughman DJ (1980.) Prolonged donor cornea preservation in organ culture: long-term clinical evaluation. Trans Am Ophthalmol Soc 78:567-628.
45. Seitz B, Das S, Sauer R, Mena D, Hofmann-Rummelt C (2009.) Amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defects in eyes after penetrating keratoplasty. Eye 23:840-848.
46. Altinok AA, Balikoglu M, Sen E, Serdar K (2010) Nonpreserved amniotic membrane transplantation for bilateral toxic keratopathy caused by topical anesthetic abuse: a case report. Journal of Medical Case Reports 4:262.
47. Burcu A, Dogan E, Yalniz-Akkaya Z, Ornek F (2013.) Early amniotic membrane transplantation for toxic keratopathy secondary to topical proparacaine abuse: a report of seven cases. Cutan Ovul Toxicol, Early Online:1-7 doi: 10-3109/15569527.2012.759959.
48. Tok OY, Tok L, Atay IM, Argun TC, Demirci N, Gunes A (2015.) Toxic keratopathy associated with abuse of topical anesthetics and amniotic membrane transplantation for treatment. Int J Ophthalmol 8(5):938-944.
49. Tseng SCG (2001.) Amniotic Membrane Transplantation for Ocular Surface Reconstruction. Bioscience Reports, Vol 21, No.4
50. Khokhar S, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB (2005.) Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. Cornea 24:654–660.
51. Tandon R, Gupta N, Kalaivani M, Sharma N, Titiyal JS, Vajpayee RB (2011.) Amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy in acute ocular burns. Br J Ophthalmol. 95(2):199-204. doi: 10.1136/bjo.2009.173716. Epub 2010 Jul 31.
52. Abdulhalim BE, Wagih MM, Gad AA, Boghdadi G, Nagy RR (2015.) Amniotic membrane graft to conjunctival flap in therapy of non-viral resistant infectious keratitis: a randomised clinical study. Br J Ophthalmol. 99(1):59-63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305224. Epub 2014 Jul 22.

Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Sara Šakota

Datum rođenja: 16.02.1992.

Mjesto rođenja: Posušje, Bosna i Hercegovina

OBRAZOVANJE

2010.-2016. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Republika Hrvatska

2006.-2010. Gimnazija fra Dominika Mandića, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

1998.-2006. Prva Osnovna Škola Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

NAGRADE I PRIZNANJA

2015. Primljena Dekanova nagrada za najboljeg studenta pete godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu

VJEŠTINE

Strani jezici:

- aktivno služenje engleskim jezikom u govoru i pismu
- sporazumijevanje na njemačkom i španjolskom jeziku

Informatika: OS Windows, MS Office, Internet

OSTALO

Područje interesa: oftalmologija

Hobi: čitanje knjiga, pisanje, zumba

Vozačka dozvola: B kategorija

Bračno stanje: neudana