المجلة الطبية العربية
المجلد (7) العدد (1) (2024): 126 – 135

Arab Medical Journal
Vol. (7) No. (1) (2024): 126 -135

فاعلية التدابير العلاجية الأورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين كحالة مرضية

د. حسين زينب[1]

*[1]رئيس قسم العينية في مستشفى تشرين العسكري (دمشق)

الخلاصة

هدفت هذه لدراسة إلى التحري عن إمكانية استعمال الأمنيوغرافت كغشاء أمنيوسي جاف ومعقم بأشعة غاما، في معالجة أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين .ocular surface squamous neoplasia (OSSN)، كحالة مرضية، حيث نفذت الدراسة على مريض مصاب بحالة نموذجية من أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين، الذي تم معالجته بالأمنيوغرافت كغشاء أمنيوسي بشري جاف ومعقم بالأشعة. بينت نتائج الكشف والاختبارات السريرية المنفذة بعد مرور شهرين على العمل الجراحي إلى تحسن الرؤية، حيث أصبحت حدة البصر المصححة للعين اليسرى من مرتبة (120/6) بدون وجود أي انتكاس أو تكرار ظهور الآفة من جديد، وانخفاض في النتائج السريرية المرضية السابقة. وبينت نتائج هذه الدراسة تمتع الأمنيوغرافت بهوامش واعدة ومبشرة بشكل كبير للمحافظة على الوضع الصحي وسلامة سطح العين المصابة بأورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين، ويمكن الاستنتاج بان استعمال الأمنيوغرافت هو أسلوب واعد. في معالجة أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين، والوصول إلى حالة الشفاء الكامل من آفة أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين دون أي آثار جانبية ذات أهمية سريرية وبنتائج وظيفية وتجميلية جيدة.

الكلمات المفتاحية: طعوم الغشاء الأمنيوسي، أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين

حقوق النشر: المجلة الطبية العربية - سورية

Management of ocular surface squamous neoplasia acase report

Zainab, H.[2]

1Ophthalmology Department, Tishreen military hospital, Damscus, Syria

Abstract

To report outcomes of Amnio Graft Transplantation (AGT) as a dehydrated and sterilized amniotic membrane for ocular surface squamous neoplasia (OSSN), as case report. This retrospective test included consecutive patient with an OSSN treated with a dehydrated amniotic membrane. Two months after the surgery; the best corrected visual acuity of the left eye was (6/120) with no recurrent of the lesion, reduction in the previous pathological clinical findings. AGT allows more promise margins with a safe and healthy ocular surface in extensive conjunctival OSSN. AGT is an impressive method of healing the following OSSN removal; in this case, complete healing of the OSSN can be completed without any clinically significant side effects and with good functional and cosmetic results.

Keywords: Ocular surface squamous neoplasia (OSSN); Amnio Graft.

1. مقدمة

يتضمن مصطلح أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين ocular surface squamous neoplasia .(OSSN)، عدد من الآفات المختلفة وغير الطبيعية في الملتحمة والقرنية. وتعد أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين، من الحالات الأكثر شيوعًا في القرنية والملتحمة على سطح العين بين مجموعة الأمراض والاعتلالات العينية [1,2]. وتشكل التدابير العلاجية لأورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين تحديًا كبيرًا للعاملين في مجال جراحة ومعالجة الاعتلالات العينية[3]. يذكر في المراجع والأدبيات العلمية، مفصلا، عدة وسائل وتدابير علاجية بما في ذلك استعمال الغشاء الأمنيوسي[4,5]. ومع ذلك، ربما يترافق مع العمل الجراحي، في هذا المجال، ظهور بعض الآثار والظواهر السلبية غير المحمودة، مع زيادة احتمال الانتكاس وإعادة ظهور الآفة والعلة المرضية من جديد، ضمن مجال ايجابي واسع [6].

نشر في عام 1940 عدة تقارير علمية تشير في حيثياتها إلى الدور الايجابي لاستعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة نماذج مختلفة من الاعتلالات العينية [7]. وتشير المعطيات والبيانات المدونة في الأدبيات العلمية إلى إمكانية استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في الجراحة العامة منذ بداية القرن العشرين، ومع ذلك فان استعمال هذا المنتج الحيوي على نطاق واسع في طب العيون هو حديث نسبيا [8]. ويستعمل الغشاء الأمنيوسي البشري في وقتنا هذا في مجال علاج عيوب سطح القرنية، وكمحفز لتوليدوتجديد الخلايا الجذعية[9,10].

تم اعتماد الغشاء الأمنيوسي البشري كأسلوب فعال في التدابير العلاجية لسطح العين الماثل للشفاء بعد استئصال أورام الخلايا الحرشفيه من سطح العين [11,12]. ويستعمل الغشاء الأمنيوسي منذ عدة قرون كضماد ممتاز من مصدر (أصل) بيولوجي لمعالجة نماذج مختلفة من اعتلالات سطح العين [13]. ومنذ ذلك الوقت، والغشاء الأمنيوسي البشري يستعمل على نطاق واسع لمعالجة طيف واسع من أمراض سطح العين. ويمكن أن يستعمل الغشاء الأمنيوسي البشري، كطعميثبت على المكان المصاب بثقب في القرنية أو بلصقه على سطح العين[14].

يحتوي الغشاء الأمنيوسيعلى العديد من المركبات الكيميائية والمواد المضادة للالتهابات التي تمنع تموت الخلايا الظهارية، ويشار في الأدبيات ألعلميه إلى دور الغشاء الأمنيوسي في تعزز التئام الطهارة، ويقلل من احتمالية تشكل الأوعية الدموية والالتهابات والندبات[15].مرتكزين على الأدلة العلمية في مجال استعمال الغشاء الأمنيوسيلأجل استشفاء نسيج القرنية، واسترشادا بالمعلومات المتوفرة لدينا والتي تشير إلى محدودية الحالات المنشورة في مجال استعمال الغشاء الأمنيوسي البشري في معالجة ثقوب قرنية العين، فقد تم المباشرة بتنفيذ هذا العمل للتحري عن إمكانية استعمال الامنيوغرافت كتدبير علاجي جديد في تغطية ومعالجة أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين.

2. المواد والطرق

1.2. الحالة المختبرة ومكان تنفيذها

التزم خلال دراسة الحالة المعروضة في هذا العمل بمبادئ إعلان هلسنكي للجمعية الطبية العالمية، وتمت الموافقة عليها من قبل لجنة البحث العلمي والأخلاقيات التابعة لهيئة الطاقة الذرية السورية، والتي سمحت

باستخدام طعوم الغشاء الأمنيوسي البشري في المعالجات الطبية بما في ذلك معالجة الأضرار والآفات التي تصيب سطح العين. ونفذت هذه الدراسة على مريض مصاب بحالة أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين، في قسم المعالجات العينية في مستشفى تشرين العسكري (دمشق، سوريا). تم الحصول من المريض على موافقة خطية بتنفيذ العمل الجراحي بعد تزويده بكافة المعلومات الضرورية الخاصة بانجاز هذه المعالجة. وتم توثيق كافة البيانات الخاصة بالسيرة الذاتية والصحية للمريض. وتم تسجيل نتائج المؤشرات المعتمدة في المراقبة قبل وبعد تطبيق الأمنيوغرافت والمتضمنة: (1) تقدير شدة الألمPain،(2)الاحتقان Congestion، (3) أفضل تصحيح في حدة الرؤية Best corrected visual acuity، (4) حجم (مساحة) التقرح، (5)عمق التجويف الامامي Anterior chamber depth، (6)واستجابة الحجرة (التجويف) الامامية Anterior chamber reaction

2.2. تحضير طُعم الأمنيوغرافت

تم فصل الغشاء الأمنيوسي الخام عن المشيمة والغشاء المشيمي تحت ظروف معقمة، من نساء حوامل وبصحة جيدة وخاليات من أي مرض من الأمراض المعدية، ومن ولادة بعملية قيصرية في قسم التوليد في مستشفى تشرين العسكري. وخضعت كل أم من المتبرعات للغشاء الأمنيوسي، لاختبار التحقق من خلوها من أي مرض من الأمراض المعدية والمحددة للتبرع، بما في ذلك اختبار التأكد من خلوها من فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) وفيروس التهاب الكبد B وفيروس التهاب الكبدC وتم تنفيذ هذه الاختبارات في مخابر مستشفى تشرين العسكري بدمشق، وفي مخابر قسم تكنولوجيا الإشعاع.

تم تحضير الأمنيوغرافت في وحدة إنتاج الغشاء الأمنيوسيفي قسم تكنولوجيا الإشعاع، في هيئة الطاقة الذرية، وفقاً لإجراءات وقواعد ضبط الجودة المعتمدة من قبل اللجنة الوطنية لطعوم الغشاء الأمنيوسي والموثقة في مكتب ضمان الجودة، واعتمد في تحضير الأمنيوغرافت البروتوكول المعتمد والموثق مرجعيا، وتم تعقيم المنتج النهائي للغشاء الأمنيوسي (الأمنيوغرافت) بجرعة إشعاعية قدرها 35 كيلو غري من أشعة غاما الصادرة عن النظير المشع كوبالت 60 وفقًا لقواعد الممارسة الجيدة لتعقيم الطعوم المحضرة من النسيج الحي،والموصى فيها من قبل الوكالة الدولية للطاقة الذرية، ومنظمة الصحة العالمية كجرعة تعقيم[17,18].

3.2. العلاج (الجراحة)

تم استعمال الأمنيوغرافت المحضر في وحدة إنتاج طعوم الغشاء الأمنيوسي في قسم تكنولوجيا الإشعاع بأبعاد) [2*2 سم] لتتناسب وحجم العيب المراد علاجه، حيث تم إخراج الطعم من الغلاف الخارجي، ومن ثم الغلاف الداخلي، وتم التحقق من الوجه المقابل للجنين والذي من المفترض أن يكون باتجاه الطبقة المصابة من العين عند تثبيت الطعم على العين، ليتم بعد ذلك تثبيت الأمنيوغرافت على الجزء المتضرر من سطح العين باستخدام غراء الفيبرين. ووضع رقعة ضغط على العين لمدة24 ساعة لضمان التصاق الطعم بسطح العين بشكل جيد. وتم متابعة الحالة بزيارات شهرية ولمدة شهرين متتالين بعد إجراء العمل الجراحي.

3. النتائج

عرض الحالة: نفذت الدراسة على رجل يبلغ من العمر 46 عاماً ولديه تاريخ من استئصال هذه الآفة مرتين في العين اليسرى. حيث راجع المريض مستشفى تشرين

العسكري في مدينة دمشق بشكوى من الاستئصال المتكرر (لأكثر من مره) لآفة في عينه اليسرى.

التشخيص: بينت نتائج الفحوص والاختبارات السريرية أن أفضل حدة بصرية مصححة للعين اليمنى من مرتبة (6/6)، وللعين اليسرى من مرتبة (18/6). وأظهرت نتائج الفحص السريري المنفذة في المستشفى أيضا وجود احتقان ملتحميconjunctival hyperaemia، وآفة علوية في الملتحمة مع تسلل تحت الطهارة وتكوين أوعية دموية جديدة في القرنية العلوية الأنفية. وكانت الغرفة الأمامية والموجات فوق الصوتية طبيعية. وكان التصوير المقطعي المحوسب طبيعيًا بدون نقائل. أظهر التصوير المقطعي البصري للجزء الأمامي ترققًا في مكان الآفة. أظهرت النتيجة النسيجية المرضية الأخيرة سرطان الخلايا الحرشفية الموضعي (الشكل 1).

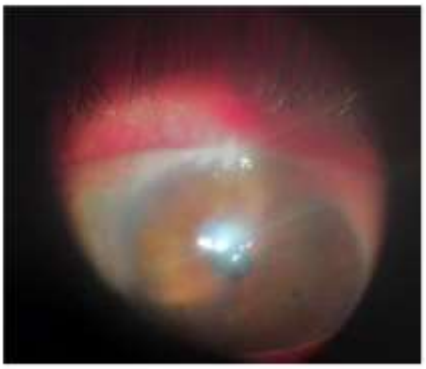
التدخلات: تم استئصال الورم الممتد فوق الملتحمة بهامش أمان تراوح بين 2–4 م، وتمزرع الغشاء الأمنيوسي في طبقتين (الشكل 2).

النتائج: بعد مرور شهرين على العمل الجراحي؛ فقدبينت نتائج الفحوص والاختبارات العينية أن أفضل حدة بصرية مصححة للعين اليسرى من مرتبة (120/6)، بدون انتكاس وتراجعوتكرار ظهور الآفة، وانخفاض في النتائج السريرية المرضية ألمنفذه سابقا (الشكل 3، الشكل 4)

الشكل (1). الأضرار المتسببة في الملتحمة كنتيجة للإصابة بأورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين

الشكل (2). استئصال الورم مع مجال أمن في الاستئصال

الشكل (3).حالة الإصابة بالورم بعد التطعيم بالغشاء الأمنيوسي (الامنيوفرافت)



الشكل (4).حالة الإصابة بالورم بعد التطعيم بالغشاء الأمنيوسي (الامنيوفرافت)

4. المناقشة

يدرج تحت الورم الحرشفي على سطح العين (OSSN) مجموعة واسعة من التشوهات العينية مثل الورم الظهاري الملتحمي conjunctival intraepithelial neoplasta (CIN)، وخلل التنسج الحرشفي، والسرطان

الموضعي(CIS)، وسرطان الخلايا الحرشفية الغازي [3].(SCC)، ويمكن أن تؤثر هذه الحالات السرطانية على الملتحمة وسطح القرنية، وتغزو أحيانًا الكرة والمدار والجهاز الأنفي الدمعي. تشمل عوامل الخطر المسببة المقترحةللورم الحرشفي على سطح العين كل منالتعرض البيئي للإشعاع المؤين، ودخان السجائر، ونقص المناعة البشرية وفيروس الورم الحليمي البشري، والعوامل المثبطة للمناعة الطبية لزراعة الأعضاء، ومنتجات البترول، وترقيع القرنية[5]. تعد عملية الإزالة الكاملة للورم لتجنب الآثار الجانبية بما في ذلك الانتشار الموضعي المدمر قضية أساسية في شفاءالورم الحرشفي على سطح العين، ومع ذلك،فإن إعادة تشكيل الأماكن الكبيرة المستأصلة لضمان نتائج تجميلية ووظيفية جيدة أمر بالغ الأهمية ويمكن أن يكون تحديًا رئيسيًا في هذا المجال [6].

تطورت التدابير العلاجية المستعملة في علاج الورم الحرشفي على سطح العين، من مجرد استئصال بسيط إلى استعمال مجموعة من الاجرائات المركبة [19]. وتعد طريقة الاستئصال الجراحي البسيط للورم الحرشفي على سطح العين، والتي يطلق عليها مصطلح تقانة الدرع Shieldsبدون لمس" التقانة الأوسع انتشارا [6]. ويعد العمل الجراحي فعال في علاج الورم الحرشفي على سطح العين، ويعاب على هذا التدبير العلاجي الفعال احتمال النكس وإعادة ظهور الإصابة من جديد بعد إجراء المعالجة بهذا التدبير الجراحي، وتقدر نسبة إعادة الإصابة بعد إجراء هذا العلاج بـ 56% [20,21]،

تشمل العلاجات الجراحية لعيوب القرنية: النسج اللاصقة، وزراعة القرنية، ورفرف والملتحمةالمترهلة، وزراعة الغشاءالأمنيوسي، والجفون العلاجية باستخدام توكسين البوتولينوم [22-24]، ويبقى الهدف الرئيسي من زراعة الغشاء الأمنيوسي، إعادة ترميم سطح العين وإعادة توليد ظهارة جديدة وسليمةوصحية[35]. وقدر متوسط الفترة الزمنية للشفاء منالورم الحرشفي على سطح العين بحوالي أسبوعين، ويمكن مقارنة هذه النتائج مع النتائج التي تم التوصل إليها في غير مكان من العالم [26] والتي أشارت إلى إمكانية الوصول إلى الشفاء خلال فتره زمنية تتراوح بين 4 و6أسابيع بمتوسط من مرتبة 4.6±1.8) (weeks بعد استخدام طعوم الغشاء الأمنيوسي. وفي حال عدم الوصول إلى الشفاء الأولي، عندها يمكن استخدام بعض التدابير الجراحية لمعالجة النسج المتضررة. فجميع هذه النماذج من التدابير العلاجية لها مزايا وبالمثل لها محددات وقيود في الاستخدام [27].

تعود نسب النجاح العالية لاستخدام طعوم الغشاء الأمنيوسيفي إعادة تشكيل سطح العين إلى زيادة تكوين الظهارة، والتأثيرات المضادة للتليف، والالتهابات، ومضادات الأوعية الدموية، والمناعة المنخفضة[15]. و يتم تعزيز تكوين الظهارة من خلال الطبقة الأساسيةمن الغشاء الأمنيوسي التي تعمل كركيزة أساسية للمساهمة في الالتئام، والتمايز، وهجرة الخلايا الظهارية، ومنع موت الخلايا الظهارية[10]. ويقودنا هذا الى الاستنتاج بان كل هذه الميزات تطبق في معالجة ارتخاء الملتحمة باستخدام الغشاء الأمنيوسيلتعزيز قوة الملتحمة[28].

يمكن تفسير نجاح عملية الاندماج بتشكل النسيج الظهاري عند استخدام طعوم الغشاء الأمنيوسي بعدة آليات. حيث يوفر الغشاء الأمنيوسي طبقة أساسية تعزز الالتصاق والهجرة وتمايز الخلايا الظهارية مع منع الموت المبرمج للخلايا [29]. يحتوي الغشاء الأمنيوسي أيضاعلى عوامل نمو قد تعزز عملية تكوين الظهارة[30]. بالمقابل فقد أشير إلى أن آلية تأثير الغشاء الأمنيوسي كمضاد

لمنع تشكل الأورام anti-neoplasticغير معروفة ومفهومة جيداً بعد [31]. وربما تعزى هذه الآلية إلى إفراز عوامل مضادة لتكوين الأوعية الدموية ومؤيدة لموت الخلايا وتعديل المناعة[32,33]. يحتوي الغشاء الأمنيوسي على الإنترلوكينات ويمكنه التعبير عن السيتوكينات السامة للخلايا، ومن المعروف أنها تعزز السمية الخلوية للخلايا الطبيعية المسببة للقتل، والتي يمكنها مهاجمة الخلايا السرطانية[32].

الاستنتاجات

أشارت نتائج هذه الدراسة إلى أن استخدام الأمنيوغرافت في مجال واسع سيسمحبمعالجة طيف أوسع من الاعتلالات العينية التي تدرج ضمن مجموعة أورام الخلايا الحرشفية على سطح العين. ويبدو أن استعمال الأمنيوغرافت هو تقانة واعدة ومبشرة كتدبير علاجي فعال في معالجة أورام الخلايا الحرشفية. وفي هذه الحالة يمكن الوصول إلى شفاء تام وكامل من آفة أورام الخلايا الحرشفيه على سطح العين دون أي آثار جانبية ذات أهمية سريرية وبنتائج وظيفية وتجميلية جيدة.

كلمة شكر يتوجه المؤلف بالشكر الجزيل والتقدير الكبير للسيد الدكتور المدير العام لهيئة الطاقة الذرية، والسيد الدكتور المدير العام لمستشفى تشرين العسكري، ومجموعة العمل في وحدة إنتاج الأمنيوغرافت (قسم تكنولوجيا الأشعة، هيئة الطاقة الذرية)، ومجموعة العمل في قسم المعالجات العينية وقسم التوليد في مستشفى تشرين العسكري، وشكر خاص لكل من السادة محمد عمار ألعدوي ودواليا دفراوي من وحدة إنتاج الأمنيوغرافت للمساهمة الفعالة في تحضير الأمنيوغرافت. وللدكتور محفوظ البشير (قسم تكنولوجيا الإشعاع – هيئة الطاقة الذرية السورية) لمساهمته في وضع فكرة العمل من حيث تحضير الطعوم وإدخالها في التطبيق، كمنسق عام في هيئة الطاقة الذرية.

References

1. Al Bayyat G, Arreaza-Kaufman D, Venkateswaran N, Galor A, Karp CL. Update on pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Eye Vis*; 2019;6:24.https://doi.org/10.1186/s40662-019-0150-5.
2. Elhamaky TR, Elbarky AM. AS-OCT Guided Treatment Of Diffuse Conjunctival Squamous Cell Carcinoma With Resection, Amniotic Membrane Graft And Topical Mitomycin C. *Clinical Ophthalmology* 2019;13:2269–2278.
3. Jain VK, Kaushik J, Agarwal S. Neoadjuvant Topical Mitomycin C for an Extensive Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Delhi J Ophthalmol*, 2019;30(2):45-47. Doi http://dx.doi.org/10.7869/djo.503.
4. Hanada K, Nishikawa N, Miyokawa N, Yoshida A. Long-term outcome of amniotic membrane transplantation combined with mitomycin C for conjunctival reconstruction after ocular surface squamous neoplasia excision. *Int Ophthalmol.*, 2016;37(1):71-78.
5. Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *CurrOpinOphthalmol*, 2013;24:336-342.
6. Alvarez OP, Zein M, Galor A, Karp CL. Management of ocular surface squamous neoplasia: *Bowman Club Lecture. BMJ Open Ophthalmology* 2021;6:e000842. doi:10.1136/bmjophth-2021-000842.
7. de Rotth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. *Arch Ophthalmol*1940;23:522–5.
8. Goktas SE, Katircioglu Y, Celik T, Ornek F. Surgical amniotic mem brane transplantation after conjunctival and limbal tumor excision. *Arq Bras Oftalmol*.2017;80(4):242–6.
9. Liu J, Sheha H, Fu Y, Liang L, Tseng SC. Update on amniotic membrane transplantation. *Expert Rev Ophthalmol*.2010;5(5):645–61.
10. Walkden, A. Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: An Updated Perspective. *Clinical Ophthalmology*,2020;14:2057–2072.
11. Asoklis RS, Damijonaityte A, Butkiene L, Makselis A, Petroska D, Pajaujis M, Juodkaite G. Ocular surface reconstruction using amniotic membrane following excision of conjunctival and limbal tumors. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21(5):552–558. Doi: 10.5301/EJO/2010.6192.
12. Cheng AM, Zhao D, Chen R, Yin HY, Tighe S, Sheha H Casas V, Tseng SCG, Accelerated restoration of ocular surface health in dry eye disease by self-retained cryopreserved amniotic membrane. *Ocul Surf*.2016;14(1):56–63. doi:10.1016/j. jtos.2015.07.003.
13. Gajiwala K, Gajiwala AL. Evaluation of lyophilised, gamma-irradiated amnion as a biological *Dressing Cell and Tissue Banking* 2004;5:73–80.
14. Sabater AL, Perez VL. Amniotic membrane use for management of corneal limbal stem cell deficiency. *CurrOpinOphthalmol*. 2017;

28:363–369, https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000386.(2017)

15. Hick S, Demers PE, MDBrunette I, La C, Mabon M, Duchesne B. Amniotic Membrane Transplantation and Fibrin Glue in the Management of Corneal Ulcers and Perforations A Review of 33 Cases. *Cornea*,2005;24(4):369-377 .
16. Herndon DN, Branski L.K. Contemporary Methods Allowing for Safe and Convenient Use of Amniotic Membrane as a Biologic Wound Dressing for Burns. *Ann Plast Surg.*,2017;78: S9–S10.
17. IAEA. Code of Practice for the Radiation Sterilization of Tissue Allografts. IAEA, (2002). Vienna.
18. IAEA. Radiation Sterilization of Tissue Allografts: Requirements for Validation and Routine Control - A Code of Practice. International Atomic Energy Agency: (2007). Vienna, Austria, 2007.
19. Chen C, Louis D, Dodd T, Muecke J. Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localized ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol*, 2004;88:17-18.
20. Tabin G, Levin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for long term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology,*1997;104:485–92.
21. Bowen RC, Soto H, Raval V, Bellerive C, Yeaney G Singh AD. Ocular surface squamous neoplasia: outcomes following primary excision with 2 mm margin and cryotherapy. *Eye*2021; 35:3102-3109. doi:10.1038/s41433-020-01353-5.
22. Stamate AC, T˘ataru CP, Zemba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation,*Romanian Journal of Ophthalmology*, 2019;63(2):166–173 ،
23. Jacob S,Dhawan P, Tsatsos M, Agarwal A, Narasimhan S, Kumar A. "Fibrin glue-assisted closure of macroperforation in predescemetic deep anterior lamellar keratoplasty with a donor obtained from small incision lenticule extraction," *Cornea*, 2019;38(6):775–779.
24. Krysik K, Dobrowolski D, Wylegala E, Lyssek-Boron A. Amniotic Membrane as a Main Component in Treatments Supporting Healing and Patch Grafts in Corneal Melting and Perforations. *Journal of Ophthalmology*2020; 95:1-7. Article ID 4238919, 7 pages. https://doi.org/10.1155/2020/4238919.
25. Jie J, Yang J, He H, Zheng J, WangW, Zhang L, Li1 Z, Chen J, Jeyalatha MV, Dong N, Huping Wu H, Liu Z, Wei Li W. Tissue remodeling after ocular surface reconstruction with denuded amniotic membrane *SCIEntIFICReporTs* 2018. |8:6400|DOI:10.1038/s41598-018-24694-4.
26. Chauhan, R.S., Chhikara, C., Rathi1, A., Chugh, J.P., Goel, A. Sumpi, C. Role of Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulcers. *Saudi J Med Pharm Sci*, 2021;7(2):114-125.
27. Hossain L, Siddika A, Adnan MH, Diba F, Hasan Z, Asaduzzaman SM. Human Amniotic Membrane and Its Anti-cancer Mechanism: a Good

Hope for Cancer Therapy. *SN Compr Clin Med*.2019;1(7):487–495. doi:10.1007/s42399-019-00090-5.

28. Kheirkhah, A. Casas V Blanco G, Li W, Hayashida Y, Chen YT, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation with fibrin glue for conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol*2007; 144:311–313, https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.03.044.
29. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:748–752.
30. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res.* 2000; 20:173–177.
31. Hossain ML, Islam MM, Diba F, et al. The synergistic effect of am and mo derived gel in burn and wound healing. *Int J Complement Alt Med.* 2018;11(1):21-26. DOI: 10.15406/ijcam.2018.11.00341
32. Niknejad H, Yazdanpanah G. Anticancer effects of human amniotic membrane and its epithelial cells. *Med Hypotheses*. 2014;82(4):488–489. doi:10.1016/j.mehy.2014.01.034.
33. Niknejad H, Yazdanpanah G, Ahmadiani A. Induction of apoptosis, stimulation of cell-cycle arrest and inhibition of angiogenesis make human amnion-derived cells promising sources for cell therapy of cancer. *Cell Tissue Res*. 2016;363(3):599–608. doi:10.1007/s00441-016-2364-3.