



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE HASTANESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YÜKSEK RİSKLİ PENETRAN KERATOPLASTİLERDE SİSTEMİK
İMMUNMODÜLATÖR KULLANIMININ UZUN DÖNEM GREFT
SAĞKALIMINA ETKİSİ

Dr. Alper Yener

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE HASTANESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YÜKSEK RİSKLİ PENETRAN KERATOPLASTİLERDE
SİSTEMİK İMMUNMODÜLATÖR KULLANIMININ UZUN
DÖNEM GREFT SAĞKALIMINA ETKİSİ**

Dr. Alper Yener

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ece Turan Vural

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bütün tecrübe ve deneyimlerini itinayla bana aktarmaya çalışan, tez sürecim boyunca anlayışla bana yol gösteren, tıbbi bilgisini anlayışla ve sabırla her daim bizlerden esirgemeyen, tıbbi bilgileri dışında ahlaki değerleri, etik kuralları, yönetme ve idare etme kabiliyetini yaşayarak öğrendiğim, bende büyük emeği olduğuna yürekten inandığım hocam sayın Prof. Dr. Ece Turan VURAL'a;

Asistanlık boyunca yardımlarını benden esirgemeyen, mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bilgi ve becerisi iyi bir oftalmolog olarak yetişmemiz için gerekli tüm imkanları sunmaya çalışan değerli hocalarım Prof. Dr. Nursal Melda YENEREL, Prof. Dr. Dicle HAZIROLAN, Doç. Dr. Nimet Yeşim ERÇALIK, Doç. Dr. Sevcan BALCI, Doç. Dr. Esra Türkseven KUMRAL, Doç. Dr. Mehmet Serhat MANGAN, Doç. Dr. Alev Özçelik KÖSE, Doç. Dr. Serhat İMAMOĞLU'na;

Asistanlığım süresince mesleğimizin getirdiği zorluklar karşısında her daim yardımcı olan, eğitimimde önemli rolü olan Op. Dr. Nadir KOÇKAR, Op. Dr. Zeynep Ayşe ACAR, Op. Dr. Mehmet Cemal ERŞAN, Op. Dr. Cemile Anıl ASLAN, Op. Dr. Merve Beyza YILDIZ'a ve uzman hekim olarak yetişmemde önemli katkıları bulunan tüm uzman hekim abi ve ablalarımıza;

Eğitim aldığım süre boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini esirgemeyen eşkıdemim Dr. Abdurrahman Çağrı GÜR ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Hastanemizde çalışan ve birlikte çalışmaktan keyif duyduğum hemşirelerimize, tıbbi sekreter ve personellerimize;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında her sıkıntıma ortak olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli annem Filiz YENER'e, babam Abdullah Yener'e ve kardeşim Emine YENER'e

Her zaman, her koşulda yanımda olan, asistanlığın engebeli yolunu el ele yürüdüğüm sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Dilara Çiçekli YENER'e

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1.KORNEA ANATOMİSİ.....	1
2.2.KORNEA HİSTOLOJİSİ	2
2.2.1.Epitel Tabakası	3
2.2.2.Bowman Tabakası	4
2.2.3.Stroma	4
2.2.4.Dua Tabakası.....	5
2.2.5.Descemet Zarı(DM)	5
2.2.6.Endotel.....	5
2.3.KORNEANIN DOLAŞIMI.....	6
2.4.KORNEANIN İNERVASYONU.....	6
2.5.KORNEA İMMUNOLOJİSİ	6
2.6 KERATOPLASTİ	7
2.6.1 Tarihçe.....	7
2.6.2.Yüzeyel Lameller Keratoplasti.....	9
2.6.3.Derin Anterior Lameller Keratoplasti(DALK)	9
2.6.4.Descemet Membran Endotelyal Keratoplasti(DMEK)	10
2.6.5.Descemet Soymalı Endotelyal Keratoplasti(DSEK) Ve Descemet Soymalı Otomatize Endotelyal Keratoplasti(DSAEK)	11
2.6.6.Penetrant Keratoplasti	12

2.6.6.1.PK endikasyonları.....	13
2.6.6.2.Donör doku özellikleri	13
2.6.6.2.1. Yaş.....	13
2.6.6.2.2. Donör seçimi	14
2.6.6.2.3.Greftin saklanması ve muhafazası.....	15
2.6.6.2.4.Preoperatif donör korneanın değerlendirilmesi.....	16
2.6.6.3.Cerrahi teknik	18
2.6.6.4.Postoperatif yönetim	20
2.6.6.5.PK’da komplikasyonlar	21
2.6.6.6 Prognoz	23
2.6.6.7 Greft rejeksiyonu	24
2.6.6.7.1.Greft rejeksiyonunda tedavi.....	26
2.6.6.8.Keratoplastide Kullanılan İmmunosupresif Ajanlar	27
2.6.6.8.1Kortikosteroidler	27
2.6.6.8.2.Takrolimus	28
2.6.6.8.3.Siklosporin A(CsA)	29
2.6.6.8.4.Mikofenolat mofetil.....	30
2.6.7.Yüksek Riskli Keratoplasti Nedir	32
2.6.7.1.Yüksek riskli kornea transplantasyonunda yönetim	35
2.6.7.1.1.Preoperatif yönetim	35
2.6.7.1.2. Peroperatif yönetim	36
2.6.7.1.3 Postoperatif yönetim.....	37
2.6.7.2.Kornea greft reddini önlemede yeni stratejiler.....	42
3.MATERYAL VE METOD	43
4.BULGULAR.....	53
5.TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
7.KAYNAKÇA.....	92

KISALTMALAR VE SİMGELER

CCTS	Kornea Transplantasyon Ortak Çalışma Grubu
CMV	Sitomegalovirüs
CsA	Siklosporin A
DALK	Derin Anterior Lameller Keratoplasti
DM	Desme membranı
DMEK	Desme Membran Endotelyal Keratoplasti
DMSO	Dimetilsülfoksil
DSAEK	Desme Soyucu Otomatize Endotelyal Keratoplasti
DSEK	Desme Soyucu Endotelyal Keratoplasti
ECM	Ekstrasellüler matriks
EDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
GAG	Glikozaminoglikan
GİB	Göz içi basıncı
HRPK	High risk penetrating keratoplasty
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IMPDH	İnozin monofosfat dehidrogenaz
MHC	Major doku uyumluluk kompleksi
μ	mikron
μm	mikrometre
MMF	Mikofenolat mofetil
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPA	Mikofenolik asit
MPAG	Mikofenolik asit glukronidi
NFAT	Etkinleştirilmiş T hücrelerinin Nükleer Faktörü

PK	Penetran keratoplasti
PTK	Fototerapötik keratektomi
SEP	Subepitelyal pleksus
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YRPK	Yüksek riskli penetran keratoplasti



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Korneanın katmanları	2
Şekil 2. İlk başarılı penetran keratoplasti operasyonu(1905)	8
Şekil 3.Limbal yetmezlikli bir olguda penetran keratoplasti(Prof. Dr. E.T. Vural) ...	46
Şekil 4. Katarakt cerrahisiyle kombine gerçekleştirdiğimiz tekrarlayan penetran keratoplasti olgusu (Prof.Dr.Ece T. Vural)	48
Şekil 5. Stromal herpetik keratitli tekrarlayan PK olgusu(Prof. Dr. Ece T. Vural)...	48
Şekil 6. Graft başarısının dağılımı	56
Şekil 7. Grupların dağılımı.....	57
Şekil 8.Genel sağkalım analizi	64
Şekil 9. Glokom varlığına göre sağkalım analizi	64
Şekil 10. Viral enfeksiyon nüks varlığına göre sağkalım analizi	65
Şekil 11. Kornea NV düzeylerine göre sağkalım analizi	65
Şekil 12. Risk faktörlerine göre sağkalım analizi	66
Şekil 13.Donör-Alıcı gruplarına göre sağkalım analizi	66
Şekil 14.Triple prosedür varlığına göre sağkalım analizi	67
Şekil 15. Limbal yetmezlik varlığına göre sağkalım analizi.....	67
Şekil 16. Gruplara göre sağkalım analizi	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	53
Tablo 2:Graft Sonuçları	55
Tablo 3 :Graft Başarısına Göre Değerlendirmeler.....	57
Tablo 4: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	58
Tablo 5: Gruplara Göre Graft Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	61
Tablo 6. Graft Başarısına Göre Sağkalım Analizi	63

ÖZET

Amaç: Yüksek riskli penetran keratoplasti sonrası sistemik immumodülatör kullanılan hastaların uzun dönem greft sağkalımlarını, kısa ve uzun dönemde greft red oranlarını, risk faktörlerine göre greft başarısını ve CsA(siklosporin A) ve MMF(Mikofenolat Mofetil)'nin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız Eylül-2015 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'inde yüksek riskli kriterleri taşıyan hastalara yapılan kornea nakillerinin dahil edildiği retrospektif, kesitsel, kontrollü, tek merkezli randomize bir çalışmadır. 287 olgunun yüksek riskli penetran keratoplasti kriterlerini taşıdığı belirlendi. Bu olgulardan 3 yıllık düzenli takipleri olan 150(76 erkek,74 kadın) olgu çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalar 2 ay oral steroid tedavisi aldı. Bir grup ilave olarak 1 yıl boyunca CsA, bir grup MMF tedavisi alırken diğer grup ek sistemik tedavi almadı.

Bulgular: Alıcıların yaş ortlaması $56,96 \pm 15,91$, ortalama greftleme sayısı $2,70 \pm 1,05$ idi. Üç yıllık takip sonunda sırasıyla CsA, MMF, Oral Steroid grubunda başarı oranları; %66, %46,4, %23,4 idi. Takip süresince CsA ve MMF gruplarında oral steroid kullanılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda greft sağkalımı sağlanmıştır ($p=0,001$). Takip süresince CsA grubunda greft reddi görülme oranı %36.17, MMF grubunda %35.71 ve oral steroid grubunda %55.31 olarak görülmüştür. Greft reddi immumodülatör kullanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p=0,008$).

Sonuç ve Öneriler: Çalışmamızda YRPK sonrası CsA ve MMF kullanımının kısa dönemde greft reddini önlediği ancak birbirlerine üstünlüğü olmadığını düşünmekteyiz. Uzun süreli ve yüksek olgulu bu incelemede, yüksek riskli keratoplasti uygulanan hastalarda 1 yıllık greft sağkalımını iyileştirmede hem CSA hem de MMF'nin klinik etkin olduğu, CsA'nın kullanımında sağkalım oranlarının biraz daha iyi olduğu görüldü, ancak 3 yıllık takiplerde en önemli greft kaybı nedeni olan greft reddini önlemede yetersiz kalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mikofenolat mofetil, Penetran Keratoplasti, Siklosporin A, Yüksek riskli keratoplasti.

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the long-term graft survival, short- and long-term graft rejection rates, graft success according to risk factors, and the efficacy of CsA (cyclosporine A) and MMF (Mycophenolate Mofetil) in patients receiving systemic immunomodulators after high-risk penetrating keratoplasty.

Materials and Methods: Our study was a retrospective, cross-sectional, controlled, single-center, randomized study of corneal transplants performed between September 2015 and February 2021 in the Eye Clinic of Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital. 287 patients fulfilled the criteria for high-risk penetrating keratoplasty (HRPK). Among these patients, 150 patients (76 males, 74 females) with 3 years of regular follow-up were included in the study. All patients received oral steroid treatment for 2 months. One group additionally received CsA for 1 year, one group received MMF treatment and the other group received no additional systemic treatment.

Results: The mean age of the recipients was 56.96 ± 15.91 years and the mean number of grafts was 2.70 ± 1.05 . At the end of three-year follow-up, the success rates were 66%, 46.4%, 23.4% in the CsA, MMF, and Oral Steroid groups, respectively. During the follow-up period, graft survival was statistically significantly higher in the CsA and MMF groups than in the oral steroid groups ($p=0.001$). During the follow-up period, the rate of graft rejection was 36.17% in the CsA group, 35.71% in the MMF group and 55.31% in the oral steroid group. Graft rejection was statistically significantly lower in the groups using immunomodulators ($p=0.008$).

Conclusion and Recommendations: In our study, we conclude that CsA and MMF prevent graft rejection in the short term but are not superior to each other. In this long-term and large case series, both CsA and MMF were found to be clinically effective in improving 1-year graft survival in patients undergoing high-risk keratoplasty, with slightly better survival rates when CsA was used, but it was insufficient to prevent graft rejection, the most important cause of graft loss, at 3-year follow-up.

Key words: Cyclosporine A, High-risk keratoplasty, Mycophenolate mofetil, Penetrating keratoplasty.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kornea avasküler, gözün direkt hava ile temasta olduğu en öndeki yapısıdır. Şeffaflığı, bileşenlerinin fizyolojisi ve anatomisi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (1).

Hastalıklı kornea dokusunun herhangi bir sebepten saydamlığını yitirmesi sonrası tam veya tam olmayan kalınlıklarla çıkartılarak sağlıklı ve saydam bir kornea ile değiştirilmesi işlemine keratoplasti ya da kornea nakli denilmektedir. Korneanın tam kat değiştirilmesi işlemine ise penetran keratoplasti adı verilir (2).

Düşük riskli kornea olarak adlandırılan, avasküler inflamasyonsuz bir alıcı kornea yatağı varlığında sadece topikal immunosüpresyon tedaviyle 5 yıllık hayatta kalma oranı %90'dır. Ancak yüksek riskli olarak nitelendirilen nakillerde greft sağkalımı oranı dramatik bir şekilde %35'in altına düşmektedir (3).

Yüksek riskli penetran keratoplastilerin(YRPK) yönetimi zorludur. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif tedavi ve önlemler gerekir. Bu yönetimin en önemli adımı lokal veya sistemik immunomodülatör kullanımıdır (3).

Bu çalışmada da YRPK'de sistemik immunomodülatör kullanımının güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KORNEA ANATOMİSİ

Kornea göz küresinin ön kısmında bulunur. Göz küresinin dış tabakasının 1/6'sını oluşturan şeffaf ve damarsız bir yapıdır. Makroskopik olarak korneanın yarıçapı, skleradan daha küçüktür. Öne doğru kavisli bir yapıya sahiptir. Gözün dış ortamlardan korunmasında rol oynar (1). Üzerini kaplayan gözyaşı filmi ile birlikte göz için bir kırma yüzeyi oluşturur ve gözün kırma gücünün üçte ikisine katkıda bulunur. Yetişkin korneasının ortalama horizontal kornea çapı 11,5-12 mm arasında olup vertikal çaptan yaklaşık 1 mm daha fazladır. Merkezde yaklaşık 500 µm kalınlığındadır ve perifere doğru giderek kalınlığı artar . Korneanın şekli periferde

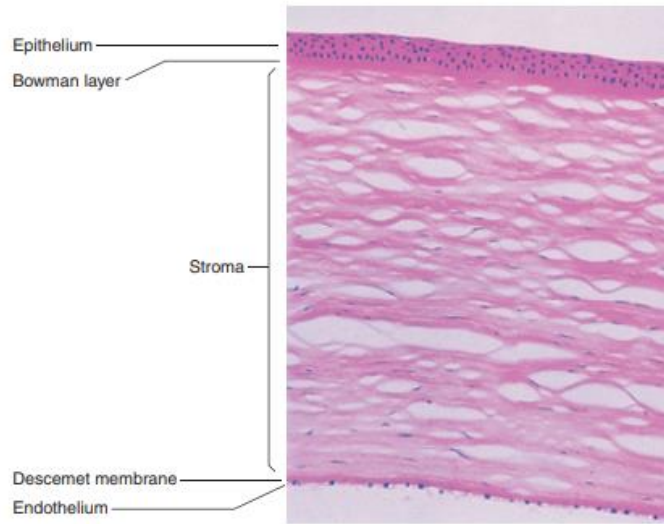
daha düz, merkezde ise daha diktir ve bu da sferik olmayan bir optik sistem oluşturur (1,4) .

Merkezi kornea, avasküler olduğundan oksijeni atmosferden, metabolik ihtiyaçlarını ise difüzyon ile korneayı çevreleyen kan damarlarından, aköz humörden ve gözyaşından karşılar. Yalnızca periferik kornea metabolik ihtiyaçlarını korneaskleral kapiller kan akımından sağlamaktadır (4).

Kornea, hücresel ve hücre dışı bileşenlerden oluşur. Hücresel bileşenler, epitel hücreleri, keratositleri ve endotel hücrelerinden oluşur. Hücre dışı bileşenler, kollajen ve glikozaminoglikanları içerir (4,5).

2.2.KORNEA HİSTOLOJİSİ

Yakın zamana kadar histolojik olarak korneanın 5 tabakadan oluştuğu düşünülüyordu. Ancak özellikle ön lameller cerrahisini içeren klinik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde descemet zarı ile stroma arasında Dua adı verilen yeni bir katman varlığı gösterildi ve artık kornea 6 tabaka olarak kabul görmektedir. Bunlar önden arkaya doğru sırayla epitel, bowman tabakası, stroma, dua tabakası, descemet zarı, endoteldir (5).



Şekil 1.Korneanın katmanları (6).

2.2.1.Epitel Tabakası

Kornea epiteli oldukça düzgün bir şekilde bir araya toplanmış ve yaklaşık 50 µ kalınlığında 5-7 hücre katmanından oluşur. Epitel, 5 ila 6 gebelik haftaları arasında yüzey ektoderminden elde edilir. Epitel pürüzsüz bir yüzey oluşturacak şekilde tek tip ve keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden meydana gelir. Epitelin dış kısmı gözyaşıyla örtülüdür. Gözyaşı tabakası dıştan içeriye doğru sırasıyla lipid, aköz, müsin tabakalarından oluşur ve müsin tabakası kornea epiteli ile doğrudan temas halindedir. Kornea epitelinin görevleri arasında mikroorganizmalar, yabancı cisimler ve ilaçlara karşı bariyer görevi görmesinin yanında , şeffaf ve pürüzsüz bir optik yüzey oluşturması da yer alır. Epitel ve onu örten gözyaşı filminin simbiyotik bir ilişkisi vardır. Kornea epiteliyle doğrudan temas halinde olan gözyaşı filminin müsin tabakası, konjonktival kadeh hücreleri tarafından üretilir. Kornea epitel hücrelerinin glikokaliksi ile sıkı bir şekilde etkileşime girerek gözyaşı filminin her göz açıp kapayıncaya kadar hidrofilik difüzyonunu sağlar (7).

Kornea epiteli 3 farklı hücre grubundan oluşur. Bunlar en dışta yüzeyel hücreler, 2-3 sıra kanatsız hücreler ve en içte bazal hücrelerdir (8).

En dıştaki yassı yüzeyel hücrelerin dış yüzeyinde mikrovillus ve mikropapillalar bulunmaktadır. Mikrovilluslar sayesinde yüzey alanı artırılır ve daha fazla oranda müsin bağlanması sağlanmış olur. Yüzeyel hücreler diğer katmanlara göre desmozomlar aracılığıyla birbirine daha sıkı bağlıdır. Bu özelliğinden dolayı mikroorganizmaların, suyun, ilaçların korneaya girmesini engeller ve korneaya yarı geçirgen bir özellik kazandırır (8).

Kanat hücreleri birbirlerine desmozomlarla bağlanan, iki-üç sıra halinde dizilmiş, poligonal hücreler olup üstteki yüzeyel hücrelerden daha az düz olan ancak benzer sıkı lateral interselüler bağlantılara sahip hücrelerden oluşur (4).

En içte bulunan bazal hücreler silindirik yapıdadır, tek tabakadan oluşur. Bazal kök hücrelerin kaynağı limbus epitelidir. Bazal hücreler hemidesmozomlar ile alttaki bazal membrana bağlanır. Bu bağlanmadaki problemler korneal erozyonlarına ve iyileşmeyen korneal epitel defektlerine sebep olur. Bazal hücreler epitelin ½' sini oluşturur. Bazal hücreler yüzeye doğru ilerledikçe, yüzeyel hücreler deskuamasyona

uğrarlar. Bu göç sırasında sitoplazmik organellerde gittikçe azalma olur. Epitel hücrelerinin ömrü yaklaşık 3-7 gündür (9).

2.2.2.Bowman Tabakası

Epitel bazal membranı ve stroma arasında yer alır. Asellüler bir tabakadır. Hücresel içeriği ve çoğalma özelliği yoktur. Yaklaşık 15 mikrometre kalınlığındadır. Bowman zarı Descement membranı gibi hasara uğradığında yenilenemez ve skar dokusu ile iyileşir. Epitel ve stroma arasında önemli bir bariyer oluşturur. Bu özelliği mikroorganizma ve tümör hücrelerinin korneaya invazyonuna karşı dayanıklılık sağlar (4).

2.2.3.Stroma

Korneanın yüzde 90'ını oluşturur ve en kalın tabakasıdır. Yaklaşık 500 µm kalınlığındadır. Stromanın su içeriği %78'dir. Kollajen fibriller, keratositler ve ekstrasellüler matriksten(ECM) oluşur (4,10).

Stromanın ana hücreleri keratositlerdir. ECM ortamının korunmasında rol oynarlar. Keratositler kollajen moleküllerini ve glikozaminoglikanların üretimini sağlar. Aynı zamanda stromal homeostazın korunmasında önemli olan matriks metalloproteinazları (MMP'ler) oluştururlar. Çoğu kerosit anterior stromada bulunur. Stromal hasar meydana geldiğinde, keratositler yaralanan bölgeye göç edip fibroblastlara dönüşüp bölgede kollajen üreterek skar oluştururlar (4,11).

Stroma büyük oranda tip 1 kollajenden oluşur. Bunun dışında tip 3,5,6 kollajen de az oranda bulunabilir. Kollajen lifleri, fibriller adı verilen paralel demetler halinde yer alır. Bu fibriller, katmanlar veya lameller halinde paketlenir. Her bir lamel içindeki kollajen lifler, birbirine paralel yerleşim gösterir. İnsan gözünün stroması, her biri bitişik lameldeki liflere göre dik açılarda düzenlenmiş yaklaşık 200 farklı lamel içerir. Bu düzenli yerleşim, korneal stromal kollajenin karakteristik özelliği olup korneanın şeffaflığı için önemlidir (12).

Kornea stromasının diğer bir bileşeni glikozaminoglikanlardır ve 3 tip glikozaminoglikan bulunur. Bunlardan en yaygın olanı keratan sülfattır. Daha az oranda bulunanları ise konroidin sülfat ve dermatan sülfattır. Fibrillerin arası

glikozaminoglikanlardan (GAG) oluşan bir matriks ile doludur. GAG'lar anyonik bir ortam yaratarak suyun tutulumunu sağlarlar. Stromal ödemde matrikste su tutulumu artar. Bu durum fibriller arası mesafenin artmasına neden olarak kornea kalınlığının artmasına sebep olur (13).

2.2.4.Dua Tabakası

2013 yılında yapılan bir klinik ve deneysel çalışmada Dua HS ve arkadaşları “Dua tabakası” adı verilen bir katman tanımladılar. Bu tabaka korneanın arka stroması ve Descemet membranı arasında yer alır, $10.15 \pm 3.6 \mu\text{m}$ kalınlığında, asellüler bir tabakadır. Stroma gibi esas olarak tip I kollajen liflerinden oluşur. Stromadan farklı olarak Dua tabakasında keratositler yoktur. Bu tabakanın arka kornea cerrahilerine, desmatosel, akut hidrops, pre-descemet distrofilerin anlaşılmasına yardımcı olabileceğine inanılmaktadır (5).

2.2.5.Descemet Zarı (DM)

İntrauterin 8. Haftada oluşumu başlar. Endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Endotel hücreleri tarafından oluşturulur. Gerçek bir membrandır. Periferik limbusta Schwalbe çizgisinde sonlanır. Doğumda yaklaşık $3-5 \mu\text{m}$ kalınlığında olmakla beraber yaşla birlikte kalınlığı artar ve $10-12 \mu\text{m}$ lara kadar ulaşır. Descemet zarında en fazla tip 4 kollajen bulunur. Yenilenme özelliği vardır. Stromaya gevşek bir şekilde bağlandığı için cerrahi sırasında stromadan kolaylıkla ayrılabilir. Proteolitik enzimlere karşı oldukça dirençli olduğundan ağır keratitlerde bile sağlam görülebilmektedir (4,10).

2.2.6.Endotel

Korneanın en iç tabakasındaki altıgen hücrelerden oluşan yapıdır. Tek katlı hücrelerden oluşur. Doğumda hücre yükseklikleri yaklaşık 10 mikronken yaşla beraber endotel hücreleri yassılaşır ve 4 mikrona kadar düşer (4).

Lateral duvar, yüksek yoğunlukta $\text{Na}^+ - \text{K}^+ + \text{ATPaz}$ pompası içerir. Buradaki en önemli iki iyon taşıma sistemi, membrana bağlı $\text{Na}^+ - \text{K}^+ + \text{ATPaz}$ ve hücre içi karbonik anhidraz yoludur. Bu yolların aktivitesi, iyonların stromadan aköz hümöre

akışında rol oynar. Endotelin bazal yüzeyi, çok sayıda hemidesmozom içerir ve bu hemidesmozomlar endotelin descemet membranına yapışmasını destekler (4).

Endotel hücre yoğunluğu yaşam boyunca değişmektedir. Yaşla birlikte hücre sayısı azalır ve hücre boyutu artar. Doğumda endotel hücre yoğunluğu ortalama 3500 hücre/mm² 'dir. Yaşam boyu hücre yoğunluğu erken çocukluk döneminde daha hızlı olmak üzere düşmeye başlar. 3000-4000 hücre/mm²'den, yaklaşık 2600 hücre/mm² 'ye kadar düşmektedir. İnsan santral endotel hücre yoğunluğu, normal kornealarda erişkin dönemde yılda ortalama yaklaşık %0,6 oranında azalır. Yetişkinlerde endotel hücreleri yenilenmez. 800 hücre/mm² altına indiğinde ise korneal fonksiyonlar bozulmaya başlar. Stromal hidrasyon artar ve bundan dolayı ödem, opasifikasyon ve kalınlık artışı gerçekleşir (4,14).

2.3.KORNEANIN DOLAŞIMI

Kornea avasküler bir dokudur. Normal kornea kan damarları içermese de salgılanan mediatörler ve kan elemanları korneal yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Oftalmik arterden çıkan ön siliyer arterin episkleral dallarından gelen yüzeyel marjinal pleksus vardır ve limbal bölgede damarsal bir arkad oluşturur (1).

2.4.KORNEANIN İNERVASYONU

Korneada çok sayıda sinir sonlanması bulunur. Trigeminal sinirin oftalmik dalından çıkan uzun posterior silier sinirlerin çok sayıda dalı sklera,episklere ve konjonktivadan korneaya girerler. Limbusa ulaştıktan sonra myelin kılıflarını kaybederler. Korneaya giriş yaptıktan sonra bu sinir demetleri, dallara ayrılarak, subepitelyal ve orta stromal pleksusları oluştururlar. Subepitelyal pleksus (SEP), Bowman tabakasını delerek kornea epiteline ulaşan düz ve eğrisel sinirlerden oluşmaktadır. Ayrıca korneada süperior servikal gangliondan gelen sempatik sinir lifleri de vardır (15).

2.5.KORNEA İMMUNOLOJİSİ

Kornea avaskülerdir. Lenfatik drenajı bulunmaz. Bundan dolayı immünolojik mekanizmaların sınırlı olduğu bir yapıdır. Otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda immün

mekanizma harekete geçer. Korneal immün mekanizma doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık olarak iki grupta incelenebilir. Gözyaşı, korneal sinirler, epitel hücreleri, keratositler, kompleman sistemi, polimorfonüveli lökosit ve interferon gibi bazı sitokinler doğal bağışıklığı oluşturan faktörlerdir. Langerhans hücreleri ve hücre aracılı immün cevap kazanılmış bağışıklıkta önemli rol oynar.

Korneadaki immünolojik olaylar, epitelde ve stromada skar oluşumu, korneada anjiogenezis, ekstraselüler matriks yıkımı ve korneada bütünlük kaybına yol açabilmektedir. Bu durumlar korneanın saydamlığının bozulmasına ve görme kaybına neden olabilmektedir. Kornea immünespresif faktörler salgılayarak ortaya çıkacak immün reaksiyonu azaltmaya ve engellemeye çalışmaktadır. Bu mekanizmanın bozulması korneal tranplantasyon sonucu başarıyı da azaltmaktadır. Ayrıca korneada vaskülarizasyona sebep olan durumlar da korneadaki immünolojik mekanizmaları tetikleyeceği için tranplantasyon sonrası başarı şansını azaltabilmektedir (16).

2.6 KERATOPLASTİ

Herhangi bir sebepten saydamlığını yitirmiş, hastalıklı bir kornea dokusunun tam veya tam olmayan kalınlıklarla çıkartılarak sağlıklı ve saydam bir korneayla değiştirilmesi işlemine keratoplasti ya da kornea nakli denilmektedir. Korneanın tam kat değiştirilmesi işlemine penetran keratoplasti denir (2).

2.6.1 Tarihçe

Galen milattan sonra 200'ü yıllarda korneanın şeffaflığını sağlamanın yolunun korneayı çıkarmaktan geçtiğini söylemiştir. Bununla birlikte Galen'in bunu denediğine dair geçerli bir kanıt yoktur. 1813'te Karl Himley, diğer hayvanlardan alınan korneaların şeffaf olmayan hayvan kornealarının yerine kullanılabileceğini öne sürdü. 1818 yılında ilk defa öğrencisi Franz Reisinger deneysel hayvan kornea tranplantasyonunu başlatmıştır ve keratoplasti terimini ortaya atmıştır (17). 1824 yılında ise hasarlı insan kornealarının yerine şeffaf hayvan kornealarının takılabileceğini öne sürdü. Reisinger, çok sayıda tavşan ve tavuk üzerinde deneylerini gerçekleştirdi. Malesef, deneyleri başarısızlıkla sonuçlandı. Reisinger ile aynı dönemde yaşayan Johan Dieffenbach (1792-1847), çeşitli hayvan türlerinde tüm korneaların değiştirilmesinde tekrarlanan başarısızlıklar yaşamıştır ve bu fikri "en cüretkar fantezilerden biri" olarak tanımlamıştır (17).

İrlandalı cerrah Samuel Bigger hayvanlarda bildirilen ilk başarılı penetran keratoplastiyi, geniş kornea skarıyla kör olmuş bir ceylan üzerinde gerçekleştirmiştir. Bigger, raporunda 10 gün sonra hayvanın net bir şekilde görme belirtileri verdiğini ve greftin üst kısmının tamamen şeffaf kaldığını belirtmiştir (17).

İnsandan insana ilk başarılı kornea nakli Eduart Zirm tarafından 1906 yılında gerçekleştirilmiştir. Alıcı, 45 yaşında şiddetli iki taraflı alkali yanıkları olan bir çiftçiydi. Canlı verici ise skleradaki delici bir yaralanma nedeniyle gözü kör olan 11 yaşında bir çocuktur. Verici göz enükle edilerek korneadan iki adet 5 mm'lik donör grefti sağlandı. Sağ gözdeki greft başarısız oldu. Sol gözdeki greft ise hastanın görme keskinliğini 6. ayda parmak saymaktan 6/36'ya yükseltti (17).



Şekil 2. İlk başarılı penetran keratoplasti operasyonu(1905) (17)

Donör kornea olarak kadavra gözlerinin kullanılabileceğini 1923- 1955 yılları arasında Filatof göstermiştir. Donörün ölümünden sonraki birkaç saat içinde aldığı gözleri 20-56 saat + 4- 6 C°'de saklayarak kullanmıştır. Paton ilk göz bankasını 1945'te kurmuştur (17).

Uzun yıllar boyunca PKP popülarlığını devam ettirse de son yıllarda ön lameller keratoplasti ve endotelyal keratoplasti penetran keratoplastinin alternatifi olmuştur (18).

Melles ve arkadaşları 2000’li yılların başında descemet membranı ve endotelini Descemetorhexis tekniği ile soyma fikrini ortaya attı. Bu yeni teknik desme soyucu endotelial keratoplasti (DSEK) olarak yeniden adlandırılmıştır. Daha sonra desme soyucu otomatik endotelial keratoplasti (DSAEK) tanımlanmıştır. Melles 2006 yılında endotelial yetmezliği olan olgularda hastalıklı dokunun tam anatomik olarak değiştirilmesini sağlayan bir tekniği tanımladı. Bu teknik descemet membranının ve endotel greftinin nakline izin veren descemet membran endotelial keratoplasti (DMEK) olarak tanımlandı (19).

2.6.2.Yüzeyel Lameller Keratoplasti

Kornea epitelinin ve stromanın kısmi kalınlıkta eksizyonunu içerir,böylece endotel ve derin stromanın bir kısmı, kısmi kalınlıkta donör kornea için bir yatak olarak geride bırakılır. Graft kalınlığı korneayı tutan hastalığın boyutuna bağlıdır. Endikasyonları arasında; korneal stromanın yüzeysel üçte birinde meydana gelen ,tekrarlayan bir hastalıktan kaynaklanmayan opaklaşma, tekrarlayan pterjium,Terrien marjinal dejenerasyonu,limbal dermoid ve diğer tümörlere bağlı marjinal korneal incelme ve infiltrasyon,bölgesel incelme veya desmatosel sayılabilir (20).

2.6.3.Derin Anterior Lameller Keratoplasti(DALK)

DALK, kornea dokusunun neredeyse Descemet membran seviyesine kadar çıkarıldığı bir tekniktir. Endotel nakli yapılmadığından dolayı red reaksiyon riski azdır. Endotel kalitesi önemli olmadığı için greft materyalinin kullanılabilirliği fazladır. En büyük teknik zorluk, kornea diseksiyon derinliğini perforasyon olmadan Descemet membranına olabildiğince yakın yapmaktır. Yeterince yakın yapılmazsa sonuç görme keskinliği olumsuz yönde etkilenmektedir. Sağlıklı endotele sahip descemet membranında hasar olmayan hastalıklarda, yüksek greft reddi riski taşıyan atopik keratokonjonktivit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda uygulanabilir (20).

Derin anterior lameller keratoplasti yapılırken birkaç farklı teknik kullanılabilir.

1972’de Anwar tarafından doğrudan açık diseksiyon yöntemi tanımlandı. Kısmi trepanizasyon yapıldıktan sonra yapılan lameller diseksiyon bu tekniğin temelini oluşturur (21).

Sugita ve Kondo hidrodelaminasyonlu diseksiyon tekniğini kullandılar. Bu teknikte kısmi trepanizasyon ve lameller keratektomiye takiben 27 gauge bir iğne kullanılarak stromal yatağa sıvı enjekte edilir ve patolojik stroma beyazlaşıp şişer. Daha sonra ince bir spatula yardımıyla stromal rezeksiyon sağlanır (22).

Melles ve ark tarafından DALK’ta kapalı diseksiyon tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikte aköz hava değişimi yapılarak hava-endotel arayüzü oluşturulur. Kornea boyunca uzun bir skleral cep oluşturulur. Bu cep viskoelastikle ve spatula hareket ettirilerek daha da genişletilir. Daha sonra cep üzerindeki stroma kesilmekte ve descemet membranı çıkarılarak yerine tam kalınlıkta bir greft dikilmektedir (14).

Anwar ve Teichmann tarafından korneal stromanın Descemet membranından ayrılmasını kolaylaştırmak için büyük hava kabarcığı kullanılan Big Bubble tekniği tanımlandı. Bu teknikte 27-30 gauge iğne ile DM ve üstteki stromanın ayrılmasını sağlayacak şekilde hava enjekte edilir ve ardından rezidüel stroma çıkarılır (23).

Daha sonra Femtosaniye lazer kullanılarak Big Bubble tekniği ile daha pürüzsüz arayüzeye sahip bıçaksız bir DALK tekniği geliştirilmiştir (24).

2.6.4.Descemet Membran Endotelyal Keratoplasti(DMEK)

Desme membran endotelyal keratoplastisi (DMEK), hasta desme membranının ve endotelinin donör desme membranı ve endoteli ile yer değiştirdiği kısmi kalınlıkta bir kornea naklidir. DSEK’ten farkı donör greftte arka stromal doku yoktur. Greft sadece 5-10 mikron kalınlığında olduğu için manipülasyonu zordur. Greftler daha düzgün olarak alıcı dokuya yapışır. Aynı zamanda stromal ara yüzey olmaması nedeniyle görsel sonuçları iyidir (25).

Endotelyal keratoplasti, alıcı kornea yüzeyi bozulmadığı için astigmatizmaya daha az sebep olur ve suture gerektirmediği için suture komplikasyonları görülmez. Endotelyal keratoplasti için en sık uygulanan endikasyonlar afakik/psödo-fakik bullöz keratopati ve Fuchs endotelyal distrofidir (20).

Transplantasyondan hemen önce descemet membranını donör kornea stromasından ayırmak için öncelikle doku, vakum bloğu üzerinde epitelyal tarafı aşağıya gelecek şekilde yerleştirilir. Oturma halkası kılavuz direkler yardımıyla vakum bloğuna indirilir. Emme şırıngasının pistonu yavaş yavaş serbest bırakılır ve oturma halkası çıkarılır. Tripan mavisini damlatılarak DM'nin boyanması beklenir. Steril sünger yardımıyla limbal bölgedeki fazla boya çıkarılır. Dengeli Tuz Çözeltilisi(DÇT) yardımıyla kornea durulanır. Fazla DÇT'yi çıkarmak için steril sünger kullanılır. Daha sonra forseps yardımıyla DM soyulur. Greft soyulduktan sonra DM için özelleştirilmiş intraoküler enjektörler yardımıyla göz içine yerleştirilir. Daha sonra ön kamarada DÇT içeren kanülle ya da limbustan basınç uygulayarak manipüle edilerek merkezlenmesi ve açılması sağlanır. Greft uygun şekilde açıldığında, greftin altına sülfür heksaflorid (SF6) gazı verilir. İşlem tamamlandıktan sonra hastanın mümkün olduğunca sırsüstü yatması sağlanmalıdır (26,27).

2.6.5.Descemet Soymalı Endotelyal Keratoplasti(DSEK) Ve Descemet Soymalı Otomatize Endotelyal Keratoplasti(DSAEK)

Bu teknikte DM ve endotel ile birlikte az miktarda posterior stroma nakledilir.

DMEK ile endikasyonları benzerdir. Psödo fakik ve afakik bullöz keratopati, Kalıtsal Fuchs Endotelyal Distrofi,İridokernal Endotelyal Sendrom gibi endotel hastalıklarında faydalıdır (28,29).

Endotelyal keratoplasti ilk olarak Melles ve ark. tarafından tarif edilmiş ve uygulanmıştır. .Bu teknikte manuel olarak stroması %80-90 derinliğinde disseke edilen donör kornea intrastromal trepanizasyon ve eğimli küçük makaslarla eksize edildikten sonra 9 mm'lik kornea kesinden alıcıya transplante edilmiş ve ön kamaraya verilen hava ile yerine yapışması sağlanmıştır. Bu posterior lameller keratoplasti yöntemi teknik olarak zor ve öngörülemeyen bazı görsel sonuçları nedeniyle yaygın olarak kullanılamamıştır (30,31). Bu nedenle 2003 yılında Price ve arkadaşları ilk DSEK ameliyatını gerçekleştirmişlerdir (32). Gorovoy donör korneayı, manuel lameller diseksiyonu neredeyse tamamen ortadan kaldırarak

mikrokeratom ile hazırlayan ilk cerrahlardan biri olmuştur. Bu işlem de DSAEK olarak adlandırılmıştır (33).

DSAEK sonrası görülen iki majör komplikasyon greft dislokasyonu ve primer greft yetmezliğidir. Her ikisi de cerrahi teknik ve deneyimle koreledir (34).

DSAEK cerrahisini takiben en sık görülen erken komplikasyon greft dislokasyonudur. Graft dislokasyon oranı %1 ile %82 arasında bildirilmiştir. Ön kamaraya yeniden hava kabarcığı verilerek dokunun tutturulması gerekir (34).

DSAEK sonrası bildirilen primer greft yetmezliği oranları %0 ile %29 arasında değişmektedir (34).

DSAEK cerrahisini takiben greft reddi oranı, değişik çalışmalarda %7,5 ile %9 arasında bildirilmektedir (34).

DSAEK cerrahisini takiben diğer potansiyel komplikasyonlar arasında, kornea enfeksiyonu, ara yüzey epitelyal içe doğru büyüme , kalan hava kabarcığından kaynaklanan iyatrojenik pupiller blok glokomu ve endoftalmi yer almaktadır (34).

2.6.6.Penetrant Keratoplasti

Tam kalınlıkta alıcı kornea dokusunun donör kornea ile değiştirildiği cerrahiye penetrant keratoplasti denir. Penetrant keratoplasti optik,tektonik,terapötik ve kozmetik amaçlarla uygulanabilmektedir.

Optik keratoplasti: Temel amaç görmeyi artırmaktır. Önemli endikasyonları arasında keratokonus, skarlaşma, kornea distrofileri, psödotakik büllöz keratopati ve kornea dejenerasyonları yer alır (20).

Tektonik Keratoplasti: Kornea bütünlüğünü korumak veya tekrar yerine koymak amacıyla yapılır. Endikasyonları arasında spontan veya travmatik korneal perforasyonlar, korneal ektaziler, desmatosel ,otoimmün hastalıklarda görülebilen korneal erime yer alır (35).

Terapötik Keratoplasti: Antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda enfekte kornea dokusunun uzaklaştırılmasıdır. Sıklıkla tedaviye yanıtız mantar ve akanthamoeba keratitlerinde uygulanır (36).

Kozmetik Keratoplasti: Görme beklentisi olmayan gözün görüntüsünü düzeltmek için yapılır. Görme ihtimali sınırlıdır veya yoktur. Hasta greft başarısı ve uzun dönem ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir (20).

2.6.6.1.PK endikasyonları

Endikasyonları çok geniş olmakla beraber sıklıkla gördüklerimiz şunlardır;

- Psödotakik ve afakik büllöz keratopati
- Keratokonus ve keratoglobus gibi kornea ektazileri
- Primer kornea endotelyopatileri
- Viral, fungal ve bakteriyel keratitler
- Optik ve refraktif nedenler
- Kimyasal yaralanma
- Mekanik travma
- Kornea stromal distrofilari
- Allogreft rejeksiyonu
- Kornea opasitesine neden olan durumlar
- Noninfeksiyöz ülseratif keratit veya perforasyon
- Korneal Dejenerasyon

2.6.6.2.Donör doku özellikleri

2.6.6.2.1. Yaş

Donör yaşının genç olmasının greft saydamlığı prognozunu artıracakı düşünülse de, yaşlı bireylerden alınan korneaların da son derece iyi sonuç verdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ilk 5 yıllık greft sağkalımının, 66-75 yaş arası donörlerden alınan kornea ile 12-65 yaş arasındaki donörlerden alınan kornealarda benzer olduğu görülmüştür. Çalışma 10 yıla uzatıldığında ise aradaki farkın minimal düzeyde olduğu görülmüştür(37). 3 yaş ve altındaki bebeklerden alınan kornea çocuk

nakillerinde kullanılacak olsa da çok nadiren alınmaktadır, çünkü cerrahi, refraktif ve rejeksiyon problemleriyle karşılaşılabilir (20).

2.6.6.2.2. Donör seçimi

Ölüm nedeni verici olup olmama konusunda önem taşır. Vericinin tıbbi geçmişi ve hikayesinin iyi araştırılması gereklidir. EBAA(Eye Bank Association of America) 'ya göre verici olmaya engel durumlar aşağıda sıralanmıştır (38).

Verici olamama nedenleri:

1. Tanısı bilinmeyen nörolojik bir hastalıktan ölüm
2. Nedeni bilinmeyen ölüm
3. Reye sendromu
4. Progresif multifokal lökoensefalopati
5. Subakut sklerozan panensefalit
6. HTLV 1 ve 2 enfeksiyonu
7. Creutzfeldt- Jakob hastalığı
8. Aktif viral hepatit, hepatit C seropozitif, hepatit B Ag pozitif
9. Aktif septisemi (bakteremi, viremi, fungemi)
10. Aktif bakteriyel ve fungal endokardit
11. Aktif viral ensefalitler
12. Lenfoma
13. Lösemi
14. Kuduz
15. HIV seropozitif veya HIV risk grubu kişiler (uyuşturucu kullananlar, sık cinsel eş değiştirenler, hemofili hastaları)
16. Konjenital rubella
17. Göz hastalıkları
 - a. Retinoblastom
 - b. Göz de primer veya metastatik tümör
 - c. Aktif oküler yüzey veya göziçi inflamasyonu
 - d. Geçirilmiş kornea cerrahisi ve göziçi ameliyatları
 - e. Kornea hastalıkları

2.6.6.2.3.Greftin saklanması ve muhafazası

Gredft korneayı; kısa bir süreli, orta süreli ve uzun süreli olmak üzere üç şekilde saklama imkanı vardır.

1. Kısa süreli saklama

Kısa süreli saklama, olarak korneayı +4 °C’de 4 güne kadar saklama imkanı veren yöntemdir. Bu yöntemde globun enükleasyonundan sonra glob nemli kamara olarak adlandırılan özel şişelerin içerisine yerleştirilip, buzdolabında 48 saate kadar saklanabilir. Günümüzde sadece globun enükle edildiği durumlarda göz bankasında korneanın eksize edilmesine kadar geçen sürede saklama yöntemi olarak kullanılmaktadır (39).

2. Orta süreli saklama

MK ve K-sol solüsyonu basit ve güvenilir olmaları nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur. MK solüsyonu, içerdiği dekstranın oluşturduğu kolloid osmotik basınç sayesinde korneanın su emmesini engeller. K-sol ise doku kültürü içinde (TC199), % 2.5 kondroitin sülfat içeren bir kornea saklama solüsyonudur. Kondroitin sülfatın bir antioksidan gibi etki yaptığı ve endotelyal hücre zarlarını koruduğu düşünülmektedir (40).Daha az oranda primer red reaksiyonu geliştiği bildirilmektedir (41).Dexol, içerisinde %1.35 oranında kondroitin sülfat ve dextran içeren, orta süreli kornea saklama solüsyonudur. Optisol ise K-sol ve Dexol’ün hibrid sekli olup %2 kondroitin sülfat ve dextran içerir. Korneanın 2 haftaya kadar saklanmasını sağlar (39–41).

3. Uzun süreli saklama

Organ kültürlerinde kornealar endotel kaybı olmaksızın 37 °C’ de 3 haftaya kadar saklanabilir. Organ kültürlerinde normal ısı ve pH’ı sürdürebilmek için besiyerini her 3 günde bir değiştirerek metabolitleri ortamdan uzaklaştırmak gerekir. Dezavantajları pahalı ve zor bir yöntem ve deneyimli eleman gerektirir (41).

4. Kriyoprezervasyon

Korneanın soğukta muhafazasında, buz oluşumunu geciktiren yada önleyen bazı maddeler kullanılır. En sık kullanılan madde dimetilsülfoksil (DMSO)'dir. Ölümünden sonraki ilk 6 saatte alınan kornealar, DMSO'nun farklı konsantrasyonlarında kısa bir süre bekletildikten sonra, alüminyum kap içerisinde -80 °C' ye kadar soğutulur ve -196 °C derin dondurucuda saklanır. Kullanılacağı zaman, taze insan serum albumini ilave edilerek kullanıma hazır hale getirilir. Uzun süre muhafaza için ideal bir yöntem olmakla beraber pahalı olması, ve özel yetişmiş ekipman gerektirmesi ve 50 yaşın altında donör kullanımının gerekliliği dezavantajları arasındadır (39–41).

2.6.6.2.4.Preoperatif donör korneanın değerlendirilmesi

Alınan donör kornea önce biyomikroskop ışığı altında incelenir. Saydam, stromanın hidrasyonunun kabul edilebilir düzeyde olması ve infiltrasyon içermemesi gerekmektedir. Saklama solüsyonunun berrak olması, mikroorganizmaların çoğaldığını düşündürecek bulanıklıkta ve renkte olmaması gerekmektedir. Saklama ortamı olarak sıklıkla kullanılan Optisol, bir pH indikatörü içerir. Pembe renk ortam pH'nın kabul edilebilir sınırlarda olduğunu ve kullanım için uygun olduğunu gösterir. Sarı yada koyu kırmızı renk ortam pH'nın kabul edilebilir sınırlarda olmadığını ve verici kornea materyalinin keratoplasti için kullanıma uygun olmadığını gösterir (42).

Speküler mikroskopi

Speküler mikroskop, düzgün kornea yüzeyinin ayna benzeri yansıtma özelliğine sahip olması esasına dayanan, korneal doku yüzeyine yarık ışık düşürüp, yansıyan ışığı bir film düzlemi üzerine toplayarak dokunun görüntüsünü almayı sağlayan cihazdır. Klinikte speküler mikroskopi kornea endotelinin morfolojik analizi için kullanılmaktadır (43,44)

Optik prensipler

Speküler mikroskop ile kornea arka yüzeyine bir yarık ışık düşürülmektedir. Endotel hücrelerine düşüp yansıyan ışınlar aydınlık bir görüntü oluştururken, hücreler arası sınırlara düşen ışın cihazın kollektör optiklerine geri yansımadığından karanlık görünmektedir (43,44). Hücre yüzeyi düzensizse ışınlar buralardan farklı açılarla yansıyacağından hücre sınırları içinde noktacıklar ve koyu çizgiler oluşmaktadır. Fuchs distrofisinde bulunan endotel hücre yükseltilerinde ışınlar dağıldığı için bu alanlar koyu renkte görülür. Pigment birikimi gibi düzgün yüzeye sahip oluşumlar ise beyaz renkli bölgeler halinde görülür. Endotele kadar olan kornea yapılarında, stromal veya epitel ödem gibi patolojiler olduğunda ise buradan yansıyan ışınlar görüntülerin birbirine karışmasına neden olup görüntü kalitesini bozar (44)

Morfometrik analiz

Hücre alanındaki ve şeklindeki varyasyonun, hücre sayısına göre endotel hücre bütünlüğü ve fonksiyonu hakkında daha iyi fikir verdiği düşünülmektedir. Hücre yoğunluğunun ölçümü ile anlaşılamayan hücre kaybının, hücre boyut ve şekil varyasyonunun ölçümü ile daha hassas ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır.

Kalitatif Analiz

Sağlıklı genç bireylerin speküler mikrografında sınırları belirgin olan, aynı büyüklükte altıgen hücrelerin oluşturduğu endotel hücre mozaigi saptanır.

Kantitatif Analiz

Kantitatif analiz; hücre yoğunluğu, hücre şekil ve boyut varyasyonu yüzdesi gibi sayısal değerlerin elde edilmesini sağlar.

Speküler mikroskopinin kantitatif verileri:

- 1) Sayılan hücre: Değerlendirme çerçevesinin içinde sayılan hücre adeti.

- 2) Toplam alan: Kullanılan çerçevenin içinde kalan toplam alandır(μm^2).
- 3) En büyük hücrenin alanı (MAX): Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en büyüğünün alanıdır(μm^2).
- 4) En küçük hücrenin alanı (MİN): Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en küçüğünün alanıdır(μm^2).
- 5) Ortalama hücre alanı (AVE): İncelenen alanın o alandaki hücre sayısına bölünmesi ile elde edilir. Normalde erişkindeki değeri 150–350 μm^2 'dir.
- 6) Standart sapma (SD): Hücre alanı ortalamasının standart sapmasıdır(μm^2).
- 7) Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (CV): Hücre alanları arasındaki değişkenliği gösteren polimegatizmin objektif bir ölçütüdür. Hücre alanlarının standart sapmasının, ortalama hücre alanına olan oranıdır. Normal değeri 0.30 (%30) altında olmalıdır (CV: $(\text{SD}/\text{AVE} \times 100)$).
- 8) Hekzagonalite (6A): Hekzagonal hücrelerin diğer farklı geometrik şekilli hücrelere oranıdır. İdeali bu oranın %100 olmasıdır. Sağlıklı endotel tabakasında bu oran % 60-70 aralığındadır.
- 9) Hücre yoğunluğu (CD) (hücre dansitesi): 1 mm^2 'ye düşen hücre sayısıdır. Normal değeri erişkinde ortalama 2400 hücre/ mm^2 'dir (43,44).

2.6.6.3.Cerrahi teknik

Anestezi

Genel veya lokal anestezi altında yapılabilir. Lokal anestezi retrobulber veya peribulber uygulanabilir. Koopere olmayan erişkinlerde, çocuklarda ve perfore olgularda genel anestezi yapılmalıdır.

Cerrahi Alan Hazırlığı

İlk olarak cerrahi alan batikonla temizlenip örtülerek steril bir alan oluşturulur. Daha sonra blefarosta takılır. Blefarosta takarken globa baskı

yapmamasına dikkat edilmelidir. Bu durum distorsiyona ve postoperatif düzensiz astigmatizmaya neden olabilir.

Bazı cerrahlar tarafından skleral fiksasyon halkası kullanılır. Flieringa halkası bunlardan biridir. İşlem sırasında dokuların kollapsını önler (45).

Donör Korneanın Hazırlanması

Donör korneanın alıcı korneadan önce kesilmesi önerilir. Çünkü kesilme esnasında donör korneada hasar meydana gelebilir. 3 farklı trepanla 3 farklı yöntem kullanılabilir. Bunlar; basit manuel trepan, motorize trepan ve vakum trepandır. Donör boyutu, kesilecek alıcı kornea boyutuna göre hesaplanmalıdır. Barron'a göre alıcı yatak 7 ile 9 mm. arasında ve hasta afakik ise greft alıcı yataktan 0.5 mm, hasta fakik veya psödo-fakik ise 0.25 mm. daha büyük olmalıdır. Alıcı yatak çapı 9 mm'den büyük veya 7 mm'den küçük ise, greft alıcı yatak çapından 1 mm. daha büyük olmalıdır (46).

Alıcı Korneanın İşaretlenmesi ve Trepanasyonu

Donör kornea trepanizasyonundan önce santral kornea işaretlenir. Greftin ortalanması önemlidir. Çünkü desantralizasyon, greft rejeksiyon riskini ve astigmatizmayı artırabilir. Ancak desantralize greft, periferik perforasyon durumlarında kullanılabilir (46). Kornea kesisi için sıklıkla 7.5 mm trepan çapı kullanılır. Greft çapı daha küçük olanlarda postoperatif astigmatizma artışı, daha büyük olanlarda ise periferik ön sineşi oluşumu ve göz içi basıncında artış görülebilir (20).

Donör Korneanın Sütürasyonu

Sütürasyon, tek tek, continue ya da bunların kombinasyonu ile yapılabilir. Donör doku başlangıçta 4 adet kardinal suture ile alıcı yatağa sabitlenir. Bu suturelar birbirine karşılıklı ve dik olarak konumlandırılmalıdır. Suture materyali 10/0 naylon veya polipropilendir. Suture iğnesi korneadan %85-90 derinlikte olacak şekilde geçmelidir. Tam kat geçişler bakteri geçişi için risk oluşturur (47). Vaskülarize

kornealarda, kalınlığı bölgesel değişkenlik gösteren kornealarda, infant ve çocuklarda tek tek sutureasyon yöntemi tercih edilir. Operasyon sonrası astigmatizma için tek tek suture alımı bir avantajdır. Devamlı suture ise operasyon süresini kısaltır. Tek tek atılırsa 16 adet suture konmalı uçları kısa kesilmeli ve epitel altına gömülmelidir (46). Sutureasyon tamamlandıktan sonra selüloz sünger ile limbustan bastırarak aköz çıkışı olup olmadığı kontrol edilir. Sızıntı olması durumunda ilave suture atılabilir.

2.6.6.4. Postoperatif yönetim

Antibiyotik ajanlar operasyon sonrası topikal olarak mutlaka verilmektedir. Özellikle ilk bir ay yara yerleri tamamen kapana kadar antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır, sıklıkla ön kamaraya yüksek geçişi olan geniş spektrumlu IV. Kuşak kinolon grubu antibiotikler tercih edilmektedir. Hasta eğer enfeksiyöz nedenler ile opere oldu ise etkene yönelik topikal tedavi verilir. Perforasyon sonrası veya enfeksiyon sonrası yapılan tektonik keratoplastilerde sistemik tedavi topikal tedaviye ek olarak tercih edilir. Herpes virüs nedeni ile nakil yapılmış hastalara postoperatif oral asiklovir profilaktik olarak verilir (47).

Kortikosteroidler %1 topikal prednizolon asetat veya %1 deksametazon fosfat hastanın kliniğine göre her saat başı gibi sık veya daha az sıklıkla ve greftin gidişatına göre tedricen azaltılarak devam edilir (47).

Postoperatif göz içi basıncı takibi greft sağkalımında oldukça önemlidir. İlk günden itibaren göz içi basınç takibi ve düşürülmesi göz ardı edilmemelidir (20).

Midriyatik ve sikloplejik ilaçlar enflamasyona sekonder posterior sineşi gelişimini ve siliyer spazma bağlı ağrıyı azaltmada etkilidir. Suni gözyaşı ve otolog serum gibi göz yaşını yerine koyma tedavileri sıklıkla gerekmektedir. Hastaların kuru göz nedeni nörotrofik faktörlerin yanında primer hastalığı ile de mevcut olabilmektedir. Oküler yüzeyi, nemli tutacak dozda ve içerikte gözyaşları ile oküler yüzey homesatazisi sağlanması gerekmektedir (20,47).

Red riski yüksek olarak değerlendirilen ve sistemik immunsupresif kullanılamayan hastalarda topikal siklosporin ve takrolimus uygulamaları ile ilgili

alışmalar ve topikal antiVEGF çalışmaları da bildirilmektedir. Hastanın risk faktörlerine göre sistemik steroid ve immunsupresif kullanımları da gerekmektedir (48).

2.6.6.5.PK’da komplikasyonlar

İntraoperatif Komplikasyonlar

Görmeyi ciddi şekilde bozabilen, rejeksiyon ataklarına hatta greft yetmezliğine sebep olabilen ciddi intraoperatif komplikasyonları vardır.

Başlıca intraoperatif komplikasyonlar şunlardır (49);

1. Greft desantralizasyonu
2. Düzensiz trepanasyon
3. Lens hasarı
4. Donör doku hasarı
5. Suprakoroidal hemoraji: Bu komplikasyonun görülme insidansı %0.45– 1.08 arasında değişir. Kısa ya da uzun posterior silyer arterlerden birinin ya da her ikisinin rüptürü sonucu oluşur. Kanamayı oluşturan temel neden bilinmese de intraoperatif katkısı bulunan faktörler arasında; intraoküler basıncın ani düşüşü, sistemik kan basıncındaki ani artış, vitreus kaybı, adrenalinsiz yapılan retrobulber anestezi, ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz, glokom gibi riski artıran sistemik faktörler de söz konusudur. Tedavi erken dönemde uygulansa bile prognoz kötüdür. Bu yönüyle PK’nın en çok korkulan komplikasyonudur. Yara yeri kapatılırken vitreusun inkarsere olması ile retina dekolmanı gelişebilir (50).
6. Vitrenin ön kamaraya gelmesi
7. Yara yerine iris prolapsusu
8. Vaskülarize kornealarda yara yerinde aşırı kanama
9. Ön kamara kollapsı
10. Grefonun ters yüz yerleştirilmesi
11. Süturların kopması
12. Nükleus veya intraoküler lens(iol) drop

Postoperatif Komplikasyonlar

1. Yara yeri sızıntısı: Bazen sıg ön kamara veya iris prolapsusu ile birlikte görülebilir(20)

2. Kalıcı epitel defektleri: 14 günden sonra iyileşmeyen epitel defektlerinden sonra geri dönüşü olmayan ülserasyon ve skarlaşma görülebilir. Oküler yüzey hastalığı dışlanmalı veya tedavi edilmelidir. Lubrikasyon, terapötik kontakt lens, kapama, tıkaçlar ya da koterle punktal oklüzyon ve tarsorafî zor vakalarda yardımcı olabilir. Tüm bu tedavilere rağmen epitel defekti kapanmazsa primer tanı herpetik keratit olmasa bile ayırıcı tanıda herpetik keratit düşünölmeli ve oral antiviral tedavi başlanmalıdır (51).

3. Sütüre Bağlı Problemler:

- Düzensiz astigmatizmaya veya yüksek GİB'e neden olan aşırı gerginlik
- Sütür gevşemesi
- Enfeksiyöz apseler (genellikle gevşek, kırık veya açıkta kalan sütürlerin etrafında lokalize olur)

- Nonenfeksiyöz(Toksik) Sütür İnfiltratları
- -Ucu açık sütürlara bağlı dev papiller konjonktivit
- Sütür izleri boyunca vaskülarizasyon

4. Travmatik Graft Rüptürü

5. Kistoid Maküler Ödem: İris travması olayı başlatan ana nedendir. Prostaglandinler olaydan sorumlu tutulan esas mediatörlerdir. Patogeneizde enflamasyon , vitreus traksiyonu ve vasküler yetmezlik (diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon) rol oynar. Antiinflamatuvar ilaçlar (kortikosteroidler, nonsterodial antiinflamatuvar ilaçlar) kullanılır. Retina pigment epitel fonksiyonunun artırılması (karbonikanhidraz inhibitörleri- asetazolamid, grid laser fotokoagölasyonu, hiperbarik O2 tedavisi) amaçlanır. İrritasyona neden olan göz içi lensleri çıkartılır. Yara yerine vitreus inkarserasyonu olan olgularda Nd: Yag laser vitreolizis uygulanır(52)

6. Mikrobiyal keratit: Uzun süreli topikal steroid kullanımı, düzensiz gözyaşı filmi, epitel defekti ve ucu açıkta kalmış sütürler PKP yapılmış hastalarda enfeksiyöz keratit oluşum riskini artırır. En sık etken de streptokoklardır. Enfeksiyonun görülmesi prognozu kötüleştireceğinden yoğun antibakteriyel tedavi yapılmalıdır(51).

7. Endoftalmi: Verici dokuya bağlı kontaminasyon, Operasyon esnasında kontaminasyon veya operasyon sonrası komplikasyona bağlı olabilir. Erken teşhis ve agresif müdahale gözü kurtarabilir(51)

8. Red reaksiyonu

9. Astigmatizma

10. Altta yatan hastalığın nüksü: Bakteriyel, fungal, viral veya amebik keratit ameliyat sonrası erken dönemde greftte tekrarlayabilir. Herpetik keratit herhangi bir zamanda tekrarlayabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda, etkene yönelik tıbbi tedavi ilk tedavi şeklidir. Epitelyal-stromal distrofiler yüzeysel korneada ilk işlemiden bir yıl veya daha uzun bir süre sonra nüksedebilir ve fototerapötik keratektomi (PTK) ile tedavi edilebilir(51).

11. Glokom: GİB'nin rutin olarak ölçülmesi ve optik sinir başının çukurlaşma açısından değerlendirilmesi ameliyat sonrası muayenenin önemli bir parçasıdır. Yüksek GİB, PK'den sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Sıklıkla, ilk klinik bulgu Descemet membranındaki kıvrımların kaybolmasıdır. Erken dönemde GİB yükselmesi; pupiller blok, aköz yanlış yönlendirme, kanama, trabeküler ağı tıkayan pigment veya aşırı sıkı sütür nedeniyle olabilir. Ameliyat sonrası 1 ay içinde başlayan GİB, kortikosteroid yanıtına bağlı olabilir. Glokom gelişirse, uygun topikal ilaçlar, lazer cerrahisi veya diğer cerrahi müdahalelerle agresif tedavi yapmak gerekir(51).

12. Retro-korneal membran oluşumu(20)

2.6.6.6 Prognoz

PK'da prognoz primer patolojiye bağlıdır. 4 kategoride sınıflandırılmıştır(53).

Kategori-1 (Mükemmel prognoz)

- Erken dönemde Fuchs distrofisi
- Keratokonus

- Granüler distrofi
- Lattice distrofisi

Kategori-2 (Çok iyi prognoz)

- Fuchs distrofisi
- Psödofakik-afakik büllöz keratopati
- Herpetik keratit
- Maküler distrofi
- İridokorneal endotelyal sendrom
- İntertisyel keratit

Kategori-3 (Orta prognoz)

- Pellusid marjinal dejenerasyon
- Keratoglobus
- Çocuk yaş grubunda korneal opasite
- Konjenital herediter endotelyal distrofi
- Kimyasal yanık
- Aktif keratit
- Korneal perforasyon

Kategori-4 (Kötü prognoz)

- Oküler pemfigoid
- Stevens-Johnson sendromu
- Çoklu greft yetmezliği
- Nörotrofik hastalık
- Rekeratoplasti

2.6.6.7 Greft rejeksiyonu

İmmunolojik red korneanın herhangi bir tabakasında ortaya çıkabilir. Epitelyal red, subepitelyal red, stromal red ve endotelyal red şeklinde tabakalarda ayrı ayrı ya da kombinasyon şeklinde görülebilir. Greft red reaksiyonun klinik

görünümü red tipine göre değişir, en önemli ve riskli reaksiyon endotelial red reaksiyonudur.Red ataklarının çoğu ameliyatın ilk altı ayı içinde meydana gelir, ancak ameliyattan sonra herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Red reaksiyonunun semptomları arasında kızarıklık, görme azalması, ışığa duyarlılık veya rahatsızlık sayılabilir (51).

Epitelial Reaksiyon

Epitelial reaksiyon, reaksiyon yaşayan hastaların azınlığında görülür ve genellikle ameliyat sonrası erken dönemde görülür. Periferden başlayıp, greft üzerine uzanan epitelial infiltrasyon çizgisi görülür. Epitel red çizgisi (florescein ve Rose Bengal boyasıyla boyanan yüksek, dalgalı çizgi); greftin vaskülarize kenarından periferde başlar ve birkaç gün içinde yavaş yavaş greftin merkezine doğru ilerler; yoğun bir lökositik (çoğunlukla polimorfonükleer) infiltrasyondan oluşur. Göz genellikle sessizdir, asemptomatiktir veya hafif inflamedir ve sıklıkla kendiliğinden düzelme meydana gelir (51).

Subepitelial Reaksiyon

Korneal transplant reaksiyonu subepitelial infiltratlar şeklinde de görülebilir. Bunlar asemptomatik olabilir veya görme azalmasına neden olabilir. Adenoviral infiltratlara benzer ancak donör greft ile sınırlı, beyazımsı renktedir. Ön stroma yerleşimlidir. Tedavi edilirse tamamen düzelir, ancak nadiren de olsa daha ciddi endotelial greft reddinin habercisi olabilir. Topikal kortikosteroid tedavisiyle nadiren hafif subepitelial skarlar bırakarak kaybolur (51).

Stromal Reaksiyon

İzole stromal reaksiyon PK sonrası sık değildir. Daha çok DALK sonrası görülür. Greftte neovaskülarizasyon ve stromal infiltratlar görülür. Şiddetli veya uzun süreli stromal ret olaylarında kornea nekrotik hale gelebilir. Stromal reaksiyona endotelial reaksiyon eşlik edebilir veya bunu takip edebilir (51).

Endotel Reddi

En sık görülen ve en ciddi formudur. Akut red belirtileri, vasküler dilatasyon, konjesyon, korneal ve limbal ödem, ön kamara reassiyonu gibi inflamasyon bulguları ile kendini gösterir. Çepecevre limbal vasküler konjesyon en erken belirtidir. Ön kamara reassiyonu yanı sıra tüm endotelde yayılmış keratik presipitatlar izlenebilir. Khodadoust çizgisi olarak da bilinen lineer form, periferik korneadan başlayıp merkeze doğru uzanan lineer yönelimli lökositler tarafından oluşturulur ve red reaksiyonunun patognomonik belirtisidir. Khodadoust çizgisi, kornea ödemiyle ilişkili immünolojik olarak hasar görmüş endotel ile etkilenmemiş endoteli ayırır. Kornea ödemi red reaksiyonunu diğer bir ayırt edici özelliği olarak arkuat veya segmental stromal kornea ödemi şeklinde kendini gösterir. Tedavi edilmezse, ödem tüm korneayı kapsayabilir ve erken endotel yetmezliği ile sonuçlanır (51,53,54).

2.6.6.7.1.Greft rejeksiyonunda tedavi

Topikal tedavi

Ana tedavide kortikosteroidli göz damlaları kullanılır. Yakın GİB takibi yapılmalıdır (51,54). Endotel reddi vakalarında, ilk birkaç hafta boyunca her 1-2 saatte bir %1 prednizolon asetat uygulanır ve ardından düzelme belirtileri ortaya çıktıktan sonra 2-3 ay içinde kademeli olarak azaltılır. Yüksek riskli vakalarda veya tek gözlü hastalarda düşük doz steroidlere ömür boyu devam edilebilir. Endotel reddi dışındaki vakalarda topikal steroidler günde 4-6 kez verilir ve ardından 6-8 hafta içinde azaltılarak tedavi edilir. Tedaviye dirençli endotelyal allograft reddi vakalarında intrakamaral, peribulber veya subtenon triamsinolon asetonid enjeksiyonu (0,1 ml'de 4 mg) ek bir tedavi yöntemi olabilir (54).

Sistemik steroidler

Şiddetli endotelyal greft reddi ile erken başvuran vakalarda intravenöz steroidler oldukça etkilidir. Pulse steroid tedavisinin temeli, dolaşımdaki lenfositlerde hızlı bir düşüşe yol açmasıdır. Lenfosit düşüşü 4-6 saatte maksimuma ulaşır ve iyileşme 48 saatte gerçekleşir. Hill ve arkadaşları, tek doz 500 mg metilprednizolon intravenöz tedavisi ile, saatlik topikal steroid tedavisi ile %39'a kıyasla reddin geri

döndürülebilirliğini %80'e çıkardığını bulmuşlardır.Özellikle 30 dakika içinde hızlı infüzyonu ile daha başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Red reaksiyonunu geriye dönme belirtileri,, greftin saydamlaşmaya başlaması, kornea kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde iyileşmedir (55).

Steroid dışı immunsupresif tedaviler

Siklosporin: Topikal siklosporinin red tedavisindeki rolü sınırlıdır. Çalışmalarda %2, %0,5 ve %0,05 gibi farklı siklosporin konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Javadi ve ark. yüksek riskli vakalarda profilaksi ve tedavisinde topikal steroidlere %2 topikal siklosporin eklenmesinin herhangi bir avantajını bulamadılar. Bu nedenle CsA geleneksel tedavinin başarısız olduğu durumlar dışında, red tedavisinde sınırlı bir role sahiptir.

Takrolimus (FK506), Mikofenolat Mofetil (MMF): Öncelikle akut bir red atağını tedavi etmek yerine bir atağı önlemek için önerilmektedir (55–57).

Greft reddinde topikal profilaksi

Topikal Prednizolon asetat 1%, deksametazon gibi kortikosteroidler greft rejeksiyonunu önlemede tercih edilen bir ajanlardır. Difluprednate yüksek riskli keratoplastilerde tercih edilebilir. Loteprednol ve florometalon steroidin indüklediği glokom vakalarında ve fakik gözlerde profilaksiste tercih edilebilir. Dozaj günde 1 defaya düşene kadar belirli periyotlarla azaltılır. 6-12 ay içerisinde greft rejeksiyonu izlenmesse kortikosteroide bağlı komplikasyonlara daha az sebep olan loteprednol veya florometalona geçilebilir (51).

2.6.6.8.Keratoplastide Kullanılan İmmunsupresif Ajanlar

2.6.6.8.1Kortikosteroidler

Glukokortikoidler, hücresel bağışıklığın bileşenleri üzerinde geniş antiinflamatuvar etkiye sahiptir, ancak humoral immunité üzerinde daha az etkilidirler. Hücre içi reseptörlere bağlanarak çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenlerler. İnterlökin 1(IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar

mediatörlerin oluşumunu baskırlar. T-hücrelerinin IL-2 üretimini inhibe ederler ve sitotoksik T lenfositlerin etkinleşmesini inhibe ederler. Nötrofil ve monositlerin kemotaksisi zayıflar ve lizozomal enzim salıvermeleri azalır.

Keratoplasti sonrası kullanılan steroidlerin çeşidi ve dozu değişiklik göstermesine karşın tüm cerrahlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem; % 1'lik prednisolone asetat preparatının başlangıçta günde 4 kez ve sonra tedricen azaltılarak 3 ay sonra günde 1 defaya düşmesi ve 12 ay süre ile uygulanmasıdır.. Ancak yüksek risk faktörleri olan hastalarda topikal steroidler tek başına yeterli olmamakta ve daha etkili immunsüpresifler gerekmektedir. Kortikosteroidler tek başlarına veya siklosporin ile kombine edilerek sistemik olarak da kullanılabilirler. Kombine kullanım sayesinde dozaj azaltılarak uzun dönem kullanımdaki olası yan etkileri azaltmak mümkün olmaktadır (54,58)

2.6.6.8.2.Takrolimus

Takrolimus *Streptomyces tsukubaensis* tarafından üretilen bir makrolid antibiyotiktir (59).

Hücre içi reseptörleri farklı olsa da siklosporin ve takrolimus immunsupresyonda aynı yolağı inhibe ederler. Takrolimus, FK506-bağlayıcı protein-12(FKBP-12) adı verilen hücre içi bir proteine bağlanarak kalsinörinle etkileşir ve kalsinörin fosfataz aktivitesini engeller. Etkinleştirilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü(NFAT) nün bir bileşeninin çekirdeğe hareket etmesi için kalsinörün tarafından defosforilasyon gereklidir. Böylece kalsinörin inhibe olması NFAT'ın T hücre aktivasyonunu da inhibe etmiş olur (60)

Yapılan bir çalışmada topikal %0.03 lük takrolimusun yüksek riskli keratoplastilerde greft rejeksiyonunu önlemede sistemik Mikofenolat mofetil kadar etkili olduğu bulunmuştur (61).

Topikal takrolimusun yüzeysel punktat keratit, yanma, yüzeysel opasifikasyon, korneal erozyon gibi yan etkileri topikal steroidlere oranla daha fazla bulunmuştur (59).

2.6.6.8.3.Siklosporin A(CsA)

Tolypacladium inflatum mantarı tarafından üretilen halkasal bir polipeptiddir. Asıl etkisi hücrel bağışıklık üzerindendir. T lenfositlerdeki antijenle tetiklenen sinyal transdüksiyonunu inhibe eder (62).

Etki Mekanizması: Siklofilin A'ya bağlanarak siklosporin-siklofilin A kompleksini oluşturur. Bu kompleks, kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe eder. Kalsinörin inhibisyonu sonucu NFAT defosforile olamaz. NFAT, sitoplazmada kalsinörin tarafından defosforile olarak aktif hale gelen ve çekirdeğe girerek IL-2 genindeki bağlanma bölgesine bağlanıp IL-2 üretimini ve T hücre aktivasyonunu sağlayan bir faktördür. Dolayısıyla siklosporin kalsinörin/NFAT yolağını inhibe ederek T hücre aktivasyonunu engeller. Siklosporin, dönüştürücü büyüme faktörü-beta(TGF-beta)'nın da ekspresyonunu artırır. TGF-beta IL-2 ile uyarılan T-hücre çoğalmasının ve sitotoksik T lenfosit üretiminin güçlü bir inhibitörüdür (60,63)

Farmakokinetik Özellikleri: CsA, lipofilik ve yüksek derecede hidrofobiktir. Bu nedenle klinik uygulama için Hint yağı veya diğer katkı maddeleri kullanılarak formüle edilir ve çözünürlüğü sağlanır. İntravenöz ya da oral yoldan uygulanabilir. Büyük ölçüde karaciğerde CYP3A tarafından metabolize edilir. CYP 3A'yı etkileyen ilaçlar siklosporinin metabolizmasını azaltabilir ya da artırabilirler. Siklosporinin farmakokinetik parametreleri; yaş, hastanın fiziksel durumu, organ tranplantının veya tıbbi tedavinin türüne göre kişiden kişiye değişebilir. Kan beyin bariyerini aşmaz. Metabolitleri vücudun çeşitli yerlerinde görülebilir ancak en çok safra yoluyla atılır (62).

Oral formunun biyoyararlanımı yaklaşık %30 dur ve 2-4 saatte plazmada en yüksek seviyeye gelmektedir. Yarılanma ömrü ise 6.4-8.7 saat bulunmuştur (63,64).

Yan Etkileri: Siklosporinin emilim ve metabolizmasındaki değişkenlik ve dar terapötik kan konsantrasyon aralığı olduğu için kandaki seviyesinin regülasyonu toksik etkilerinden kaçınmak açısından önemlidir. En önemli toksik etkisi ise her 3 hastanın birinde görülebilen nefrotoksisitedir (64). Diğer yan etkileri arasında hipertansiyon, hepatotoksisite, enfeksiyonlara ve lenfoproliferatif hastalıklara duyarlılık artışı, anemi, hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hiperkalemi, nörotoksisite,

hipomagnezemi, hiperürisemi ve trombotik mikroanjiopati sayılabilir. Bu yan etkiler ilaç kan düzeyi düzenli aralıklarda tutulduğu sürece daha nadir görülür (65).

Sistemik kullanıma bağlı görülebilen oküler yan etkiler ise; görmede azalma, herpes simpleks keratitinin yeniden aktifleşmesi, nonspesifik konjonktivit, görsel halüsinasyonlar, konjonktival ve retinal hemorajilerdir (65,66).

Korneal Greft Rejeskiyonu Profilaksisinde Kullanımı

Siklosporin yüksek riskli hastalarda greft rejeskiyonu profilaksisinde sistemik kullanılabilir. İlk defa 1980'li yıllarda korneal transplantasyon sonrası sistemik siklosporin kullanımı rapor edilmiştir (67).

Hill çalışmalarında yüksek riskli keratoplastilerde profilakside topikal ve sistemik steroidlerle kombine olarak sistemik siklosporin kullandı. Bunun sonucunda yüksek riskli hastalarda greft rejeskiyonlarının azalmasında ve oluşan greft rejeskiyonlarının da geri döndürülebilirliğinin artmasında sistemik siklosporinin etkinliğinin olduğunu gösterdi (67). Çalışmalarda siklosporinin 12 aylık uzun dönem kullanımının daha kısa süreli kullanımlara oranla daha etkili olduğu görüldü (68). Topikal olarak uygulanan siklosporin A ise genel immünsüpresyon yapmadan seçici etkiye imkan sağlaması nedeniyle gözdeki immun hastalıkların tedavisinde önemli bir gelişmedir(67,68).

2.6.6.8.4.Mikofenolat mofetil

Farmakokinetik Özellikleri: Mikofenolat mofetil(MMF), mikofenolik asitin(MPA) 2-morfolino etil esteridir. MMF emildikten sonra hızla, plazma, karaciğer ve böbrekteki esterazlar tarafından aktif hali olan MPA'ya dönüştürülür. MPA karaciğerde ilk geçişte glukronidasyon yoluyla inaktive edilir. Oluşan MPA'nın fenolik glukronidinin(MPAG) önemli bir kısmı safraya salgılanır ve enterohepatik resirkülasyon yoluyla karaciğere geri döner. Bu enterohepatik resirkülasyonun MPA/MPAG serum seviyelerinin korunmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. MPAG hücre duvarını geçemez. Beta glukronidaz tarafından tekrar MPA'ya dönüştürülene kadar inaktiftir(69).

MPA'nın çoğu idrar yoluyla MPAG olarak atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda MPA ve MPAG'ın plazma derişimleri yüksektir(70).

Etki Mekanizması: MMF pürin biyosentez enzimi olan Inozin monofosfat dehidrogenaz(IMPDH)'ı seçici olarak inhibe eder. Pürin bazları olan adenosin ve guanosin, DNA ve RNA'nın moleküler bel kemiğidir ve hücresel proliferasyon için gereklidir. Pürin üretimi için 2 yolak vardır. Bunlar de novo pürin sentezi ve kurtarma yoludur. Lenfositler de novo pürin sentezi yoluna bağımlıdır. IMPDH bu yolak için gerekli bir enzimdir. Sonuç olarak IMPDH'nin MMF tarafından inhibisyonu B ve T lenfositlerde guanosin nükleotitlerin tükenmesine ve hücre çoğalmasının engellenmesine sebep olur (71).

Yan Etkileri: Genel olarak MMF son derece iyi tolere edilir. Tipik yan etkiler gastrointestinal, hematolojik ve genitoüriner sistemlerde meydana gelir. Diyare, bulantı, kusma, abdominal kramplar gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Yan etkiler tipik olarak tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve kullanımının devam etmesiyle görülme sıklığı azalır. Gastrointestinal semptomların çoğu hafif seyretse de inatçı ve şiddetli semptomlar, enterik enfeksiyon veya gastrointestinal ülserasyon ve kanama olasılığına karşı uyarmalıdır. Bunların tümü MMF alan transplantasyon hastalarında nadiren bildirilmiştir. İlacın derhal kesilmesi ve dışkı kültürleri ve invaziv görüntüleme de dahil olmak üzere kapsamlı bir araştırma yapılması gerekebilir. MMF karaciğer transaminazlarında yükselme yapabilse de belirgin bir hepatotoksitesi olduğu düşünülmemektedir. Hastalarda en sık lökopeni olmak üzere, anemi, trombositopeni, semptomatik nötropeni gibi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir. MMF kullanımı viral,bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonların insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. MMF'nin genitoüriner yan etkileri de nadir değildir. Dizüri, steril piyüri, acil ve sık idrara çıkma görülebilir. (72–74).

Korneal Greft Rejeksiyonu Profilaksisinde Kullanımı

MMF, yüksek riskli hastalarda keratoplasti sonrası kullanılabilir. Reinhard ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada ilk yıl içinde MMF alan grupta %89, kontrol grubunda ise %67 lik bir başarı oranı elde edilmiştir. Bu

çalışmada her iki grup da erken postperatif sistemik kortikosteroidler ve 5 ay boyunca topikal kortikosteroidler almıştır. Yüksek riskli hastalar 6 ay boyunca günde 2g MMF almıştır. Aynı kohortta ortalama 3 yıllık takip süresinin ardından, Birnbaum ve arkadaşları reaksiyonsuz greft sağkalım oranının MMF alan hastalarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (75).

Mayer ve arkadaşları, önceden herpetik hastalığı olan 30 hastalık bir çalışmada 10 hastaya 1 yıl boyunca asiklovirle birlikte günde 2 g MMF kullandırdılar. Sonuçta MMF alan grupta hiçbir vakada herpetik hastalık nüksetmemiştir. Bu durum MMF ve asiklovirin sinerjistik etki gösterdiği, bu nedenle herpes visrüs hastalığı olanlarda keratoplasti sonrası profilakside kombine olarak kullanılmasının faydalı olabileceğini gösterdi (76).

2.6.7.Yüksek Riskli Keratoplasti Nedir

Bilindiği gibi kornea greftinin saydamlığının geri dönüşsüz kaybı, greft yetmezliği olarak tanımlanır ve iki mekanizma ile olabilir; immün veya immün olmayan yetmezlik. İmmün greft reddi, greft kaybının yarısından fazlasının nedeni iken diğer greft kaybı nedenleri arasında glokom (%10), viral olmayan enfeksiyonlar (%10), primer endotel hücre yetmezliği (%8) ve viral herpetik enfeksiyonlar (%7) sayılmaktadır (3,77).

İmmün mekanizmalı kornea grefti reddi oranı risk faktörlerine göre %2,3 - %68 arasında değişmektedir. Genel olarak nakledilen korneaların %30'u en az red reaksiyonu atağı geçirir ve bunların üçte biri greft yetmezliği ile sonuçlanır. Düşük riskli kornea olarak adlandırılan, avasküler inflamasyonsuz bir alıcı kornea yatağı varlığında sadece topikal immunosüpresyon tedavisiyle 5 yıllık hayatta kalma oranı %90'dır. Ancak yüksek riskli olarak nakillerde greft sağkalımı oranı dramatik bir şekilde %35'in altına düşmektedir (3,78).

Kornea nakli, düşük risk varlığında yüksek hayatta kalma oranlarına sahip olmasına rağmen YRPK'da kornea naklinin yönetimi zorludur ve çok sayıda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif tedavi ve önlemleri içerir. Bu yönetimin en önemli adımı lokal veya sistemik immunmodülatörlerin uzun süreli kullanımıdır. Topikal kortikosteroidler greft reddini önlemek için yeterli değildir, sıklıkla başarıyı

arttırmak için sistemik immünomodülatör ajanlar kullanılmaktadır. Ancak sistemik uygulamalar sistemik yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Öte yandan bu ilaçların dozajı ve kullanım süresi henüz netleşmemiş, kişiye özel tedaviler planlamayı gerektirmektedir. Tedavinin planında mevcut risklerin belirlenmesi ilk adım olmalıdır ki stratejiler oluşturulabilmelidir (3,79).

İmmun aracılı greft reddi kornea antijen sunan dentritik hücrelerini Th CD8+ve CD4+ hücre aktivasyonu sonucu IL-2, interferon (IFN)- γ , IL-4 ve IL-10, gibi inflamatuvar sitokinleri salınımı ve greft reddi ile sonuçlanan zincirleme reaksiyondur (3,78).

Kornea Transplantasyon Ortak Çalışma Grubu(CCTS) artmış greft risklerini şöyle sıralamaktadır (80);

Donör Korneaya Ait faktörler

-HLA ve ABO uyumsuzluğu donör sağkalımını etkileyen ana faktörlerdir

- Alıcı ve donör arasındaki cinsiyet uyumsuzluğu greft red reaksiyonlarında yine önemli bir etken gibi görünmektedir.

-Donör saklama yöntemleri ve donörün ölüm nedeni ile greft sağkalımı arasında ilişki bulunamamış

- Ölümünden donör alımına ve nakle kadar geçen süre greft red oranını etkilemez iken greft sağkalımını etkileyen faktör olabileceği rapor edilmiştir.

Alıcıya Ait Faktörler;

-Alıcı kornea yatağının vaskülaritesi greft red reaksiyonunun en temel nedenidir. Artmış vaskülarizasyon beraberinde lenfosit göçü ve artmış immün reaksiyon riski barındırır. Kornea damarlarının hem derinliği hem de yaygınlığı ile red reaksiyon riski ilişkisi net bilinmektedir. Korneanın ne kadar çok kadranı vaskülarize ise red riski o kadar çok artmıştır. Khodadoust alıcı yatağın vaskülarizasyonu: avasküler, hafif (1-3 damar), orta (4-10 damar) ve ağır (>10 damar)şeklinde derecelendirmiştir. Ağır vaskülarizasyona sahip greftlerin %65'inin erken reddetmeye başladığını ve immunsupresif tedaviye rağmen sonunda hepsinin

başarısız greft sağkalımı ile sonuçlandığını bildirmiştir. CCTS, “yüksek riskli korneayı” ameliyattan önce iki veya daha fazla kadranda derin stromal damarların bulunduğu kornea olarak tanımladı. CCTS'ye göre, kornea kadrانlarının tamamında stromal vaskülarizasyonun varlığı, reddedilme riskini iki katına çıkarır, grefte karşı immun reaksiyonun şiddetini artırır ve greftin reddedilmesi için gereken süreyi azaltır. Kornea reddi başladığında tedavi ile reddi geri döndürme aynı zamanda kornea neovaskülarizasyonunun derecesine de bağlıdır (3,80,81).

- Özellikle iki veya daha fazla greftin daha önce başarısız olduğu durumlarda, reddedilme riski artar. Vaskülerize yataklarda rejeksiyon oranları ilk greftten sonra yaklaşık %40, ikinci greftten sonra %68 ve üçüncü greftten sonra %80 olarak bildirilmekte, CCTS, bu riskin birbirini takip eden her greft için 1,2 olduğunu kabul etmektedir. Regreftin reddine vasküler ortam dışında presensitasyon, immun hafıza, inflamasyonda katkı sağlamaktadır (81).

-Greftin büyüklüğü artıkça limbal vasküler yatağa yaklaşması, yine eksantrik greftlerde limbusa erişimi olması nedeniyle red riski artmıştır (3,81).

-Herpes keratit, üveit, atopik dermatit ve egzama gibi önceden var olan hastalıklar da immun red reaksiyonları riskini artırır. Ayrıca, ameliyat sırasında devam eden aktif inflamasyon ve enfeksiyon (sıcak nakil olarak adlandırılan) immun aracılı red reaksiyonuna yatkınlık oluşturur (3,82).

-Kuru göz hastalığı gibi oküler yüzey hastalığının varlığının da kornea grefti reddi riskini arttırdığı gösterilmiştir (77,83).

-Glokom öyküsü, önceki ameliyatlar, özellikle glokom ameliyatı veya penetran keratoplasti dışında ön segment ameliyatı, ön iris sineşisi, vitreus yapışıklıkları ve aynı anda birden fazla ameliyat, greftteki ret riskini artırır (77,83).

-Donörün daha önce bir greft veya kornea reddi nedeniyle alıcının lenfositotoksik antikorlarının varlığı ve kan transfüzyonları da red riskini artırabilir (77,83).

-Hamilelik, bağışıklık sisteminin göreceli olarak baskılandığı bir durum olarak görülse de, hamilelik sırasında ve sonrasında reddedilme riski artmıştır (3).

- Limbal kök hücre eksikliği de önemli red reaksiyonu nedenleri arasındadır. Limbal kök hücre eksikliği, Vogt'un limbal palizatlarının kaybı, korneanın geç floresan boyanması, kronik inflamasyon, düzensiz epitel, tekrarlayan erozyon, kalıcı epitel defekti ve konjonktivalizasyon ile karakterizedir. Preoperatif bu durumun gözlenmesi immün aracılı red riskini artırır (82,83).

-Genç hastalarda her zaman red riski daha yüksektir. Bu durum güçlü bir immün sistem ile açıklanmıştır. Bunun yanı sıra aktif çalışan genç hastaların düzenli kontrollerini aksatması geç tanı konulmasına neden olduğu bildirilmiştir (82,83).

- Erkek donörden bir kadın alıcıya kornea naklinin, erkekten erkeğe yapılan kornea nakliyle karşılaştırıldığında daha büyük bir ret ve greft başarısızlığı riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kadın-erkek eşleşmelerinde bu kadar yüksek bir risk kaydedilmemiştir (3,82).

2.6.7.1.Yüksek riskli kornea transplantasyonunda yönetim

2.6.7.1.1.Preoperatif yönetim

Preoperatif en önemli hazırlık kornea stromasının vaskülarizasyonunu azaltılmasıdır. Bu amaçla topikal steroidler yanı sıra krioterapi, konjonktival geriletme cerrahisi, laser tedavisi gibi bir çok yöntem denenmiştir. Laser olarak 577 nm sarı dye lazeri kullanılarak yapılan lazer tedavisinin kornea damar tıkanıklığında etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir. İnce iğne diatermisi ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) içeren ajanlar son dönem yapılan tedavi yaklaşımları arasında en etkin olanıdır (82,83).

Greft sağkalımını iyileştirmeye yönelik başka bir araştırma da donör-alıcı antijen eşleşmesidir. CCTS, HLA sınıf I veya sınıf II'den uyumunda başarı izlemezken, ABO antijen eşleşmesinden orta düzeyde fayda tespit etti. Birçok ülkede majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) eşleştirmesinin fayda sağladığı rapor edilmiştir. Ancak birçok hasta için bu durum bekleme süresini uzatabilir ve ameliyatı geciktirebileceği için klinik uygulamalarda HLA eşleştirmeleri henüz dikkate alınmamaktadır (84,85).

Preoperatif topikal veya oral steroid veya immunsupresif ajan kullanımı hem kornea neovaskülarizasyonunu azaltmada, hem de inflamasyonun kontrolü için önerilmektedir (86).

Yine alıcı yataktaki sağlıklı limbal kök hücreler durumu da greft sağkalımı için önemli bir faktördür. LSCD'nin varlığı dikkate alınmalı, mümkünse kök hücre nakli Kornea grefti öncesinde yapılmalıdır (86).

Simon ve ark. donör kornealarının uzun süre saklanması, özellikle YR kornea naklinde allograft reddini önlediğini rapor ettikten sonra donör korneada lökositlerin azaltılmasına yönelik çalışmalar başladı (87). Zhang ve ark. donör korneaya eklenen anti-CD45 antikorunun 1 gün içinde etkili olduğunu bildirdi. Böylece, nakil için uzun süre beklemeye de gerek kalmadan lökositler baskılanabilecekti. Ancak donör MHC ClasII antijenleri hala aktif kalacağından YR keratoplastilerde anlamlı bir etkisi bulunamadı (88).

2.6.7.1.2. Peroperatif yönetim

Transplantasyonun tipine göre değerlendirdiğimizde tam kat transplantasyon prosedürü olan penetran keratoplasti, greftin sağkalımı, reddin geri döndürülebilirliği ve görsel ve uzun vadeli cerrahi sonuçlar açısından, etkilenen kornea tabakasını tedavi etmeyi amaçlayan seçici lamellar keratoplastilere göre daha başarısız rapor edilmektedir (89). Lamellar cerrahiler, immün red riskinin ve intraoperatif veya postoperatif komplikasyon riskinin azalması nedeniyle günümüzde giderek daha popüler hale gelmektedir. Stroma ve epitelin değiştirildiği derin anterior lameller keratoplasti, endotel hücre yoğunluğunda küçük bir kayıp (%11) ile birlikte %99,3'lük 10 yıllık stabil greft sağkalım oranına sahiptir. Yine lameller bir yöntem olan endotelyal keratoplastinin, penetran keratoplastiye göre önemli ölçüde daha düşük kornea grefti reddi oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Anshu ve ark. penetran keratoplasti, DSEK ve DMEK sonrasında sırasıyla %18, %12 ve <%1 ret oranları bildirmiştir (90). Ancak YR ortamında endotelyal keratoplastinin greft sağkalım oranının da çok düşük olduğunu belirtmek gerekir. Ayrıca, sıklıkla YR korneasında neovaskülarizasyon ve skarlaşmanın varlığı, tek başına endotelyal keratoplasti için uygun değildir ve sıklıkla penetran keratoplasti gerektirir.

Sutur teknikleri ve materyali değerlendirildiğinde; Dikiş tekniğinin (kesintili, sürekli veya karışık) reddedilme riskiyle ilişkisi net değildir. Ancak çocuklar, enfeksiyon ve inflame yüksek riskli vakalarda, yara iyileşmesi daha hızlı olduğundan ve yeni damarların büyümesi veya enfeksiyon durumunda dikişler kolaylıkla alınabileceğinden, kesintili dikiş tekniği daha uygundur. Bir anket çalışmasında, cerrahlar yüksek riskli vakalarda olağan dikiş tekniğini değiştirdiklerini, vakaların %88'inde ise kesintili dikiş tekniğine geçiş yaptıklarını bildirmiştir. Dikiş malzemesi açısından 10-0 monofilament naylonun diğer dikiş malzemelerinden üstün olduğu kabul edilir. Dikiş düğümü genellikle donör stromasındaki kornea yüzeyinin içine döndürülür ve hemen altına gömülür, çünkü düğümün konağın stromasına yerleştirilmesi damarları çekebilir (91,92).

2.6.7.1.3 Postoperatif yönetim

Topikal Tedaviler

Steroidler; Topikal %1 prednizolon ve %0,1 deksametazon tedavisi oküler yüzeyden kolayca emilip ön kamarada yeterli konsantrasyona ulaşmaları nedeniyle postoperatif keratoplastinin standart tedavisidir. Loteprednol etabonat oftalmik süspansiyon, sıklıkla düşük riskli greftlerde tercih edilir. Yakın zamanda güçlü bir sentetik steroid emülsiyonu olan difluprednat, YRPK tedavisinde etkinliği rapor edilmeye başlandı. Yüksek riskli kornea allogreftlerinin daha yoğun ve daha uzun süre tedavi edilmesi gerekir. Potent steroidli damlalar genellikle başlangıçta her iki saatte bir olarak başlanırken, 6 aydan 1 yıla kadar yavaş yavaş azaltılır ve afakik veya psödo-fakik vakalar için günde bir kez hafif bir steroid süresiz olarak sürdürülür (93,94).

Siklosporin; Topikal siklosporin %0,05-%2 arasındaki konsantrasyonları greft reddini önleme ve red tedavisindeki etkinliği yıllardır tartışılmaktadır. Retrospektif çalışmalarda Inoue ve Cosar YRPK de %2'lik topikal CsA konsantrasyonunun reddedilmeme oranlarında iyileşme sağladığını, ancak toplam greft hayatta kalma oranlarında iyileşme sağlamadığını bildirmiştir; ancak ileriye dönük bir çalışmada Belin ve ark. hem reddedilmeden hem de hayatta kalma oranlarında iyileşmeler rapor etmiştir. Bununla birlikte, prospektif çalışmaların

çoğunluğu, kullanılan konsantrasyona veya risk ayarına bakılmaksızın, YRPK için topikal CsA kullanımının herhangi bir faydasını olmadığı bildirilmiştir. Birkaç çalışmada topikal CsA, steroide bağlı glokom olgularında ameliyat sonrası dönemde topikal kortikosteroidlerin azaltılmasına olanak azaltılmasına olanak tanıyabileceği bildirilmiştir (3,48,95).

Takrolimus (FK506): Topikal takrolimus, inflamatuvar ön segment hastalıklarında etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Çalışmalarda takrolimusun korneaya geçişi kornea grefti reddini önlemedeki etkinliğini göstermiştir. Magalhaes YRPK larda topikal %1 prednizolon ve %0,03 takrolimus damla kombinasyonunu tek başına prednizolon damla ile retrospektif olarak karşılaştırdı. Prednizolon artı takrolimus grubunda, tek başına prednizolon grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük geri dönüşümsüz red oranı rapor etti. Ancak topikal takrolimus için daha geniş serilerle yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (56).

Anti-VEGF Ajanları: Daha önce bahsettiğimiz gibi Anti-VEGF ajanlarının, özellikle bevacizumab'ın (Avastin®) subkonjonktival enjeksiyonu, korneal neovaskülarizasyonu azaltmak ve YRPK'da greft sağkalımını artırmak amaçlı sık kullanılmaktadır. Subkonjonktival enjeksiyonlar, anti-VEGF-A'nın sistemik veya topikal uygulamasıyla karşılaştırıldığında daha yüksek göz içi konsantrasyonları ulaşmaktadır ve kornea stromasında birikerek uzun süre bu konsantrasyonu korumakta, yavaş salınımlı ilaç gibi davranmaktadır. Vassileva ve Hergeldzhieva, YRPK'da korneal neovaskülarizasyonun azaltılmasında etkilenen kadran başına 2,5 mg/0,1 ml dozunda subkonjonktival, perilimbal ve/veya intrastromal bevacizumabın etkinliği olduğunu rapor etmişlerdir (96). Fasciani ve ark. YR keratoplasti öncesinde kornea neovaskülarizasyonunun bevacizumab ile tedavinin güvenliğini ve etkin olduğunu bildirmişlerdir (97). Dekaris ve ark. kombine subkonjonktival ve topikal bevacizumab tedavisinden sonra 3 yıllık takip sırasında YRPK greftlerinin %70'inin saydam kaldığını bildirmişlerdir (98).

İntrastromal Tedaviler: Topikal ve subkonjonktival enjeksiyona ek olarak Bevacizumab'ın intrastromal enjeksiyon kornea neovaskülarizasyonunun tedavisinde etkili bulunmuştur (98).

Sistemik Tedaviler

Sistemik immünosupresif tedavi hem profilaksi hemde greft red reaksiyonunu geri döndürmek amaçlı kullanılmaktadır. Birçok çalışmada sistemik immunsupresyon kullanan hastalarda greft red reaksiyonlarının geri dönme ihtimalini de arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yan etkileri zaman zaman greft sağkalımı beklentisinin üzerinde ağır morbititelere neden olabilmektedir. Kesin endikasyonu cerraha göre geniş değişkenlik ve tercih gösterebilmektedir (3,48).

1. Kortikosteroidler: YRPK yapılan hastalarda ameliyat sonrası kısa süreli sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Ancak bu tedavinin etkinliğini değerlendirmek için randomize klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Klinik bir anket çalışmasında keratoplasti yapan hekimlerin %44'ünün yüksek riskli vakalarda ameliyat sonrası 1 gün ila 12 ay boyunca oral prednizolon kullandığını izlenmiştir. Son yıllarda oral prednizolon veya intravenöz metilprednizolon ve hidrokortizon uygulamalarının kullanılması eğilimi artmıştır, ancak dozaj veya süre konusunda fikir birliği yoktur. Sistemik kortikosteroidlerle ilişkili göz içi basıncında artış, katarakt oluşumu, yara iyileşmesinde bozulma, sistemik hipertansiyon, osteoporoz, hiperglisemi, Cushing sendromu ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık gibi çok sayıda oküler ve sistemik yan etki görülmesi hekimleri alternatif ve daha az toksik immünosupresif kullanımına yöneltmektedir (3,48).

2. Siklosporin A: Sistemik CsA, solid organ nakli sonrası allograft reddini önlemek için etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Benzer şekilde, oral CsA YRPK'da greft reddin önlenmesi için uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak etkinliği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Birçok çalışma, CsA'nın oral uygulanmasıyla YRPK sonuçlarının iyileştiğini bildirilmiştir. Örneğin Hill ve ark. prospektif bir çalışmada CsA ile tedavi edilen kornea greftlerinde (%73) tedavi görmeyen kontrol grubuyla (%49) karşılaştırıldığında daha yüksek greft sağkalımı oranı olduğunu gösterdiler (99). Ayrıca 12 aylık CsA tedavisinin sonuçlarının kısa süreli uygulamalardan daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşıt çalışmalarda oral CsA'nın ya hiç etkili olmadığını ya da yalnızca sınırlı bir etkinliğini göstermiştir (100). Örneğin, Poon ve Inoue CsA grubu ile kontrol grubu arasında ret ve başarısızlık oranları açısından anlamlı bir fark bulamadı (100,101).

Ayrıca Shimazaki tarafından yapılan randomize bir klinik çalışmada, CsA ile tedavi edilen grup ile kontroller arasında sırasıyla red (%30 ve %16) ve başarısızlık (%45 ve %42) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu; ancak CsA grubundaki tüm red atakları ilacın kesilmesinden sonra gelişmişti (102). Bu nedenle, oral CsA'nın greft red tedavisinin başarısını artıracakı öne sürülmüştür. Oral CsA'nın kornea allograft reddinin önlenmesi üzerindeki bu şüpheli etkileri kısmen ilaç konsantrasyonu, korneal neovaskülarizasyon derecesi, primer alıcı hastalığın şiddeti, tedavi süresi gibi birçok faktörlere bağlı olabilir. Ayrıca, CsA etkinliğindeki değişken sonuçlar, çeşitli çalışmalarda farklı ilaç dozajları ve kan düzeyleriyle de açıklanmıştır. Çalışmaların çoğunda, tedavi süresi boyunca 7 ila 400 ng/mL arasındaki kan seviyeleri korunmuştur. Absorbsiyonun değişken olması nedeniyle kandaki CsA düzeyinin yanı sıra karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin de izlenmesi zorunludur. Sistemik CsA uygulama sırasında hipertansiyon, nefrotoksisite ,hepatotoksisite ve gastrointestinal toksisiteler yönünden hastaların dikkatli takipleri gerekmektedir (98–102).

3. Mikofenolat Mofetil: Mikofenolat mofetil (MMF) de solid organ nakli sonrası güvenli ve etkili bir şekilde kullanılan bir diğer sistemik immünsüpresif ajandır. Guanosin nükleotidlerinin de novo sentezini inhibe eden, T ve B hücresi çoğalmasının seçici inhibisyonu ile sonuçlanan mikofenolik asit (MPA) aktif maddesinin ön ilacıdır. Reinhard ve arkadaşları, 86 hasta üzerinde yapılan randomize, çok merkezli bir çalışmada, postoperatif ilk yıl MMF ile tedavi edilen grupta immün reaksiyonsuz oranın %89 olduğunu, kontrol grubunda bu oranın %67 olduğunu gösterdi (103). Birnbaum ve ark, MMF ile tedavi edilen grupta reaksiyonsuz greft sağkalım oranının %83, kontrol grubunda ise %64,5 olduğunu bildirmiştir. Her iki grup arasında greft başarısızlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, red sonucu oluşan greft başarısızlıkları kontrol grubunda belirgin şekilde daha yüksek (%20'ye karşı %78) olarak izlenmiştir (75). Mayer daha önce herpetik keratitli ve penetran keratoplasti uygulanan 10 hastada da MMF kullanmışlar ve endotel hücre yoğunluğu bozmadan olmayan ve herpes nüksü tekrarı olmayan iki hafif red kaydetti. Ayrıca MMF'nin asiklovir ile sinerjistik etkilerinden dolayı bu kombinasyonunun, herpetik kornea hastalığından sonra keratoplastide greft sağkalımını iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir (76). CsA ve MMF'nin güvenliği

ve etkinliği birkaç çalışmada karşılaştırılmıştır. YRPK'da CsA ve MMF grupları arasında 3 yıllık takipte rejeksiyon atakları, greft sağ kalımı ve olumsuz olayların ortaya çıkması açısından istatistiksel fark bulunamamıştır. Birnbaum, 417 YRPK zerine yapılan retrospektif bir çalışmada, 3 yıllık takip sonrasında CsA grubuyla karşılaştırıldığında ,MMF'nin greft reddini önlemede anlamlı derecede daha büyük bir etkisi olduğunu bildirmiş(sırasıyla %72'ye karşı %60), ancak greft sağkalımı açısından anlamlı bir fark izlememişlerdir(sırasıyla %87'ye karşı %77) (104). Güvenlik açısından, MMF ile tedavi edilen hastalarda CsA ile tedavi edilen hastalara göre daha düşük yan etki yüzdesi görülmüştür. MMF ve takrolimus ile farelerde yapılan bir çalışmada takrolimus monoterapisinin, MMF monoterapisinden daha etkili bir şekilde reddedilme riskini azalttığını göstermiştir (105). MMF'nin geniş ve güvenli terapötik aralığı, düşük yan etkileri sık kontrolleri azaltır. Bu nedenle MMF'nin, göz doktoruna gitmeyen veya optimal uyumun sağlanamadığı hastalarda uygulanma olasılığı daha yüksektir. MMF'nin en sık görülen yan etkileri enfeksiyonlar, anemi, lökopeni, gastrointestinal bozukluklar, arteriyel hipertansiyon ve hiperlipidemidir (72–74).

4. Takrolimus (FK506): Oral takrolimus oftalmolojide atopik keratokonjonktivit, posterior üveit ve kronik graft-versus-host hastalığı gibi oküler immünolojik bozuklukları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, güçlü immünosüpresif etkileri nedeniyle sistemik olarak YRPK da kullanımı giderek artmaktadır. Joseph ve ark. YRPK yapılan 43 hastada 18-24 ay boyunca ortalama günlük 2,5 mg dozunda sistemik takrolimus kullandılar ve 33,7 aylık takipte hastaların %65'inde greft saydamlığı sağlandığını, sekiz hastada takrolimus tedavisi sırasında ret atakları yaşandığını ve, 5 hastada greft yetmezliği izlendiğini bildirdiler (106). Başka bir çalışmada Yamazoe ve ark. sistemik CsA tedavisine rağmen greft yetmezliği gelişen YRPK hastalarında sistemik takrolimus kullanmıştır. Takrolimus ile CsA'ya kıyasla önemli ölçüde daha az greft reddi atakları ve daha uzun greft sağkalımı izlemişlerdir. Üstelik takrolimusla tedavi edilen hastalar ilacı CsA ile tedavi edilenlere göre daha iyi tolere ettiği; ancak yine de %20'si toksisite nedeniyle takrolimus tedavisini bıraktığı bildirilmiştir. Bu nedenle takrolimusun YRPK da graft reddini önlemede etkili bir yöntem olabileceği görülmektedir. Ancak optimum tedavi

süresi hala bilinmemektedir. Ayrıca sistemik hipertansiyon, baş ağrısı, halsizlik ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkileri bilinmektedir (107).

5.Rapamisin(Sirolimus):Takrolimusa benzer bir yapıya sahip olmasına rağmen rapamisin bir kalsinörin inhibitörü değildir ve dolayısıyla nefrotoksik değildir. Kan konsantrasyonu 12-20 ng/mL aralığında T hücrelerinin IL-2 aracılı aktivasyonunu azaltarak etki eder. Ayrıca büyüme faktörünün neden olduğu fibroblastlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Birnbaum 6 ay boyunca ve MMF kullanılan YRPK sonrası red reaksiyonu görülmediği ancak 2 yıllık takipte her iki grupta da %20-21 oranında geri dönüşümlü red reaksiyonlar izlenmiştir (108). Chatel 6 hasta ile 1 yıllık MMF ve rapamisin kombinasyon tedavisinin ardından 2 yıllık rapamisin monoterapisinden sonra, sadece 1 hastada greft kaybı ile sonuçlanan red atağı izlediler (109). Rapamisin en sık izlenen yan etkileri hiperlipidemi ve arteriyel trombozdur (108,109).

2.6.7.2.Kornea greft reddini önlemede yeni stratejiler

YRPK'da greft sağkalımını iyileştirmek için araştırmalar devam etmektedir. Özellikle RegT hücreler ve telerojenik dentritik hücreler kullanılarak immün supresyon yapmadan red reaksiyonu önlemeye çalışılmaktadır (110,111). Düşük dozda IL-2'nin sistemik uygulanmasının Treg'leri in vivo olarak işlevlerini güçlendirdiğini ve sonuçta greftin hayatta kalmasını desteklediğini gösteren çalışmalar var (112). Donörden türetilmiş tolerojenik dentritik hücrelerinin uygulanması, Treg üzerinden greftin sağkalımın hedefleyen çalışmalar umut verici görünmektedir. Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4 proteininin (CTLA4-Ig), hayvan modellerinde sistemik enjeksiyonlardan sonra greftin sağkalımını uzatabileceği rapor edilmiştir. Son zamanlarda alloimmüniteyi immünomodülasyonuna yönelik morfolin oligonükleotitleri, hücreye özgü gen terapisi, RNA etkileşimi terapisine yönelik hayvan deneyleri devam etmektedir (113).

3.MATERYAL VE METOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde Eylül 2015-Şubat 2021 tarihleri arasında kliniğine başvuran tek hekim tarafından(ETV) kornea nakli yapılmış bulunan tüm hastalar, çalışmamıza dahil edilme potansiyeli açısından tarandı. Bu tarihler arasında 778 hastaya yapılan toplam 1086 nakil değerlendirildi, 287 hastaya yapılan yüksek riskli penetran keratoplasti(YRPK) kriterlerini taşıdığı saptandı. Bu hastaların 150 tanesi düzenli takip ve kontrollere gelmesi nedeniyle çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Etik Kurul Onay No; 2023/235. Araştırma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerini uygun olarak gerçekleştirildi. Yüksek riskli penetran keratoplasti uygulanan toplam 150 hasta, uygun şekilde yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra dahil edildi.

Bu klinik çalışma, vaskülarize yüksek riskli kornea transplantasyonunda postoperatif sistemik immunsupresif tedavinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren retrospektif, kesitsel, kontrollü, tek merkezli randomize bir çalışmadır.

Örneklem Büyüklüğü Hesaplama;

Hedef örneklem büyüklüğü, tip 1 hata yaklaşık %60, çalışma gücü %80'e eşit, 3 yıllık takip süresi ve %4'lük takip kaybına dayalı olarak hem Lachin hem de Foulkes hem de Rubenstein, Gail ve Santner yaklaşımları kullanılarak belirlendi. Tedavi gruplarındaki hastaların kontrol grubuna göre endotelial red riski olasılığının yarısı kadar olduğu tahmin edilerek, bu durum göz önüne alındığında, hem Lachin hem de Foulkes ve Rubenstein, Gail ve Santner yaklaşımlarını kullanan orta seviyeli tahminler 43 örneklem büyüklüğü belirledi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1.Yüksek riskli keratoplasti olarak kabul edilen aşağıdaki kriterlerden 1 veya fazlasını taşıyan hastalar;

a)Tekrarlayan keratoplastiler

b)İki veya daha fazla saat kadranı derin kornea vaskülarizasyonu olan olgular

c)Daha önce herpetik keratit, keratoüveti geçiren olgular

d)Daha önce komplike katarakt,glokom, vitroretinal cerrahi geçirmiş olgular,

e)Kimyasal travmalar nedeniyle limbus fonksiyonu bozuk hastalar

2.Aynı cerrah tarafından penetran keratoplasti uygulanan, immun modölatör tedavisi almış en az 3 yıl takibi olan hastalar

3.Düzenli kontrollerine devam eden hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Tektonik ve acil yapılan keratoplastiler

2.Keratoplasti sırasında 18 yaş altında olan hastalar

3.Gebeler ve emzirme dönemindeki kadınlar

4.İmmunmodölatör veya immunsupresif kullanımının kontrendikasyonu olan olgular

Tüm hastaların greft reddi ve tedavisi en az 6 ay önce tamamlanmıştı. En az 3 yıllık düzenli takiplerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Donör Kornea Değerlendirme ve Saklama

Nakil yapılan tüm kornealar Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine bağlı göz bankasından temin edildi. Tüm vakalarda ayrıntılı donör bilgisi mevcuttu. Alıcı-donör kornea HLA uyumu, ABO uyumu bakılmadı.

Ölümden donör kornea teminine kadar geçen süre 1-6 saat arasında idi. Donör korneaskleral doku Optisol GS solüsyonunda saklandı. Donör kornealar alındıktan ve HBsAg, HCV, HIV, VDRL tetkikleri sonuçlandıktan sonra biomikroskop ve speküler mikroskop ile değerlendirildi ve şeffaf olan, opasite, skar

izlenmeyen ve en az 2000 /mm² endotel yoğunluğuna sahip donör kornealar transplantasyon için uygun kabul edildi.

Yüksek Riskli Greft Tanımı;

Aşağıdaki faktörlerden bir veya daha fazlası mevcutsa Yüksek Riskli Penetran Keratoplasti(YRPK) kabul edildi:

1. İpsilateral greft reddi ve/veya başarısızlık öyküsü,
2. İki veya daha fazla kadranda stromal vaskülarizasyon,
3. Perforasyon veya ameliyat sırasında oküler inflamasyon, enfeksiyon varlığı
4. Daha önce komplike katarakt, glokom, vitroretinal cerrahi geçirme öyküsü
5. Limbal yetmezlikli gözler
6. Geniş çaplı (9 mm ve üzerinde) greft
7. Glokom varlığı
8. Daha önce herpetik keratit, keratoüveti geçirmiş gözler

Kornea Stromal Vaskülarizasyonun Derecelendirilmesi

Grade 0; Neovaskülarizasyon yok

Grade 1; Bir saat kadranını geçmeyen neovaskülarizasyon

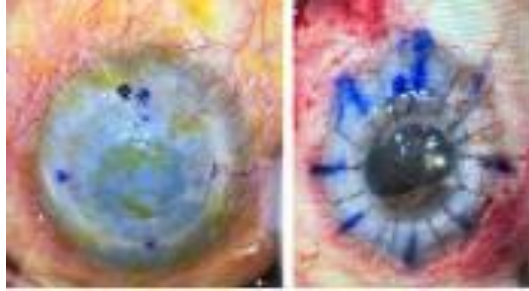
Grade 2; İki saat kadranını geçmeyen neovaskülarizasyon

Grade 3; Üç saat kadranını geçmeyen neovaskülarizasyon

Grade 4; Dört saat kadranını geçen neovaskülarizasyon

Limbal Yetmezlik Tanımı

Limbusun tamamını kaplayan konjonktival invazyon veya Vogt palizadının tamamen kaybı limbal yetmezlik olarak tanımlandı.



Şekil 3.Limbal yetmezlikli bir olguda penetran keratoplasti(Prof. Dr. E.T. Vural)

Preoperatif Değerlendirme

Görme Keskinliği; Düzeltilmiş görme keskinliğini belirlemek için Snellen eşeli kullanıldı ve ondalık değerler, istatistiksel analiz için minimum çözünürlük açısı birimlerinin logaritmasına dönüştürüldü. Analiz için parmak sayma, el hareketleri ve ışık algısı sırasıyla 0,004, 0,002 ve 0,001'e dönüştürüldü.

Biomikroskopi ve Göz içi basınç Ölçümü; Tüm hastalar preoperatif tekrar değerlendirildi. İnflamasyon, yeni bir red reaksiyonu, viral hastalık nüksü, kapak ve göz içi enfeksiyon, kontrolsüz göz içi basınç yüksekliği, aktif kornea neovaskülarizasyonu, kuru göz, iyileşmeyen korneal ülser varlığı için ek tedaviler planlandı.

Görme Beklentisi Değerlendirme; Dilate fundus muayenesi ile net değerlendirilemeyen olgularda optik kohorens tomografi ile makula ve optik sinir değerlendirildi. Gerekli olgularda B-Scan USG ve VEP testleri ile görme beklentisi değerlendirildi.

Klinik öykü ve muayeneyi, kan basıncını, idrar tahlilini ve tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ve kan şekeri düzeylerini içeren kan

testlerini içeren temel değerlendirme sonrasında immunsupresif tedaviye uygun olan hastalara yüksek riskli penetran keratoplasti ve sistemik immünsüpresyonun potansiyel yararları ve riskleri konusunda uygun bilgilendirme sonrasında hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Preoperatif Hasta Yönetimi

Tüm vaskülarize korneası olan alıcıların preoperatif fine-needle koterizasyon ve/veya bevacizumab (2.5 mg/0.1 ml) intrastromal veya subkonjonktival enjeksiyonla vaskülarizasyonu elimine edildi. Daha önce immun aracılı greft reddi geçiren hastalar greft reddi tedavisi ve başarısızlığından 6 ay sonra yeni bir nakil yapıldı.

-Kontrolsüz glokomu olan tüm hastaların medikal veya cerrahi yöntemle göz içi basınçları kontrol altına alındı.

-Herpetik, CMV, keratit ve keratouveitli hastalara mutlaka 6 ay profilaksi ve ataksız süre sonunda nakil uygulandı.

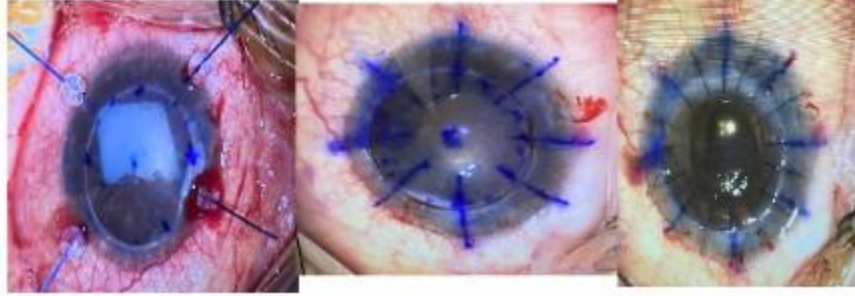
-Kapak problemi olan hastaların preoperatif kapakların cerrahi tedavisi sağlandı.

-Oküler yüzey problemi olan hastalarda mümkün olduğunca göz yaşı fonksiyonları düzeltilmeye çalışıldı. Topikal suni gözyaşı, CsA, gerekli olgularda punktum tıkaçı uygulandı.

Peroperatif Hasta Yönetimi

Tüm hastalar aynı cerrah(ETV) tarafından lokal veya genel anestezi altında ameliyat edildi. Donör kornea ve alıcı yatak trepan-punch ile hazırlandı. Donör-alıcı boyutu arasında 0,25-0,50 mm fark olacak şekilde, kesintili sütür tekniği kullanılarak standart tam penetran keratoplasti uygulandı. Sütür için 10-0 naylon sütür materyali kullanıldı. Gerekli olgularda lensektomi, göz içi sekonder lens yerleştirilmesi, sineşiotomi, pupilloplasti aynı seansta uygulandı. Donör-alıcı yaş eşleştirmesi dışında cinsiyet ve doku eşleştirme (HLA, ABO) yapılmadı. Gerekli olgularda peroperatif ameliyat sonunda bevacizumab, 0,1 ml (2,5 mg) limbusun 1mm

gerisinden subkonjonktival olarak enjekte edildi. Postoperatif uzun süre kullanılabilen yumuşak kontakt lensler yerleştirildi.



Şekil 4. Katarakt cerrahisiyle kombine gerçekleştirdiğimiz tekrarlayan penetran keratoplasti olgusu (Prof. Dr. Ece T. Vural)



Şekil 5. Stromal herpetik keratitli tekrarlayan PK olgusu(Prof. Dr. Ece T. Vural)

Postoperatif Hasta Yönetimi

Hastaların takipleri düşük riski keratoplasiterden farklı olarak daha sık aralıklarla planlandı. Postoperatif 1.gün sonrası ilk ay her hafta, sonraki aylarda ilk 6 ay her ay, sonraki 6 ay 2 ay aralıklarla, sonraki 2 yıl 3 ay aralıklarla takip edildi. Hastaların düzenli planlanmış takiplerinde;

Her kontrolde; Görme keskinliği, göz içi basıncı, biomikroskop muayenesi, Fluoresein boyama ile epitel ve sütürlerin durumu, neovaskülarizasyon oluşumu dikkatli takip edilerek yapıldı. Grefon saydamlığı dışında mümkün olan olgularda

speküler mikroskopi ve pakimetri ile yetmezlik açısından değerlendirildi. Göz içi basınçları İcare, Airpuf, Goldman Applanasyon yöntemi olmak üzere 3 yöntem ile ölçülerek korele edildi. Gerekli olgularda dilate fundus muayenesi, Optik kohorens ile optik disk ve makula değerlendirilmesi yapıldı.

Tüm hastalara postoperatif moksifloksasin içerikli antibiotikli damla, sodyum hyolüranat içerikli suni gözyaşı ve visköz pomad kullandı. Meibomian disfonksiyonu olan olgularda topikal veya oral tetrasiklinler tedaviye eklendi. Gerekirse reepitelizasyona yardımcı olmak için bandajlı kontakt lens ve %50 sulandırılmış otolog serum kullanıldı. Gevşek veya kopmuş sütürlerin daha erken çıkarılması gerekmediği sürece, ameliyat sonrası 6 aydan itibaren seçici sütür alımına başlandı.

Topikal steroid; İlk gün saatlik olarak 24 saat süreyle, sonra sabah 8, gece 12 arası olacak şekilde ilk ay 2 saat arayla topikal prednizolon asetat(Pred Forte,Allergan), sonraki aylarda hastanın kliniğine göre 4-6 saat arayla 12 ay boyunca, 12. Aydan itibaren fakik hastalarda loteprenol günde 2 kez, afak ve pseudofakik hastalarda prednizolan asetat günde 2 kez süresiz devam edildi. Topikal CsA %1 dozunda postoperatif günde 2 kez tedaviye eklendi. Tolere edebilen hastalarda 2 yıl devam edildi. Valgansiklovir preoperatif 1000mg profilaksi amaçlı kullanan hastalarda postoperatif ilk 14 gün 3000mg, sonra tekrar profilaksi dozunda 6ay-12 ay süre ile devam edildi.

Ameliyat sonrası 1. Günde immunsupresif sistemik tedaviler başlandı.

Hastalar postoperatif dönemde uygulanan sistemik immunsupresif ajana göre 3 gruba ayrıldı.

Grup I; Sistemik steroid uygulanan hastalar

Grup II; ; Sistemik CsA uygulanan hastalar

Grup III; ; Sistemik MMF uygulanan hastalar

Grup I Sistemik Steroid Grubu; Sistemik oral steroid dışında ek immun supresif tedavi uygulanmadı. Hastalara 5 gün süreyle Metil Prednizon (1 mg/kg)

postoperatif başlandı, daha sonra 2 ay içinde bireyselleştirilmiş bir programda azaltılarak bırakıldı.

Grup II Sistemik CsA Grubu; Sistemik metil prednizolon tedavi protokolüne ek olarak, sistemik CsA 2 mg/kg dozunda 1 yıl süre ile kullanıldı. Tam kan sayımları, 2 ay boyunca iki haftada bir, 12 ay boyunca ayda bir ve sonrasında 2 ayda bir kontrol edildi. Her kontrolde kan basıncı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler kontrol edildi.

Grup III; ; Sistemik MMF Grubu; Sistemik metil prednizolon tedavi protokolüne ek olarak Mikofenolat mofetil günde 2 g ikiye bölünmüş dozda uygulandı, ancak intolerans durumunda iki bölünmüş dozda günde 1 g başlatıldı. Tedavi ilk 6 ay 2 gr sonraki 6 ay 1 gr şeklinde 1 yıla tamamlandı. Tam kan sayımları, 2 ay boyunca iki haftada bir, 12 ay boyunca ayda bir ve sonrasında 2 ayda bir kontrol edildi. Her kontrolde kan basıncı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler kontrol edildi.

Viral Enfeksiyonu Nüksü

Postoperatif saydam seyreden greftte yükselmiş göz içi basıncı, silyer ejeksiyon, sirsine veya granülomatöz kirli keratik presipitat, lokalize kornea stromal ödem, greftte nekrotizan erime, geniş iyileşmeyen epitel defektleri durumunda; muhtemel viral keratoüveit şüphesi nedeniyle sistemik antiviral ilaçlar tekrar idame dozundan tedavi dozuna yükseltilerek en az 3 hafta süreyle tedavi edildi.

Etkinlik Değerlendirmeleri

Birincil etkililik değerlendirmesi, 3 yıllık greft sağkalımını belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirilen greft endotel reddi idi. Her takip ziyaretinde, kornea greftleri biomikroskop muayenesi ile değerlendirildi ve daha önce en az 2 hafta boyunca saydam olan greft, endotelial (Khodadoust) ret çizgisi olsun veya olmasın ön kamarada hücre veya keratik presipitler, enflamatuar reaksiyonun başlangıcını ve stromal ödem gösterdiğinde, bir greftin endotelial reddi olduğu kabul edildi.

İkincil bir etkililik değerdendirmesi, 3 yıllık greft sağkalımını belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerdendirilen greftin saydamlığını kaybetmesi idi. Greft kaybı veya saydamlığını kaybetmesi, daha önce saydam bir greft, endotelyal rejeksiyon ve immünolojik olmayan greft yetmezliği de dahil olmak üzere herhangi bir nedenden dolayı ödem ve opasite geliştirdiğinde teşhis edildi. Bu durum başarısız greft sağkalımı olarak kabul edildi.

Primer Grefon Yetmezliği Tanımı

Takipler sırasında epitelyal, stromal veya endotelyal greft reddi reaksiyonu gelişmeyen, glokom, enfeksiyon, viral nüks izlenmeyen, oküler cerrahi geçirmeyen gözlerde grefon saydamlığını kaybetmesi, endotel sayısında azalma, kornea kalınlığında artma ve kistik değışikliklerin izlenmesi olarak tanımlandı.

İmmun Red Reaksiyonunu Tanımı ve Tedavisi

Sadece endotelyal immün reaksiyonlar sistemik tedavi edildi, epitelyal ve stromal immün reaksiyonlar topikal ilaçlarla tedavi edildi ve çalışmamıza dahil olan hiçbir grefonda kayıp yaşanmadığı için greft reddi olarak kaydedilmedi.

Endotel reddi şöyle tanımlandı: (1) Reddetme çizgisinin gelişmesi, (2) ameliyat edilen gözde keratopresipitatlarla yeni bir ön kamara reaksiyonu veya (3) daha önce saydam olan greftte korneal stromal ödemde artış.

Endotelyal immün reaksiyonlar şiddetlerine göre derecelendirildi;

Hafif endotelyal immün reaksiyonlar; endotelyal keratik presipitatla, Descemet kıvrımlarının olmaması ve belirgin korneal ödemin olmaması ile tanımlandı.

Orta dereceli endotelyal immün reaksiyonlarda; endotelyal keratik presipitatlar ve stromal ödemin en hafif şekli olarak Descemet kıvrımları mevcuttu.

Şiddetli endotelyal immün reaksiyonlarda; yalnızca endotelyal keratik presipitatlar ve Descemet kıvrımları yanında, tüm kornea katmanlarında belirgin ödem de mevcuttu.

Greft reddi gelişen tüm hastalar; saatte bir %1 prednizolon asetat ve hafif vakalarda 500mg/kg, orta şiddetli vakalarda 750 mg/kg, ağır vakalarda ek olarak 1 mg/kg vücut ağırlığı pulse metilprednizolon ile tedavi edildi. Topikal kortikosteroid uygulaması, klinik bulgulara göre, tipik olarak birkaç haftadan aylara kadar azaltılarak kesildi

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için greft berraklığı ve mümkün olan olgularda speküler mikroskopta endotel yoğunluğu ve pakimetri ile değerlendirildi.

Güvenlik Değerlendirmeleri

Hastaların postoperatif takiplerinde kan biyokimyası, kan basıncı veya ilaç intoleransı yan etkisi nedeniyle ilaç bırakılması gibi genel değerlendirmeleri güvenlik değerlendirmesi olarak kabul edildi.

Kontrol Muayenelerinde;

Hastalar postoperatif 1.günden sonra ilk ay her hafta sonra ilk 12 ay 2 ay aralıklarla, devam eden yıllarda 4 ay aralıklarla takip edildi. EDGK'yı belirlemek için Snellen eşeli kullanıldı ve istatistiksel analiz için ondalık değerler logaritmasına dönüştürüldü. Biomikroskop muayenesinde mutlaka %2 fluorescein ile sütürlerde gevşeme, epitel defekti kontrolü yapıldı. Göz içi basıncı düzeltilmiş air-puf tonometri yanı sıra İ-care ve Goldman applanasyon tonometri ile teyit edildi. Makula ve optik diskin durumu optik kohorens tomografi, gerekli olgularda B-scan Ultrasonografi ile takip edildi. Korneal vaskülarizasyona, gevşek sütürlere hızlıca müdahale edildi, epitel defektleri için ek tedaviler başlandı. Göz içi basıncı yüksek olan olgularda ilaç veya cerrahi müdahale yapıldı. Rededilme ile greft kaybı gelişen hastaların sonraki verileri çalışmadan hariç tutuldu.

4.BULGULAR

Çalışma Eylül 2015ve Şubat 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde toplam 150 olgu ile yapılmıştır.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Donör cinsiyet	Erkek	89 (59,3)
	Kadın	61 (40,7)
Donör yaş	<i>Ort±Ss</i>	48,09±10,91
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	50 (18-65)
Greftleme Sayısı	<i>Ort±ss</i>	2,70±1,05
	<i>Medyan (min-maks)</i>	2 (1-5)
Alıcı cinsiyet	Erkek	76 (50,7)
	Kadın	74 (49,3)
Alıcı yaş	<i>Ort±Ss</i>	56,96±15,91
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	61 (23-86)
Donör alıcı cinsiyet	Donör E Alıcı E	45 (30,0)
	Donör E Alıcı K	44 (29,3)
	Donör K Alıcı E	31 (20,7)
	Donör K Alıcı K	30 (20,0)
Donör endotel sayısı	<i>Ort±Ss</i>	2602,29±244,01
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2600 (2100-3280)
Nakil zamanı	<i>Ort±Ss</i>	4,47±1,05
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (3-6)
Tanı	Cmv Endotelit	10 (6,7)
	Geçirilmiş Keratit	5 (3,3)
	Geçirilmiş Oküler Cerrahi	11 (7,3)
	Greft Reddi	83 (55,3)
	Kimyasal Yanık	3 (2,0)
	Stromal Herpetik Keratit	27 (18,0)
	Travma	11 (7,3)
Risk Faktör Sayısı	<i>Ort±ss</i>	4,32±0,85
	<i>Medyan (min-maks)</i>	5 (2-5)
	2-3 risk	30 (20,0)
	4-5 risk	120 (80,0)
Glokom	Yok	67 (44,7)
	Var	83 (55,3)
Lensin Durumu	AFAK	11 (7,3)
	FAKİK	60 (40,0)
	PFAK	79 (52,7)
Triple Prosedür	Yok	127 (84,7)
	Var	23 (15,3)
Greft büyüklüğü	<i>Ort±ss</i>	8,25±0,37
	<i>Medyan (min-maks)</i>	8,3 (5-9)
Limbal Yetmezlik	Yok	133 (88,7)
	Var	17 (11,3)

Donörlerin %59,3'ü (n=89) erkek, %40,7'si (n=61) kadındır. Alıcıların %50,7'si (n=76) erkek, %49,3'ü (n=74) kadındır.

Donörlerin yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 48,09±10,91 olarak, alıcıların yaşları 23 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,96±15,91 olarak belirlenmiştir.

Greftleme sayıları olguda kaçıncı keratoplastiyi yaptığımızı gösterir. 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama 2,70±1,05'dir.

Donör alıcı cinsiyeti eşleşmesi incelendiğinde, %30'unda (n=45) donör erkek, alıcı erkek, %29,3'ünde (n=44) donör erkek alıcı kadın, %20,7'sinde (n=31) donör kadın alıcı erkek, %20'sinde (n=30) donör kadın alıcı kadındır.

Donör endotel sayıları 2100 ile 3280 arasında değişmekte olup, ortalama 2602,29±244,01'dir.

Katılımcıların nakil zamanları 3 ile 6 gün arasında değişmekte olup, ortalama 4,47±1,05 gündür.

Olguların %6,7'sinde (n=10) CMV endotelit, %3,3'ünde (n=5) geçirilmiş keratit, %7,3'ünde (n=11) geçirilmiş oküler cerrahi, %55,3'ünde (n=83) greft reddi, %2'sinde (n=3) kimyasal yanık, %18'inde (n=27) stromal herpetik keratit, %7,3'ünde (n=11) travma tanısı mevcuttur. Greft reddi tanısıyla opere olan vakalar arasında primer tanısı belli olmayanlar da mevcuttu.

Olguların risk faktör sayıları 2 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama 4,32±0,85'dir.

Olguların %55,3'ünde (n=83) glokom vardır.

Katılımcıların %7,3'ünde (n=11) lensin durumu AFAK, %40'ında (n=60) FAKİK, %52,7'sinde (n=79) PFAK'tır.

Olguların %15,3'ünde (n=23) triple prosedür uygulanmıştır.

Olguların greft büyüklükleri 5 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalama greft büyüklüğü 8,25±0,37 olarak saptanmıştır.

Katılımcıların %11,3'ünde (n=17) limbal yetmezlik vardı.

Tablo 2:Greft Sonuçları

Greft Başarısı	Başarılı	68 (45,3)
	Başarısız	82 (54,7)
Takip süresi	<i>Ort±ss</i>	25,92±9,95
	<i>Medyan (min-maks)</i>	28 (6-36)
Greft Reddi	Yok	87 (58,0)
	Var	63 (42,0)
Greft Red Ayı (n=63)	<i>Ort±ss</i>	20,02±7,75
	<i>Medyan (min-maks)</i>	19 (8-34)
	<=12	13 (20,6)
	>13	50 (79,4)
Greft Red Atağı (n=63)	1	53 (84,1)
	2	10 (15,9)
Greft Reddi Şiddeti (n=63)	Hafif	11 (17,5)
	Orta	11 (17,5)
	Ağır	41 (65,1)
Greft Red Sonrası durum (n=63)	Kayıp Var	50 (79,4)
	Gref Reddi Tedavi İle Düzelmeye	13 (20,6)
Gref Reddi Tedavi İle Düzelmeye	Yok	0 (0)
	Var	14 (100)
Primer Greft Yetmezliği	Yok	147(98)
	Var	3 (2)
Viral Enfeksiyon Nüks	Yok	132 (88)
	Var	18 (12)
Enfeksiyöz Keratit	Yok	144 (96)
	Var	6 (4)
Kornea NV	0	5 (3,3)
	1	5 (3,3)
	2	38 (25,3)
	3	32 (21,3)
	4	70 (46,7)
Glokomla Kayıp	Yok	143 (95,3)
	Var	7 (4,7)
PREOP EDGK	<i>Ort±Ss</i>	1,96±0,48
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0,8-2,7)
POSTOP EDGK	<i>Ort±Ss</i>	1,45±0,72
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,8 (0,1-2,7)

Katılımcıların %45,3'ünde (n=68) greft sağkalımı sağlanmıştır, %54,7'sinde (n=82) başarısız olmuştur.

Olguların takip süreleri 6 ile 36 ay arasında değişmekte olup, ortalama 25,92±9,95 aydır.

Olguların %42'sinde (n=63) greft reddi saptanmıştır; greft red ayları 8 ile 34 arasında değişmekte olup, ortalama 20,02±7,75 aydır. Greft reddi olanların %20,6'sında (n=13) greft reddi 12. ay ve öncesinde görülmüştür.

Katılımcıların %84,1'inde (n=53) tek atak saptanırken, %15,9'unda (n=10) 2 atak görülmüştür.

Olguların %17,5'inde (n=11) greft red şiddeti hafif, %17,5'inde (n=11) orta, %65,1'inde (n=41) ağırdır.

Greft reddi olanların %79,4'ünde (n=50) greft red sonrası kayıp görülmüştür. Greft red sonrası tedavi ile düzelen ise %20,6 (n=13) olgu saptanmıştır.

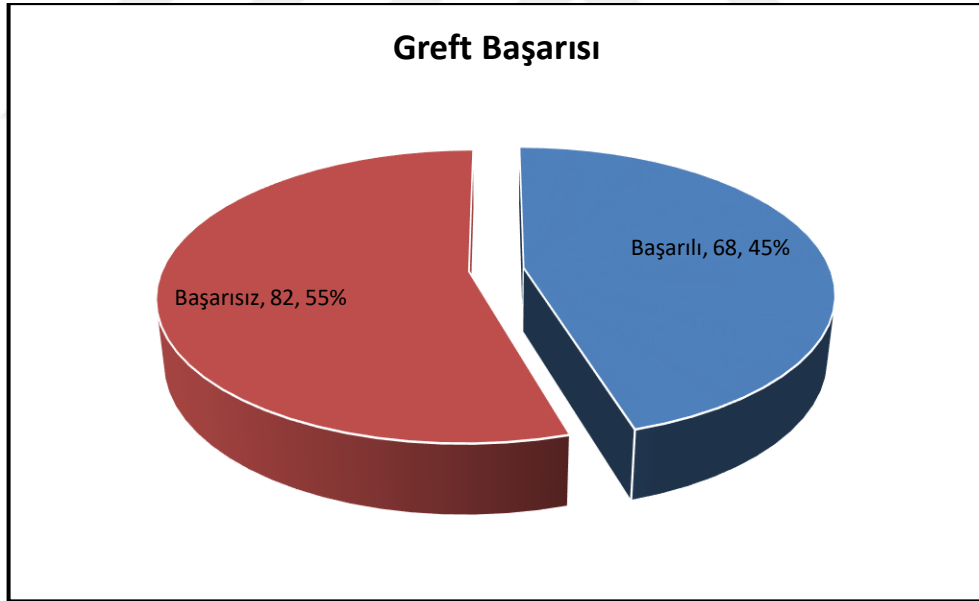
Olguların 3 tanesinde (%2) primer greft yetmezliği görülmüştür.

Greftlerin 18 tanesinde viral enfeksiyon nüks görülmüştür.

Çalışmaya katılanların %4'ünde (n=6) enfeksiyöz keratit nedeniyle greft kaybı izlenmiştir.

Katılımcıların %4,7'sinde (n=7) glokom nedeniyle greft kaybı izlendi.

Donörlerin preop EDGK ölçümleri 0,8 ile 2,7 arasında değişmekte olup, ortalama preop EDGK ölçümü $1,96 \pm 0,48$ olarak, donörlerin postop EDGK ölçümleri 0,1 ile 2,7 arasında değişmekte olup, ortalama postop EDGK ölçümü $1,45 \pm 0,72$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 6. Greft başarısının dağılımı

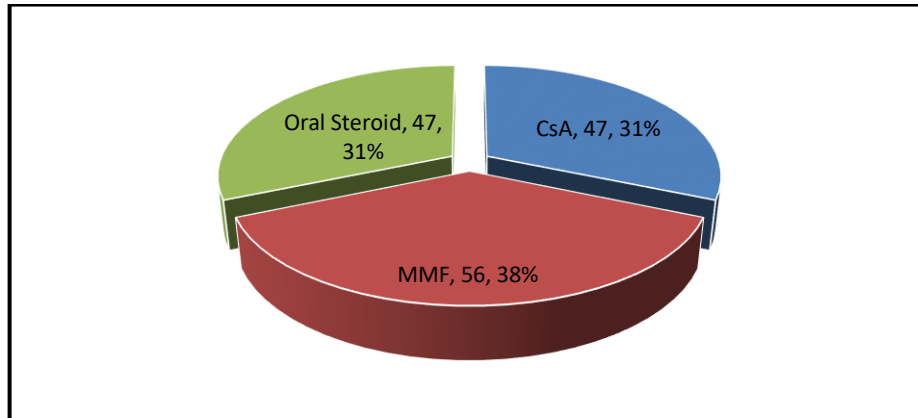
Olguların %55'inde (n=82) greft başarısız olurken %45'inde (n=68) greft sağkalımı sağlanmıştır.

Tablo 3 :Graft Başarısına Göre Değerlendirmeler

		Graft Başarısı		<i>p</i>
		Başarılı	Başarısız	
Graft red ayı	≤12	1 (7,7)	12 (92,3)	^a 0,429
	>13	12 (24)	38 (76)	
Donör alıcı cinsiyet	Donör E Alıcı E	21 (46,7)	24 (53,3)	^b 0,278
	Donör E Alıcı K	23 (52,3)	21 (47,7)	
	Donör K Alıcı E	15 (48,4)	16 (51,6)	
	Donör K Alıcı K	9 (30,0)	21 (70,0)	
Risk faktör	Ort±Ss	4,47±0,72	5 (3-5)	^c 0,091
	Medyan (Min-Maks)	4,20±0,94	4,5 (2-5)	
	2-3 risk	9 (30,0)	21 (70,0)	^b 0,059
	4-5 risk	59 (49,2)	61 (50,8)	
Viral Enfeksiyon	Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Nüks	Var	1 (5,6)	17 (94,4)	

^aFisher's Exact Test^bPearson Chi-Square Test^cMann Whitney U Test

Tablo 3'e göre graft red ayları, donör alıcı cinsiyet oranları ve risk faktörlerine göre olguların graft başarıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Viral enfeksiyon nüksü olan 18 olgudan yalnızca 1 tanesinde graft başarısı sağlanabilmiştir.

**Şekil 7. Grupların dağılımı**

Olguların %31'ine (n=47) postoperatif oral steroid tedavisi verilmiştir. %31'ine (n=47) CsA tedavisi uygulanmıştır. %38'ine (n=56) ise MMF tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 4: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

		Grup			p
		CsA	MMF	Oral Steroid	
Donör	Erkek				^b0,319
cinsiyet		31 (66,0)	29 (51,8)	29 (61,7)	
	Kadın	16 (34,0)	27 (48,2)	18 (38,3)	
Donör yaş	<i>Ort±Ss</i>	38,11±10,48	53,07±6,1	52,15±9,06	^c0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	37 (18-55)	54 (36-61)	55 (31-65)	
Greftleme					^c0,001**
Sayısı	<i>Ort±ss</i>	2,70±1,06	3,30±0,91	1,98±0,68	
	<i>Medyan (min-maks)</i>	2 (1-5)	3 (2-5)	2 (1-4)	
Alıcı	Erkek				^b0,113
cinsiyet		29 (61,7)	23 (41,1)	24 (51,1)	
	Kadın	18 (38,3)	33 (58,9)	23 (48,9)	
Alıcı yaş	<i>Ort±Ss</i>	36,62±7,14	62,70±7,57	70,47±7,15	^c0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	37 (23-48)	64,5 (45-76)	69 (58-86)	
Donör alıcı	Donör E Alıcı E	19 (40,4)	12 (21,4)	14 (29,8)	^b0,323
cinsiyet	Donör E Alıcı K	12 (25,5)	17 (30,4)	15 (31,9)	
	Donör K Alıcı E	10 (21,3)	11 (19,6)	10 (21,3)	
	Donör K Alıcı K	6 (12,8)	16 (28,6)	8 (17,0)	
Donör	<i>Ort±Ss</i>	2763,62±172,23	2475,5±206,68	2592,02±256,6	^c0,001**
endotel	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2780 (2560-3280)	2395 (2100-3004)	2568 (2200-3100)	
Nakil	<i>Ort±Ss</i>	4,15±0,98	4,66±1,03	4,55±1,08	^c0,039*
zamanı(gün)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (3-6)	5 (3-6)	4 (3-6)	
Tanı	Cmv Endotelit	0 (0,0)	7 (12,5)	3 (6,4)	^b0,014*
	Geçirilmiş				
	Keratit	2 (4,3)	2 (3,6)	1 (2,1)	
	Geçirilmiş				
	Oküler Cerrahi	5 (10,6)	0 (0,0)	6 (12,8)	
	Greft Reddi	25 (53,2)	34 (60,7)	24 (51,1)	

		Kimyasal Yanık	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	
		Stromal				
		Herpetik				
		Keratit	6 (12,8)	13 (23,2)	8 (17,0)	
		Travma	7 (14,9)	0 (0,0)	4 (8,5)	
Risk Faktör						^c 0,001**
Sayısı	<i>Ort±ss</i>		4,66±0,64	4,61±0,53	3,64±0,97	
	<i>Medyan (min-maks)</i>		5 (3-5)	5 (3-5)	3 (2-5)	
	2-3 risk		4 (8,5)	1 (1,8)	25 (53,2)	^b 0,001**
	4-5 risk		43 (91,5)	55 (98,2)	22 (46,8)	
Glokom	Yok		28 (59,6)	19 (33,9)	20 (42,6)	^b 0,031*
	Var		19 (40,4)	37 (66,1)	27 (57,4)	
Kornea NV	0		0 (0,0)	3 (5,4)	2 (4,3)	^b 0,336
	1		2 (4,3)	2 (3,6)	1 (2,1)	
	2		16 (34,0)	11 (19,6)	11 (23,4)	
	3		13 (27,7)	9 (16,1)	10 (21,3)	
	4		16 (34,0)	31 (55,4)	23 (48,9)	
Lensin						^b 0,128
Durumu	AFAK		3 (6,4)	2 (3,6)	6 (12,8)	
	FAKİK		23 (48,9)	18 (32,1)	19 (40,4)	
	PFAK		21 (44,7)	36 (64,3)	22 (46,8)	
Triple						^b 0,644
Prosedür	Yok		38 (80,9)	49 (87,5)	40 (85,1)	
	Var		9 (19,1)	7 (12,5)	7 (14,9)	
Limbal						^b 0,932
Yetmezlik	Yok		42 (89,4)	50 (89,3)	41 (87,2)	
	Var		5 (10,6)	6 (10,7)	6 (12,8)	
Greft						^c 0,010*
büyüklüğü	<i>Ort±ss</i>		8,38±0,19	8,20±0,26	8,19±0,54	
	<i>Medyan (min-maks)</i>		8,3 (8-9)	8,3 (7,8-8,5)	8,3 (5-8,5)	
^b Pearson Chi-Square Test			^{**} <i>p</i> <0,01			

3 grupta donörlerin ve alıcıların cinsiyetleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

CsA grubundaki donörlerin yaşları, MMF ve oral steroid grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Alıcıların yaşlarına bakıldığında da CsA grubundakilerin yaşları anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre greftleme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MMF grubundakilerin greftleme sayıları, CsA ve oral steroid grubundakilerden daha yüksektir ($p=0,001$; $p=0,007$; $p<0,01$). Aynı zamanda oral steroid grubundakilerin greftleme sayıları, CsA grubundakilerden daha düşüktür. ($p=0,002$; $p<0,01$).

Olguların donör endotel sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; CsA grubundakilerin donör endotel sayıları, MMF ve Oral Steroid grubundakilerden daha yüksektir ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre donör-alıcı cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların nakil zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,039$; $p<0,05$). Buna göre CsA grubundaki olguların nakil zamanları MMF grubundakilerden daha düşüktür. ($p=0,042$; $p<0,05$).

Gruplara göre hastaların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$). MMF grubundakilerin tanısının CMV endotelit, greft reddi ve stromal herpetik keratit olma oranı; CsA ve Oral steroid grubundakilere göre daha yüksekken, geçirilmiş oküler cerrahi, kimyasal yanık ve travma olma oranı daha düşüktür.

Risk faktör sayılarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Oral Steroid grubundakilerin risk faktör sayıları MMF ve CsA grubundakilerden daha düşüktür ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

MMF grubundaki hastalarda glokomu olan hasta sayısı diğer gruplara göre daha fazladır. ($p=0,031$; $p<0,05$).

Greft büyüklükleri değerlendirildiğinde 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,010; p<0,01). CsA grubundakilerin greft büyüklükleri oral steroid grubundakilerden daha yüksek izlenmiştir. (p=0,007; p<0,01).

Gruplara göre lensin durumu, triple prosedür uygulanıp uygulanmaması ve limbal yetmezlik görülme durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 5: Gruplara Göre Greft Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Grup			p
		CsA	MMF	Oral Steroid	
Greft Başarısı	Başarılı	31 (66)	26 (46,4)	11 (23,4)	^b 0,001**
	Başarısız	16 (34)	30 (53,6)	36 (76,6)	
Takip süresi	<i>Ort±ss</i>	29,62±8,06	28,54±8,11	19,11±10,37	^c 0,001**
	<i>Medyan (min-maks)</i>	36 (9-36)	32 (14-36)	14 (6-36)	
	<i>Ort±ss</i>	21,29±5,92	24,20±7,49	15,96±7,2	
Greft Red Ayı (n=63)	<i>Medyan (min-maks)</i>	20 (9-31)	23 (14-34)	13 (8-30)	^c 0,002**
	<=12	1 (5,9)	0 (0,0)	12 (46,2)	
	>13	16 (94,1)	20 (100)	14 (53,8)	
Greft Red Atağı (n=63)	1	17 (100)	20 (100)	16 (61,5)	^b 0,001**
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (38,5)	
Greft Reddi Şiddeti (n=63)	Hafif	6 (35,3)	4 (20,0)	1 (3,8)	^b 0,046*
	Orta	4 (23,5)	2 (10,0)	5 (19,2)	
	Ağır	7 (41,2)	14 (70,0)	20 (76,9)	
Greft Red Sonrası Kayıp	Yok	7 (41,2)	5 (25,0)	1 (3,8)	^b 0,008**
	Var	10 (58,8)	15 (75,0)	25 (96,2)	
Gref Reddi Tedavi İle Düzeltme (n=13)	Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Var				
Primer Greft Yetmezliği	Yok	7 (100)	5 (100)	1 (100)	-
	Var	47 (100)	55 (98,2)	45 (95,7)	
Viral Enfeksiyon Nüks	Yok	0 (0,0)	1 (1,8)	2 (4,3)	^b 0,472
	Var	43 (91,5)	47 (83,9)	42 (89,4)	
Keratitis	Yok	4 (8,5)	9 (16,1)	5 (10,6)	^b 0,232
	Var	47 (100)	53 (94,6)	44 (93,6)	
Glokomla Kayıp	Yok	0 (0,0)	3 (5,4)	3 (6,4)	^b 0,302
	Var	46 (97,9)	54 (96,4)	43 (91,5)	
PREOP EDGK	<i>Ort±Ss</i>	1,74±0,52	1,99±0,43	2,14±0,4	^c 0,003**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0,8-2,7)	2 (1-2,7)	2,1 (1-2,7)	
POSTOP EDGK	<i>Ort±Ss</i>	1,12±0,76	1,39±0,69	1,85±0,49	^c 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0,1-2,7)	1,3 (0,3-2,7)	1,9 (0,5-2,7)	

^aFisher's Exact Test

^bPearson Chi-Square Test

^cMann Whitney U Test

3 grup değerlendirildiğinde takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Oral steroid grubundakilerin takip süreleri, MMF ve CsA grubundakilerden daha düşüktür. Burada takip süresi olarak greftin başarısız olduğu zaman baz alınmıştır. ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Graft red aylarına bakıldığında da oral steroid grubundakilerin graft red ayları, MMF ve CsA grubundakilerden daha düşüktür ($p=0,001$; $p=0,020$; $p<0,01$). İlk 12 ayda graft reddi gerçekleşen vakaların %92.30 u oral steroid grubundadır. İlk 12 ayda MMF grubunda hiç, CsA grubunda ise yalnızca bir vakada graft reddi gerçekleşmiştir.

36 aylık sonuçlara baktığımızda CsA grubunda graft reddi görülme oranı %36.17, MMF grubunda %35.71 ve oral steroid grubunda %55.31 olarak görülmüştür.

Gruplara göre olguların graft red atakları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 2 kez graft red atağı geçirenlerin hepsi oral steroid grubundadır. Hastaların graft reddi şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,046$; $p<0,05$). Oral steroid grubundakilerde hafif şiddette görülme oranı, CsA grubunda da ağır şiddette görülme oranı daha düşüktür.

Gruplara göre olguların graft red sonrası kayıp varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Oral steroid grubundakilerde graft red sonrası kayıp görülme oranı CsA grubundakilerden ve MMF grubundakilerden daha yüksektir.

Olguların preoperatif EDGK(En iyi düzeltilmiş görme keskinliği) ölçümleri arasında anlamlı farklılık vardır. ($p=0,003$; $p<0,01$). CsA grubundakilerin ölçümleri, logmar sistemine göre oral steroid grubundakilerden daha düşüktür. ($p=0,002$; $p<0,01$). Postoperatif EDGK ölçümlerinde de CsA grubundakilerin ölçümleri, oral steroid grubundakilerden daha düşüktür ($p=0,015$; $p=0,001$; $p<0,01$).

3 gruba da bakıldığında enfeksiyöz keratit ve glokom nedeniyle graft kaybı görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

SAĞKALIM ANALİZİ

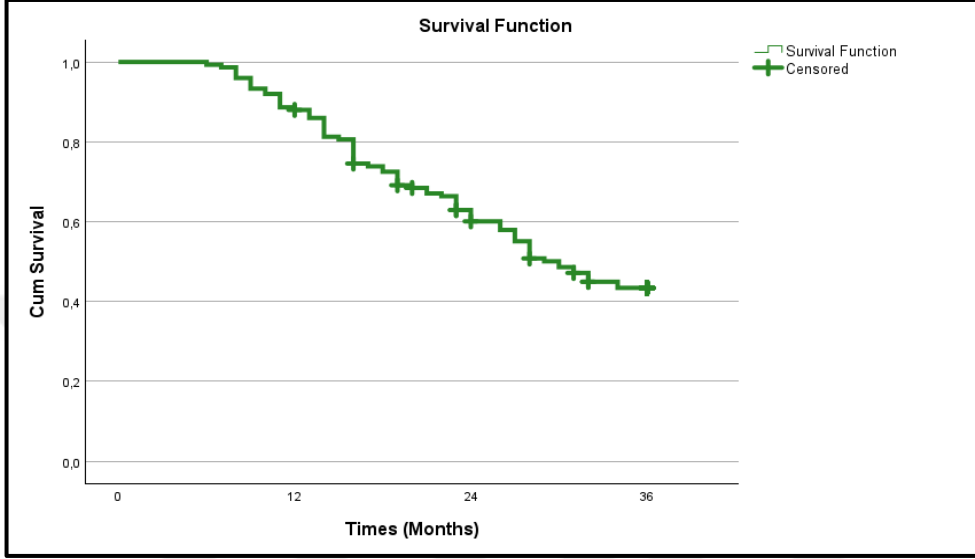
Tablo 6. Greft Başarısına Göre Sağkalım Analizi

		N	Başarı sız	Yaşa yan	Sağkalı m Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		
							Lowr	Upper	p
Glokom	Yok	67	38	29	43,3%	26,249±1,25	23,8	28,69	0,619
	Var	83	44	39	47,0%	26,978±1,09	24,8	29,12	
Viral enfeksiyon nüks	Yok	132	65	67	50,8%	27,458±0,87	25,7	87,24	0,001* *
	Var	18	17	1	5,6%	21,000±1,90	17,2	24,73	
Kornea NV	0	5	4	1	20,0%	20,900±1,69	17,5	24,22	0,388
	1	5	2	3	60,0%	26,000±5,54	15,1	36,86	
	2	38	18	20	52,6%	28,614±1,41	25,8	31,38	
	3	32	19	13	40,6%	24,488±1,95	20,6	28,31	
	4	70	39	31	44,3%	26,655±1,20	24,5	29,25	
Risk faktörü	2-3	30	21	9	30,0%	19,918±2,04	15,9	23,91	0,001* *
	4-5	120	61	59	49,2%	28,308±0,82	26,6	29,93	
Donör Alıcı Grubu	E-E	45	24	21	46,7%	26,581±1,55	23,5	29,62	0,536
	E-K	44	21	23	52,3%	27,096±1,51	24,1	30,06	
	K-E	31	16	15	48,4%	26,959±1,84	23,3	30,57	
	K-K	30	21	9	30,0%	25,748±1,72	22,3	29,11	
Triple Presedür	Yok	127	71	56	44,1%	26,399±0,90	24,6	28,17	0,512
	Var	23	11	12	52,2%	28,097±1,91	24,3	31,85	
Limbal Yetmezlik	Yok	133	69	64	48,1%	27,268±0,85	25,5	28,94	0,030* 4 95 1
	Var	17	13	4	23,5%	21,941±2,61	16,8	27,06	
Grup	CsA	47	16	31	66,0%	30,766±1,14	28,5	33,00	0,001* *
	MM F	56	30	26	46,4%	29,116±1,08	26,9	31,23	
	Oral Ster oid	47	36	11	23,4%	19,594±1,54	16,5	22,63	

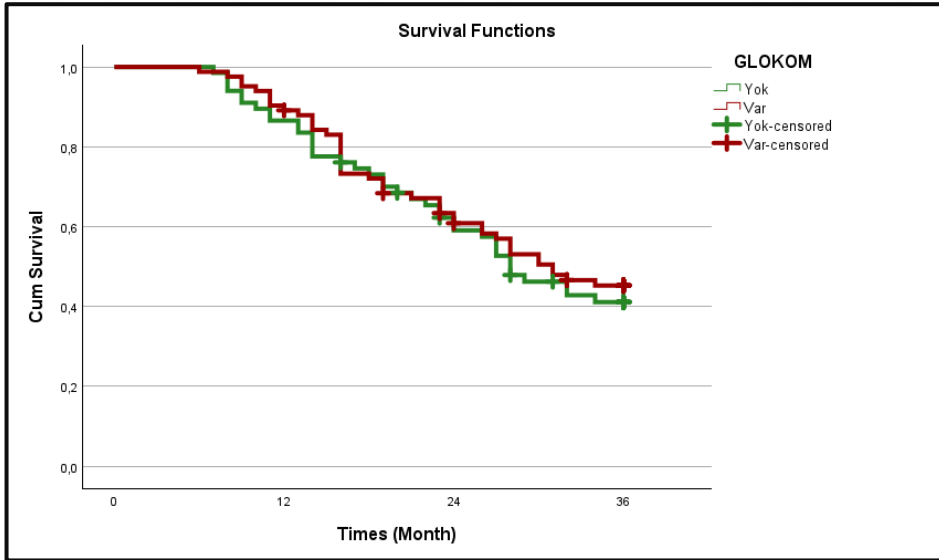
Kaplan-Meier Analizi

**p<0,01

Toplam 150 ameliyatta; 68 greft başarılı olurken (%45,4), 82 greft (%54.6) başarısız olmuştur. Ortalama sağkalım süresi $26,655 \pm 0,824$ (%95 CI: 25,040 – 28,271) aydır. En son başarısız greft 34. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %43,4 standart hatası %4,2’dir.

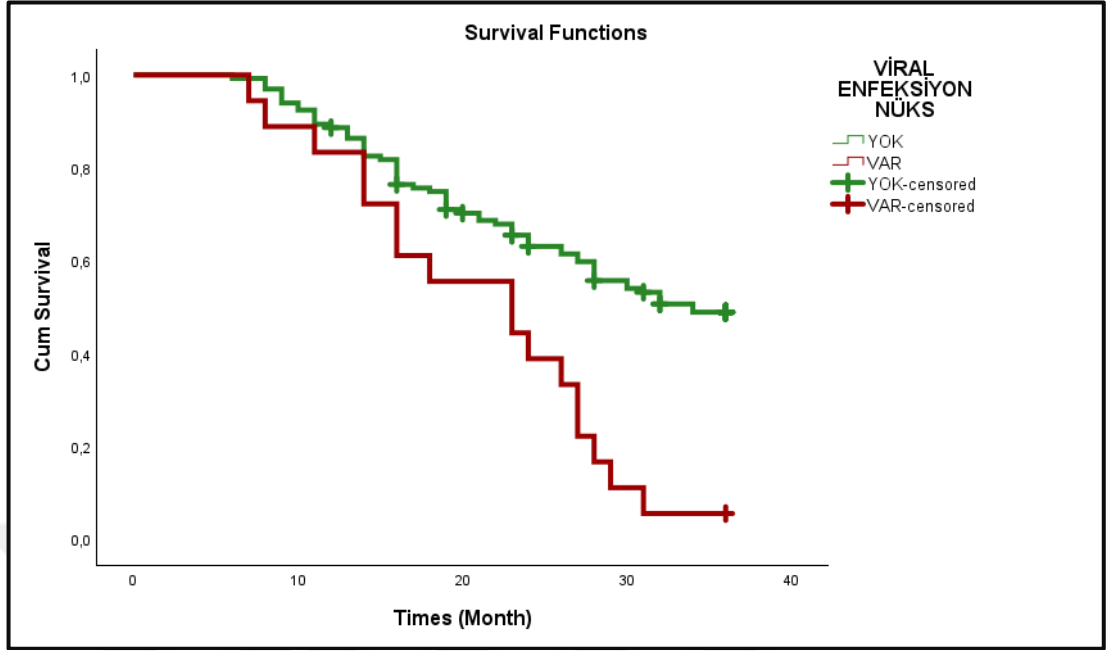


Şekil 8.Genel sağkalım analizi



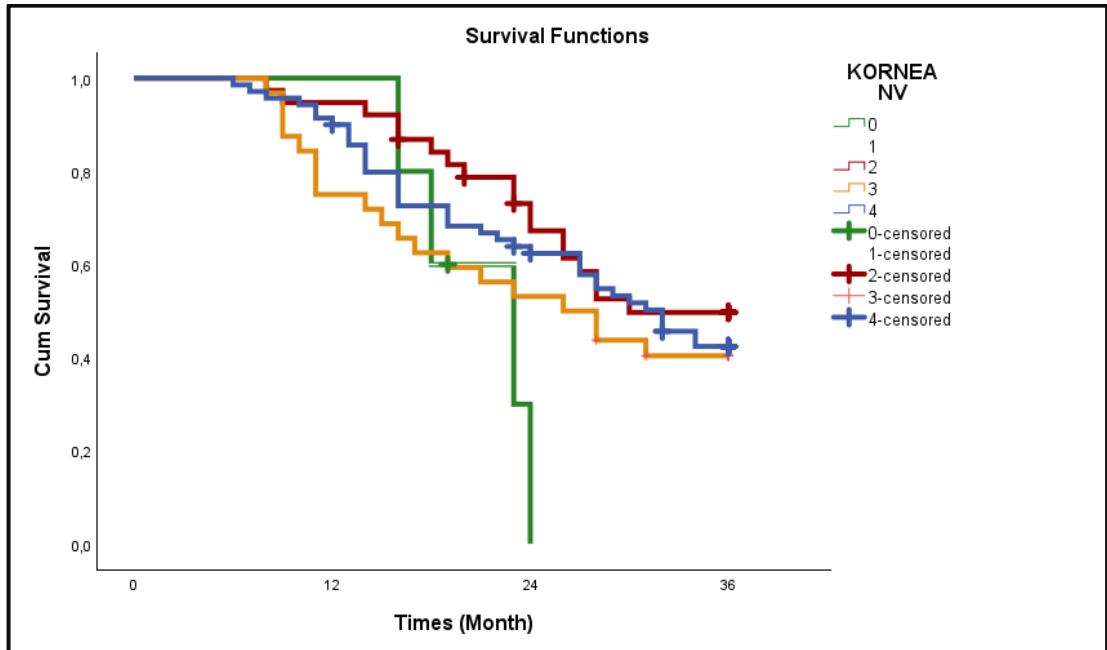
Şekil 9. Glokom varlığına göre sağkalım analizi

Glokom varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde glokomu olanlarda %43 olmayanlarda %47 sağkalım sağlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p > 0,05$)



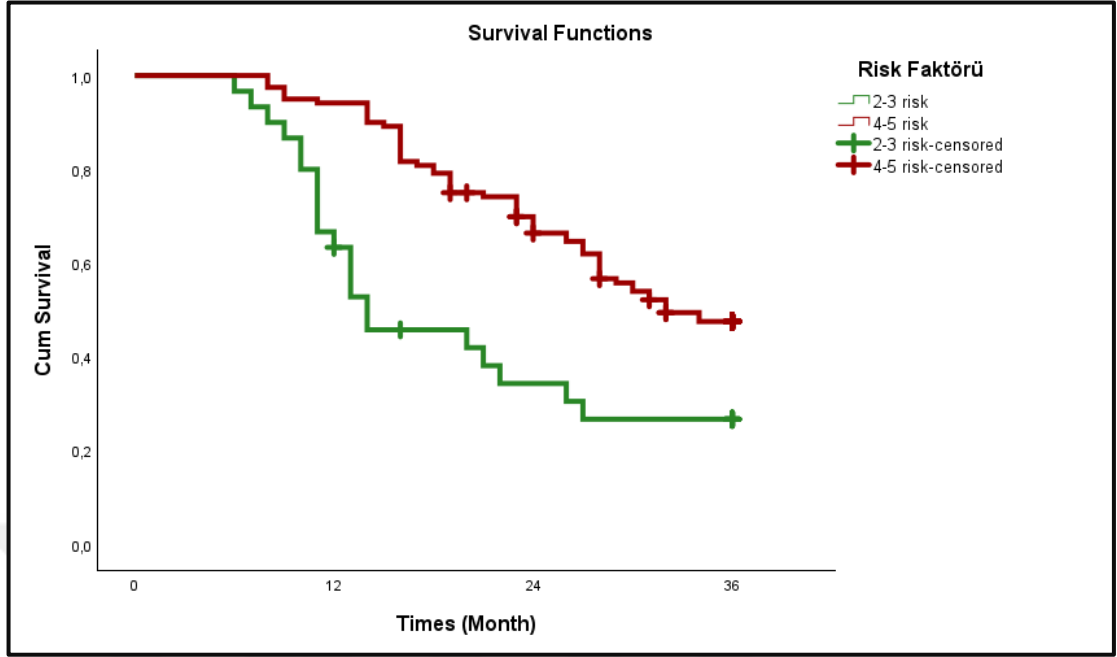
Şekil 10. Viral enfeksiyon nüks varlığına göre sağkalım analizi

Viral enfeksiyon nüks varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve viral enfeksiyon nüks görülenlerin sağkalım süreleri ve sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



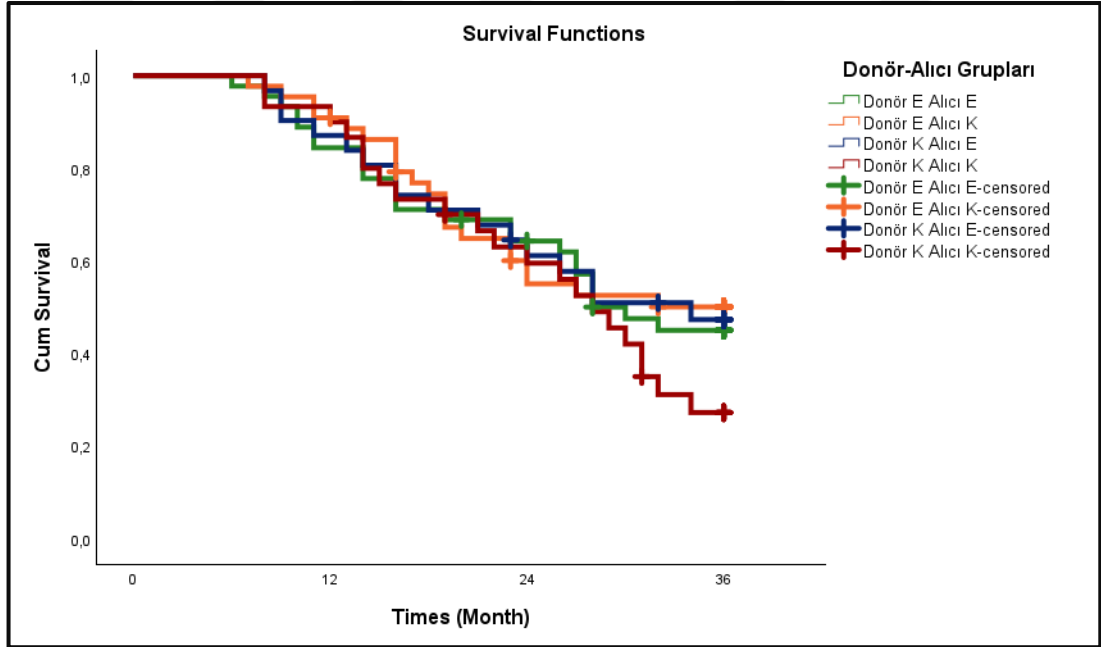
Şekil 11. Kornea NV düzeylerine göre sağkalım analizi

Kornea NV düzeylerine bakıldığında sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



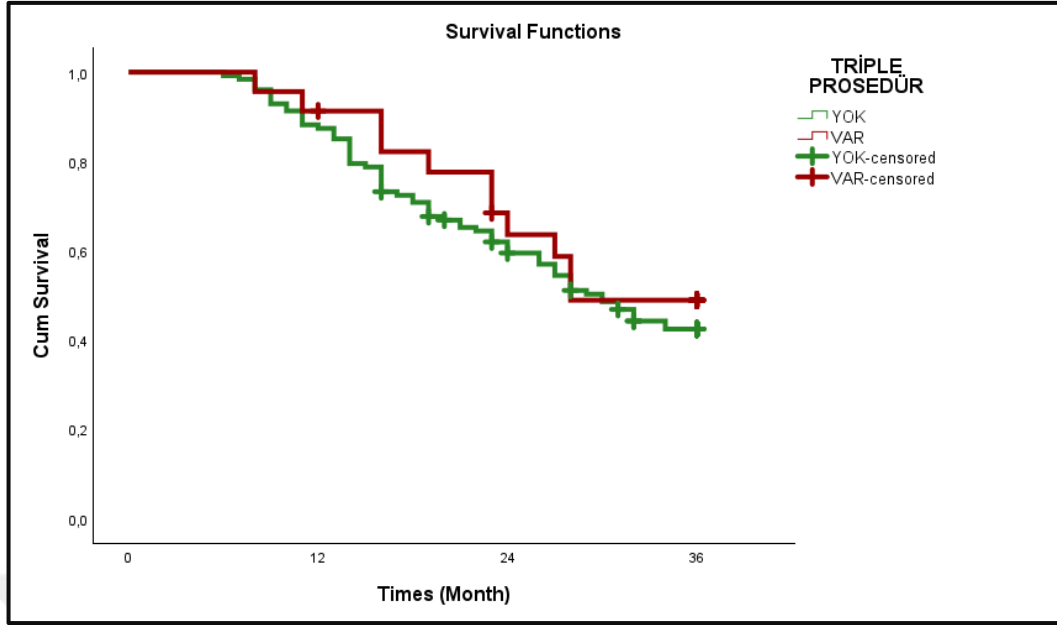
Şekil 12. Risk faktörlerine göre sağkalım analizi

Risk faktörü düzeylerine göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve risk faktörü 4-5 olanların sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$)



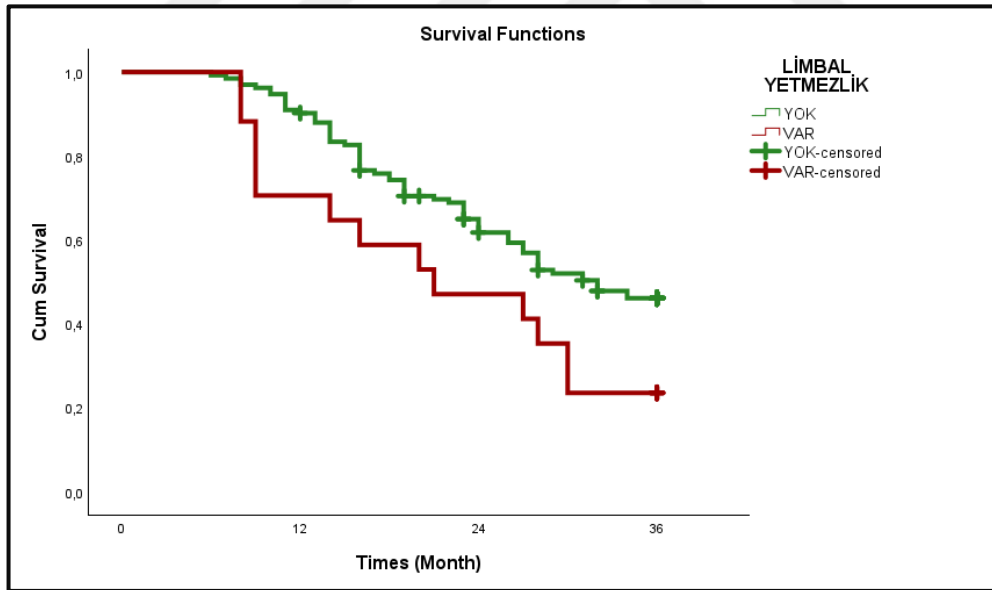
Şekil 13. Donör-Alıcı gruplarına göre sağkalım analizi

Donör alıcı gruplarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



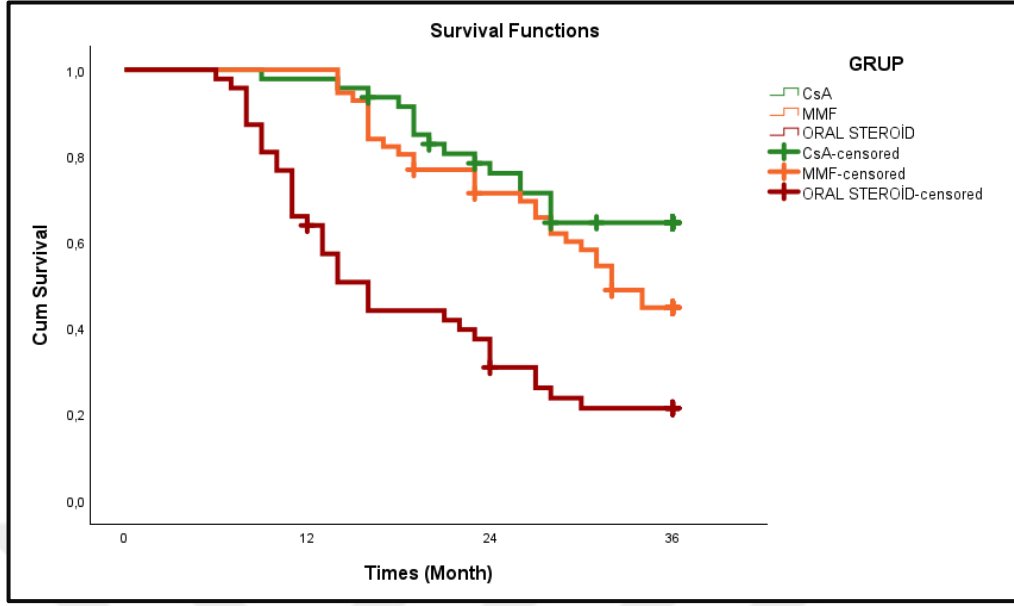
Şekil 14. Triple prosedür varlığına göre sağkalım analizi

Triple prosedür varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 15. Limbal yetmezlik varlığına göre sağkalım analizi

Limbal yetmezlik varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve limbal yetmezlik görülenlerin sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0,030$; $p<0,05$). Tablo 6' ya baktığımızda limbal yetmezliği olanlarda %23 başarı oranı sağlanırken olmayanlarda %48 başarı sağlanmıştır.



Şekil 16. Gruplara göre sağkalım analizi

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve CsA grubundakilerin sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Tablo 6' ya baktığımızda CsA grubundaki 47 hastadan 31 tanesinde(%66), MMF grubundaki 56 hastadan 26 tanesinde(%46) ve oral steroid grubundaki 47 hastadan 11 tanesinde(%23.4) greft başarısı sağlanmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Kaplan Meier analizi ile greft sağkalımı incelendi.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 3 yıllık gözlem süremizde toplam 150 YRPK sonrası %45,3 başarı elde ettik. Ortalama sağkalım süremiz $26,655 \pm 0,824$ ay, kümülatif greft sağkalım oranı %43,4'dür. YRPK' lardaki başarı oranları birçok çalışmada farklılıklar göstermekte, daha başarılı sonuçlar yayınlanmaktadır. Farklı hasta popülasyonları arasında tutarlı bir şekilde doğru sonuç verebilmek için, risk puanlarının kornea hastalığının altında yatan nedeni dikkate alması gerekebilir. Bunun dışında preoperatif, peroperatif, postoperatif hasta yönetimi başarıyı etkileyen ciddi müdahale edilebilen faktörlerdir. YRPK sonrası greft kaybının ana nedeni greft reddidir (114). Red reaksiyonun önlemede preoperatif ve postoperatif standart bir prosedür henüz geliştilememiş, risk faktörlerinin elimine edilmesi sıklıkla mümkün olmadığından YRPK'nın postoperatif ana yönetimi immün supresif tedavi olmuştur. Uzun yıllardır YRPK da sıklıkla lokal ve topikal immün supresif tedaviler yetersiz kalmakta sistemik immün supresif tedavilerin etkinliği tartışılır olmaktadır (115). Bu nedenle kliniğimizde ciddi kontrendikasyon olmayan hastalarda YRPK postoperatif yönetiminde oral immüsupresif ajanlar tercih etmekteyiz. Bu ajanlar oral steroidlerin yanı sıra daha spesifik immünregülatör ajanlar olan CsA ve MMF de olabilmektedir. Çalışmamızda retrospektif incelediğimiz popülasyonumuzda 3 immüsupresif ajanı değerlendirdiğimizde; 3 yıllık greft sağkalımı oranı CsA %66, MMF %46,4, Oral Steroid %23,4 idi ve kümülatif sağ kalım analizinde CsA grubundakilerin sağkalım süreleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık.

Kornea nakli, solid organ naklinin en yaygın ve başarılı şeklidir. Korneanın vasküler ve lenfatik beslenmesinin olmaması nedeniyle gözün ön segmenti hâlâ bağışıklık açısından ayrıcalıklı bir bölge olarak kabul edilmektedir. Günümüzde penetran cerrahinin yerini lameller cerrahiler almaya başlasa bile birçok hasta için hala PK gereklidir. Yakın zamanda yapılan küresel bir kornea nakli araştırması, PK'nın nakillerin %70'ini oluşturduğunu gösterdi (116,117). Gerçekleştirilen kornea nakli sayısı ülkemizde ve dünyada gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. Kornea greftlerinin HLA uyumu aranmaması ve sistemik immünosüpresan ilaçlar rutin olarak kullanılmamasına rağmen yaklaşık %90 başarıdan bahsedilmektedir. Ancak nakledilen korneaların ilk yıl yaklaşık %10-15, 5 yıl sonunda ise %30 başarısızlık

ile sonuçlanmaktadır. İlk kez alınan greftlerin hayatta kalma oranı beş yılda %90 ve 10 yılda %82 olup, penetran keratoplastiyi takiben bildirilen allograft ret oranları %5 ile %18 arasında değişmektedir (118,119). Tekrarlayan nakillerde beş yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %53 ve %41 olmak üzere önemli ölçüde daha düşüktür (120,121). Graftlerin sağkalımı, alıcı kornea yatağının durumuna bağlıdır. Graft yetmezliği için risk faktörleri kornea vaskülarizasyonu, önceki graft reddi ve yetmezliği, genç yaş, oküler yüzey hastalığı, önceki göz içi cerrahisi, ön segment inflamatuvar hastalık ve sineşi öyküsü, limbal yetmezlik, herpes simpleks veya zoster keratit öyküsü ve glokomdur (115,116). İnflame ve vaskülarize alıcı yatakları ve geniş çaplı eksantrik graft ile nakiller gibi durumlarda kornea immun sisteminin aktifleşmesi beklenen bir sonuçtur. İmmün aracılı graft reddi, kornea transplantasyon başarısızlığının en sık nedenidir. Kornea allograft reddinde hücre aracılı bağışıklık, limbal Langerhans hücrelerinin aktivasyonundan ve aközden bulunan antijenler tarafından T hücrelerinin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmekle birlikte kornea transplantasyonunun immünolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (120–123). Graft reddi, graft başarısızlığının en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir ve allograft reddi için profilaksiye ihtiyaç duyulmaktadır (80,124,125). Bu yüksek riskli kornea alıcılarında, greftin sağkalım oranları immunsupresif tedavilere rağmen normal nakillere göre daha düşük olur.

"Yüksek riskli" alıcılar, Kornea Transplantasyon Çalışmaları Araştırma Grubu tarafından korneanın iki veya daha fazla kadranının vaskülarize olduğu veya önceki bir greftin reddedildiği olarak tanımlamasına rağmen; kornea enfeksiyöz hastalıkları (örneğin, herpetik simpleks keratit veya trahom), şiddetli travma, alkali yanığı ve oküler yüzeydeki daha önceki herhangi bir inflamatuvar yanıtta alıcıyı YRPK haline getirebilmektedir (114,116). Bu nedenle çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastaların demografik özellikleri yanısıra bu risklerini de katagorize ederek graft kaybı ile korelasyonlarını inceledik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızda görme kaybının ve YRPK'nın en önemli nedeni %55,3 oranında daha önce geçirilmiş graft reddi iken CMV(%6,7), Stromal Herpetik Keratit(%7,3) ve daha önce geçirilmiş oküler cerrahilerde (%7,3) saptadık.

Geniş bir risk spektrumunda tam kalınlıkta kornea nakli sonuçlarının incelendiği retrospektif bir çalışmada Touromani ve arkadaşları, nakilden sonraki 1 yılda greft yetmezliği için 7 faktörlü risk skor sisteminin her bir bileşeninin öngörücü değerini belirlediler (126). Kohort büyüklüğüyle sınırlı olmasına ve yalnızca alıcı risk faktörlerine odaklanmasına rağmen, çalışma 7 faktörden yalnızca şu 3 risk faktörünün bağımsız öngörü değerini olduğunu ortaya koydular: oküler hipertansiyon, oküler inflamasyon ve korneal neovaskülarizasyon.

Gruplar arasında risk faktörlerini değerlendirdiğimizde; hastalarımızda %20 olguda 2-3 risk faktörü, %80 olguda ise 4-5 risk faktörü bulunmaktaydı, risk faktörü yönünden gruplar birbirine benzemekle beraber risk faktörlerinin alt tiplerinde farklılık vardı. Bu farklılık elbette greft sağkalımı üzerine önemli bir etken olarak izlendi. Total risk faktörü sayısından ziyade mevcut risk faktörünün greft reddi ve greft kaybına ne oranda katkısı olduğu daha önemli olarak saptandı.

Çalışmamızda başarıımızı greft saydamlığı üzerinden değerlendirmiş olsak da hastaların görme keskinliği incelememiz; preoperatif CsA grubunda EDGK daha iyi iken postoperatif de benzer şekilde devam etti, ancak gruplar arasında değerlendirdiğimizde postoperatif EDGK artışın daha anlamlı olarak immunsupresif alan grupta belirgin olduğunu saptadık.

Vakalarımızın 6 tanesi enfesiyöz keratit nedeniyle greft kaybı gelişti. Hasta takip süresine bağlı olarak, gelişmiş ülkelerde insidansı %0,02 ila %7,9 arasında değişmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde %9,2-11,9'a kadar daha yüksek bir insidansla izlenmektedir. YRPK'lı popülasyonumuza rağmen hastaların immunsupresif tedavi altında daha sık postoperatif takip ve bakımları nedeniyle bizim olguların %4 gibi düşük oranlarımız oldu (127).

Greft Kaybı Nedenleri

Yaş Ve Cinsiyet

Alıcı yaşı nakil reddi için önemli bir risk faktörü olduğunu görülmekte; 40 yaşın altındaki bireylerde, yaşlı hastalara kıyasla greft reddi ve başarısızlık riski iki kat daha fazla rapor edilmektedir (80,122,125). Özellikle pediatrik popülasyonda

önemli bir nakil başarısızlığı riski gösterilmiştir. 15 yaşından küçük çocuklarda greft hayatta kalma oranı, ilk kez yapılan greftler için 2 yılda yaklaşık %60-70 olarak bulunmuştur (125). Yetersiz takip ve çocuğun semptomları bildirememesi gibi immünolojik ve çeşitli immünolojik olmayan faktörler greft yetmezliğinden sorumludur. Ancak çalışmalarda 70 yaş ve üzeri hastalarda 60 yaş altı hastalara kıyasla daha yüksek oranda greft yetmezliği eğilimi bulunmuştur (37,125,128). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları ortalaması $56,96 \pm 15,91$ ile orta yaş ve üstü hasta grubundan oluşmuş olmakla birlikte CsA grubunda $38,11 \pm 10,48$ diğer gruplardan daha genç hastaları içermektedir. Bu hasta grubunda tedavi altında iken bile 1 hastada greft reddi gelişti ve 3 yıllık takiplerimizde % 34 greft kaybı izlenirken kaybın en önemli nedeni %62.5 oranında greft reddi nedeniyle meydana geldi. Daha yaşlı popülasyondan oluşan diğer iki grubumuzdan immunsupresif almayan grupta %76,6 greft kaybının %69,44 nedeni greft reddi idi. Diğer risk faktörleri de etkin olmakla birlikte genç hasta grubumuzda daha belirgin bir greft reddi atağı ve greft reddi nedeniyle kayıp izlemedik.

Erkekten kadına kornea naklinde greft reddi veya başarısızlığının daha sık olduğu bildirilmiştir (81,129). Bizim çalışmamızda donör kornea yaş ve cinsiyetleri ile red reaksiyonu ve greft kaybı riskini tek değişken olarak değerlendiremediğimiz, hastalarımızın tümü yüksek riskli grup olduğu için bu konudaki sonuçlarımız sağlıklı bilgi vermemektedir. Çünkü literatürde de bildirildiğinin tersine en yüksek başarı oranını erkekten kadına nakilde izledik (128,130).

Diğer risk faktörleri gözardı edildiğinde; donörün kadın olması durumunda istatistiksel anlamlı olmasa bile daha düşük başarılar elde ederken, en başarılı grubu donör erkek alıcı kadın olduğu % 52,3 ile en başarılı grup olarak izlerken; kadından kadına nakilde %30 ile en düşük başarı elde ettik. Ancak bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş serilerle tek faktörlü olarak değerlendirmeye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Yüksek riskli çalışma grubumuzda bu değerlendirmeyi yapmak hatalı olacaktır.

Donöre Ait Faktörlerin Greft Sağkalımında Etkisi

Donörlerimizin çoğunluğunu erkek donörler oluşturmakta, tümü ilk 6 saatte alınmakta ve yaş ortlamaları $48,09 \pm 10,91$ idi. Alınan donörlerin ortalama $4,47 \pm 1,05$ gün içinde nakli sağlandı. Endotel sayıları ortalama $2602,29 \pm 244,01$ idi. Greftlerin sadece 3 tanesi primer greft yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Tüm bu özellikleri değerlendirildiğinde yüksek kalitede donörler kullandığımız görülmektedir. Daha yüksek sağkalım oranları bulduğumuz CsA grubunda donörlerimiz de daha genç ($38,11 \pm 10,48$), endotel sayıları da daha yüksek ve nakil zamanları da daha erkendi. Ancak donör yaşı ile greft reddi ve primer greft kaybı arasında ilişki bulamadık. Donör alıcı gruplarına göre de sağkalım oranları ve sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Donör yaşı sürekli değişken olarak incelendiği çalışmalarda anlamlı bir donör yaşı etkisi görülmemekle birlikte, donör yaş aralığının daha genç ucundaki donörlerden gerçekleştirilen nakillerde biraz daha yüksek bir başarı oranı bildirilmiştir (81,128,129). Bu ilişki, genç donörlerin kornealarında biraz daha yüksek olan başlangıç endotel hücre yoğunluğuna göre ayarlama yapıldıktan sonra bile değişmemiştir (128). Yapılan çalışmalarda genç kornea tanımı sıklıkla 65 yaş altı kornealar için kullanılmış olduğu düşünülürse bizim donörlerimizin tümünü genç donör olarak kabul edebiliriz. Ayrıca YRPK gibi başarı oranı düşük olan nakil koşullarında, greft başarısızlığının donör faktörlerinden ziyade alıcı faktörlerine bağlı olma olasılığı daha yüksektir, bu da çalışmamızın donör faktörlerinin başarı oranı üzerindeki etkisini değerlendirme yeteneğini sınırlar. Düşük ve yüksek riskli endikasyonların hariç tutularak planlanacak çalışmalarda donör yaşının etkisini değerlendirmek daha makul olacaktır. Yine endotel yoğunluğumuzun mükemmel yakın oluşu sağlıklı değerlendirmemizi kısıtlamaktadır. Donör saklama koşulları ve saklama süresinin sağkalım başarısının etkilemediğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, uzun süre saklama ve geç nakillerde donördeki mevcut inflamatuvar sitokinlerin azalarak daha az red reaksiyonu izlenebileceği idda edilmiş olsa da red reaksiyonu alıcıya ait bir reaksiyon olduğundan fazla rağbet görmemiştir (128,129).

Kornea Neovaskülarizasyonu

İmmünolojik rejeksiyon, kornea nakli yetmezliğinin önde gelen nedenidir ve klinik çalışmalar, alıcı kornea vaskülarizasyonunu immün rejeksiyonu için klinik olarak tespit edilebilir temel risk faktörü olarak tanımlamıştır (115). Kornea neovaskülarizasyonu korneayı immün olarak aktif duruma getirmekte, sitokinli bir ortam sağlamak ve immün yanıtın hem afferent hem efferent yollarında aktif rol oynamaktadır (114,120). Vaskülarize korneada; vaskülarizasyonla lenfatik sistemden gelen lenfositler interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi pro-inflamatuvar sitokinleri salınımını artırır. IL-1 ve TNF- α 'nın ön kamara ile ilişkili immün sapma (ACAID) gibi immünomodülatör yolları inhibe eder; MHC'lerin ekspresyonunu ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve adezyon ve kemotaktik faktörlerin ekspresyonunu artırır (123,131). Ayrıca ön kamara ve aközün immün sesizliğinde kornea neovaskülarizasyonunda kaybolduğu görülmüştür. Böylece hem red riskini arttırmakta, hem de immün aracılı red reaksiyonu tedavisinde başarıyı düşürmektedir (131). ACGR raporu, alıcı kornea neovaskülarizasyonunun varlığının ve boyutunun, greftin hayatta kalma oranının azalmasıyla ilişkili olduğunu doğrulamaktadır (80). Farklı çalışmalarda neovaskülarizasyon olmadığında tam kat nakillerin 4 yılda hayatta kalması %83 iken, 1-, 2-, 3- ve 4 kadranlı neovaskülarizasyon için sırasıyla %73, %66, %63 ve %50 şeklinde oranlar bildirilmiştir (120,131). Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastaların preoperatif korneal neovaskülarizasyonu elimine etmemize, takiplerinde de mutlaka neovaskülarizasyon için ince iğne veya bevacizumab enjeksiyon tedavilerine devam etmemiz nedeniyle immün red ve sonrası grefon kaybı da daha düşük olmuştur. Sadece steroid alan YRPK grubunda yakaladığımız başarı oranlarımızı bununla açıklamamız mümkündür. Hayat boyu immünsüpresif kullanamayacağımıza göre grefon sağkalımı için neovaskülarizasyonla mücadele başarıımızda temel faktör olacaktır. Kornea neovaskülarizasyonu gruplar arasında belirgin farklılık olmamakla birlikte olguların %96,7'sinde mevcut iken %68'inde 3-4 kadranı içerecek şekilde ağır idi. Tüm olguların kornea neovaskülarizasyon için hem anti-VEGF ve ince iğne koterizasyonu, gevşek sütür takibi gibi önlem ve tedavilerle tedavi etmemiz nedeniyle greft sağkalım risk faktör analizimizde kornea neovaskülarizasyonu yaygınlığı ile ilişkisi saptanmamıştır. Preoperatif kornea vaskülarizasyonunun yanısıra takiplerde

postoperatif gevşek suturlerin neden olduğu yeni neovaskülarizasyonun da takip ve tedavisi greft sağkalımı için önem arz etmektedir. Sağkalım analizimizde neovaskülarizasyonun yaygınlığı ile sağkalım arasında ilişki saptamamız yine çok sayıda risk faktörümüz olmasından kaynaklanmaktadır.

Glokom

Diğer risk faktörlerini incelediğimizde %55,3 ile preoperatif glokom varlığı kornea neovaskülarizasyonundan daha önce geçirilmiş başarısız greftin dışında 2. en sık risk faktörü nedeni idi. Ancak tüm olgularda preoperatif göz içi basıncı medikal veya cerrahi yöntemle kontrol altında alınmış olması nedeniyle glokom nedeniyle greft kaybı oranını %4,7 gibi oldukça düşük oranlarda izledik. Gruplar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte %66,1 ile MMF grubunda diğer gruplardan daha yüksek oranda glokom varken glokoma bağlı greft kaybı %8,5 ile steroid grubunda idi. Yine primer greft yetmezliği de bu grupta izlendi. Sağkalım analizinde yine çoklu faktörlerimiz nedeniyle glokomun anlamlı bir etkisi izlenmedi. Glokom hastalarında daha yüksek oranda genel greft yetmezliği gösterilmiş olmasına rağmen, daha yüksek immun greft reddi riskine dair henüz net kanıt yoktur; bir çalışmada ilişkili olduğu öne sürülmüştür (123,132). Tek değişkenli analizde glokomun endotel reddi için bir risk faktörü olduğu ancak çok değişkenli analizde bu durumun söz konusu olmadığı bulunmuştur (133). Ayrıca önceki glokom filtrasyon cerrahisi ve antiglokomatöz kullanımının immun greft reddi için risk faktörleri olduğunu görülmüştür. En yüksek risk, hem filtreleme cerrahisi hem de glokom ilacı kullanımındaydı; 10 yıllık ret insidansı %35 iken, glokom tedavisi geçmiş olmayanlarda bu oran %14 olarak bildirilmiştir (119,134). Avustralya Kornea Greft Kaydı analizi, greft başarısızlıklarının %8,5'inin glokomlu gözlerde meydana geldiğini rapor etmiştir. Glokom tanısının kornea greft reddi ve ikincil greft yetmezliği için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (115). Kornea endotelinin artan GİB'den etkilendiği gösterilmiştir (133). Aldave ve ark. glokom hastalarında erken endotel yetersizliğinin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (135). PK'ye eşlik eden glokomun greft başarısızlığının önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Glokomun erken ret için en önemli risk faktörü olduğu da rapor edilmiştir (134). Yüksek GİB, erken greft başarısızlığından sorumlu tutulan başlıca

faktördür. Çalışmalar yüksek GİB'in greft yetmezliği riskini 1,45 ila 3,34 oranında artırdığını göstermiştir. Yüksek GİB'in endotel hücre kaybını arttırdığı gösterilmiştir (119). Aldave ve arkadaşları yaptıkları çalışmada glokomun medikal tedavisinin ret süresini kısalttığını gözlemlediler (135). Ancak tüm hastalarımızda glokom preoperatif kontrol altında iken nakil yapıldığı ve hastalar yakın takip edildiğinden glokom nedeniyle kayıplarımızın önüne geçilmiştir.

Tekrarlayan Transplantasyon

Çalışma grubumuzda ortalama greftleme sayısı $2,70 \pm 1,05$ idi. Greftleme sayısı MMF grubunda en yüksek oral steroid grubunda en düşük idi. MMF grubu en sık greft reddi nedeniyle transplantasyon yaptığımız grup idi. Önceki kornea grefti başarısızlığı, özellikle immun greft reddinin bir sonucuysa, sonraki greftin başarısızlığı için önemli bir risk faktörüdür. Önceki greft reddinin ardından salınan sitokinler, kornea greftinin daha etkili bir şekilde tanınmasına ve reddedilmesine zemin hazırlayabilir. Kornea cerrahisini takiben ortaya çıkan sempatik reaksiyonun, karşı gözdeki transplantasyonlar için veya önceki greftten gelen yabancı doku uyumluluk antijenlerinin farklı ekspresyonuna sahip allogreft kullanılması durumunda bile sonraki kornea greftleri için immun reaksiyon riski hayat boyu devam edecektir (136). Korneal neovaskülarizasyon ve periferik anterior sineşi dahil olmak üzere önceki ameliyatın kalıntıları, daha sonra greft yetmezliği olasılığını arttırdığı iyi bilinmektedir. Bunun yanı sıra immun greft reddi öyküsü olanlarda primer greft yetmezliği riskinin arttığı gösterilmiştir (137,138). CCTS, önceki kornea greftlerinin sayısının bir sonraki greft başarısızlığı için önemli bir risk faktörü olduğunu ve ret olasılığının her ekstra greft ile yaklaşık 1,2 kat arttığını gösterdi (81). Greft reddi daha erken geliştiği ve yeniden greftlerde ilk greftlere göre çok daha hızlı greft reddi geliştiği rapor edilmiştir (122). Aynı göze bir veya daha fazla kornea allogreftinin başarısızlığını takiben yeniden transplantasyonun, birincil kornea hastalığından bağımsız olarak yüksek greft kaybı riskiyle ilişkili olduğu günümüzde net olarak doğrulanmıştır. ACGR, düşük immünolojik risk durumu olan keratokonus için ilk ipsilateral penetran nakil için 4 yıllık ortalama sağkalım %95 iken sonraki greftlerle sağkalımın azaldığı; ikinci, %86; üçüncü, %71; dördüncü veya sonraki, %56 düştüğü rapor edilmiştir (115,139,140). UKTR verileri, keratokonus için

penetran nakillerde 5 yıllık sağkalım oranının %92 iken; ilk greft ile ikincinin %79'u karşılaştırıldığında; üçüncü nakillerde %54, dördüncü ve üzeri nakillerde ise %42 kadar düşmüştür (129,141). Benzer şekilde SCTR verileri, ilk nakillerde %6'ya kıyasla yeniden nakillerdeki başarısızlık oranlarının 2 yılda %17 olduğunu bildirdi. İlginçtir ki, ACGR karşı gözde önceden 2 veya daha fazla greftin bulunmasının başarısızlık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir(136,139,142–146). İnflamatuvar olayları ve sık tekrarlayan transplantasyonları takiben gelişebilen anterior sineşi de aynı şekilde ön kamaranın immün ayrıcalıkları durumunu bozabilir. Anterior sineşisinin üç veya dört kadranının varlığında greft reddi riskini artırttığı bildirilmiştir (142,146). Gözde üç veya dört kadran ön sineşi varsa, greft başarısızlık oranı iki katına çıktığı iddaa edilmiştir. Yine anterior sineşili gözlerde glokom sıklığı da yüksektir (139,146). Hem glokom hem de kornea endotelindeki sineşinin neden olduğu traksiyon, endotel hücre kaybına ve greft yetmezliğine yol açabilir. Özellikle greft sayısı ve greft büyüklüğü arttıkça anterior sineşi oranında artış ile birlikte greft sağkalımı da olumsuz etkilenecektir. Ancak bizim çalışmamızda anterior sineşi oranını dair bir inceleme yapmadık.

Greft Büyüklüğü

Hem greft büyüklüğü hem de alıcı yatak büyüklüğü greft sağkalımını oranını düşürdüğü bilinmektedir. Bizim çalışma grubumuzda gruplar arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte ortalama greft büyüklüğümüz 8 mm üzerinde idi. Greft risk faktörlerine dahil etmemize rağmen total sağkalım üzerine etkisini ayrıca değerlendirmedik. Greft büyüklüğü arttıkça hem limbusa yaklaşması nedeniyle immün red reaksiyon riskinin arttırmakda hemde açığa distorsiyon yaparak glokom riskini arttırmaktadır(115,135,144).

Doku Uygunluğu

Doku eşleşmesinin immün reaksiyonların oranı, greft yetmezliği veya reddin neden olduğu başarısızlık oranı üzerinde herhangi bir yararlı etkisini tespit edilememiştir. Bununla birlikte, yüksek riskli vakalarda HLA eşleşmesinin etkisi, HLA ekspresyonunu baskılayabilen çok fazla steroid kullanılması nedeniyle

maskelenmiş olabileceği düşünülmektedir (146). Diğer yandan, ABO uyumsuz vakalarda reddedilme veya diğer nedenlerden dolayı başarısızlık riskinde ölçülebilir bir artış olduğunu göstermiştir. ABO uyumlu ve ABO uyumsuz hastalarda tahmini başarısızlık oranı sırasıyla %31 ve %41 bildirilmiştir (147). Bu sonuçlar, MHC olmayan antijenlerin korneal allograft reddinde önemli unsurlar olabileceğini gösteren diğer çalışmaları desteklemektedir. Ancak YRPK larda, donörlerin ve alıcıların sınıf I doku uyumluluk antijenleri açısından eşleştirilmesinin, YRPK'da ret olasılığını azaltabileceğini bildirilmiştir. Henüz net bir sonuca ulaşılamamış olmakta birlikte birçok Avrupa ülkesinde ve Kanada'da kornea naklinde artık doku uyumuna bakılmaya başlanmıştır. Amerika ve Asya ülkeleri ve ülkemizde henüz böyle bir yönelim mevcut değildir (119,147). Bizim göz bankamızda da böyle bir uygulama henüz yoktur. Bu nedenle çalışmanın önemli bir kısıtlayıcı faktörü olarak kabul ettik. Gelecekte özellikle yüksek riskli hastalarda doku ve ABO uyumuna dikkat edilmesi greft sağkalımı üzerine olumlu etkileri olacağı tahmin edilmektedir.

Peroperatif Aynı Seans Cerrahi

Çalışma grubumuzda %19,1 ile en çok CsA grubunda triple prosedür yapılmıştı. Ancak aynı zamanda en düşük red reaksiyonu ve en iyi greft sağkalımını izlediğimiz bu grup idi. Postoperatif yeterli immunsupresif tedavi ile bu sonucu elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Çünkü diğer gruplarda sağkalım analizinde sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. CCTS, geçirilmiş intraoküler cerrahi ile greft sağkalımı arasındaki ilişkiyi göstermiştir (81). Greft yetmezliği için bilinen risk faktörleri arasında lensektomi, vitrektomi ve göz içi basıncını (GİB) düşürmeye yönelik herhangi bir prosedür yer almaktadır (144,146). Keratoplasti ile eş zamanlı vitrektominin immünolojik ret riskini artırdığı iddia edilmiştir. Ancak retina dekolmanı gibi acil durumlarda nadiren de olsa aynı seansta yapmak zorunda kalınılabiliyor. Nitekim bizim bir hastamız da aynı seansta yapılan vitrektomi ve keratoplasti sonrası 3. ayda primer greft yetmezliği ile sonuçlandı. Kornea grefti başarısızlığının önemli bir risk faktörü inflamasyonun varlığıdır. Ön segmentteki her ek cerrahi müdahale ek inflamatuvar reaksiyon nedeniyle allograft immun reaksiyon hızlandırabilir. Fasolo ve ark. Keratoplasti ile birlikte yapılan göz içi cerrahilerinin greft yetmezliği riskinin 2,8 kat arttığını bildirmişlerdir (142). Bununla birlikte,

Sugar ve ark. çok değişkenli analizlerinde vitrektomi ile kombine operasyondan sonra greft yetmezliği riskinde artış bulamadılar (122,128). Bizim olgularımızda aynı seansta sadece katarakt cerrahisi ve veya göz içi lens yerleştirilmesi işlemi yapıldı. Çalışmamız oldukça az sayıda kombine prosedür içerdüğinden ve gruplardaki sayılar benzer olduğundan kombine keratoplastinin greft yetmezliği için bir risk olup olmadığından emin olamadık.

Ameliyat sonrası katarakt cerrahisi veya lazer kapsülotomi gibi postoperatif girişimsel işlemlerin greft sağkalımı üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (122,142). Bu nedenle postoperatif cerrahi müdahaleleri kayda almadık. Çalışma grubumuzda acil, perfore olarak nakil yapmak zorunda kaldığımız hastamız olmadığı için başarı oranımız yüksek seyretti. Yine desantralize greftimizin olmaması başarıımızı arttıran faktörlerdendir.

Preoperatif Hazırlık

Çalışmamıza katılan tüm hastaların daha önce greft reddi ve herpes virüs enfeksiyonu, üveit, endotelit gibi inflamasyonları kontrol altına alınıp en az 6 ay boyunca gözler sakın seyredene kadar nakil planlanmamış olması, tüm alıcı yatakların önceden vaskülarizasyonu elimine etmek amaçlı tedavi edilmiş olması nakil sonrası başarıımızı arttırmaktadır. SJS, MMP ve Mooren ülseri gibi ciddi vakalarda herhangi bir cerrahi müdahale en az 1 yıl ertelenebilir. Atopik veya vernal keratokonjonktiviti olan hastalar topikal sistemik immunsupresifler ile tedaviden fayda görebilir (114,148).

Kornea naklinin başarısı için sağlıklı bir oküler yüzey şarttır. Gözyaşı filmi durumu optimize edilmelidir; kayganlaştırıcı jeller/merhemler ve suni gözyaşları oküler yüzeye fayda sağlayabilir. Bu amaçla kullandığımız suni göz yaşı preparatlar yanında topikal %0.1 CsA red reaksiyonunu önlemeden ziyade göz yaşı film tabakasını optimum sağlıklı hale getirdiğini düşünmekteyiz. Yine ameliyat öncesi blefarit ve meibomian bezi disfonksiyonun aktif tedavisi; entropiyon, ektropiyon ve trikiyazis/distikiyazis gibi kapak anormalliklerinin öncelikle düzeltilmiş olması cerrahi başarıda çok önemlidir. Gerekli olgularda uyguladığımız punktal oklüzyon ve tarsorafi de gözyaşı filmini iyileştirmek için önemli yardımcı önlemlerdir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %11,2 sinde limbal yetmezlik mevcuttu. Limbal yetmezlikli olgularda sağkalım süreleri anlamlı düzeyde daha düşük saptadık. Limbal kök hücre fonksiyonu bozuk olan olgularda limbal kök hücre naklinden sonra KP'nin yapılması önerilmektedir. Bizim olgularımızda 3 hastada kimyasal yanık nedeniyle ağır limbal yetmezlik mevcuttu. Bu hastalardan CsA grubunda olan 2'sine daha önce limbal allogreft transplantasyonu yapılmış idi. Ancak her 3 hastada da greft sağkalımı başarısız oldu.

Postoperatif Takip

Yüksek riskli keratoplastinin başarısı büyük ölçüde postoperatif bakıma bağlıdır. Postoperatif yönetimin temel amaçları reddin önlenmesi, erken tanısı ve uygun tedavisidir. Erken tanının konulabilmesi için red semptomları olan her hastanın eğitilmesi yararlı olacaktır. Sık takip ziyaretleri inflamasyonun erken belirtilerinin tanımlanmasına olanak sağlar. İmmüsupresif alan hastalarımız yan etkiler nedeniyle sık ziyaretler planlanması hastanın yakın takibine neden olarak greft sağkalımına ikincil bir yardım sağlamış olabilir.

Greft Reddini Önleme ve İmmüsupresif Tedavi

İmmünolojik olarak yüksek riskli alıcılarda greft reddini önlemek için lokal ve sistemik immüsupresif tedaviler sıklıkla gereklidir. Kortikosteroidler kornea nakli reddinin hem önlenmesinde hem de tedavisinde hâlâ ana seçenek olsa da; yüksek riskli hastalarda immün reaksiyonları modüle edebilen daha hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç vardır. İmmüsupresif tedavi şu anda immünolojik olarak yüksek riskli greft alıcılarında greft reddini önlemek için mevcut ana stratejidir. Ancak tekrarlayan, limbal yetmezlikli, inflame ve vaskülerize alıcı yataklarda yapılan kornea nakli, maksimum immüsupresif tedaviye rağmen yüksek oranlarda reddedilir. Yüksek riskli keratoplastilerde MMF ve CsA plaseboya göre greft reddini önlemede etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın MMF ve CsA'nın birbirine üstünlüğü ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalarda birbirine üstünlükleri gösterilememiştir (132,149).

Çalışmamızda; 3 yıllık başarı analizlerini incelediğimizde; CsA, MMF ve Oral Steroid gruplarında sırasıyla %66, %46,4, %23,4 greft saydamlığını sağladık.

CsA grubumuz daha genç hastalardan oluşmuş olması dışında gruplar benzer riskler taşımaktaydı. Oral steroidden daha etkin olmasına rağmen her iki immunsupresifin de etkin ve tolerabilitesi iyi olmasına karşın; CsA grubundaki olgularda greft sağkalımını anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Genel olarak, toksisite nedeniyle hastaların hiçbirinde ilaçların kesilmesi gerekmedi. Bu durum, benzer takip süresi olan diğer çalışmalarda bildirilen yüksek riskli greft sağkalım oranları ile benzerdir: Joseph ve ark. ortalama 34 aylık takip ile takrolimus ile %65'lik bir greft sağkalım oranı bildirmiştir (106). Reinhard ve ark. ve Birnbaum ve ark. MMF tedavisinde 3 yıllık greft sağkalım oranlarının sırasıyla %74 ve %83 olduğunu bildirmiştir (75,149). Ancak "yüksek riskli" greftin tanımının ve tedavi süresini de içeren immünsüpresyon protokollerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesi nedeniyle çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmanın zor olduğu unutulmamalıdır. YRPK'da Reinhard (149) ve arkadaşları ve Birnbaum(75) ve arkadaşları, prospektif çalışmalarında 6 ay boyunca, Joseph(106) ve arkadaşları ise ameliyat sonrası en az 18 ay boyunca immunsupresif tedavi uygulamışlardır. Her iki çalışmada da yüksek riskli penetran keratoplastide greft reddinin önlenmesinde CsA ve MMF'nin etkinliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. MMF'nin yüksek riskli keratoplastinin sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir. Birnbaum ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir değerlendirmede, sistemik CsA veya MMF ile tedavi edilen 417 yüksek riskli vakanın; 1 ve 3 yıl sonra sırasıyla %89 ve %72 reddedilmeyen sağkalım oranına sahip olan MMF grubuna kıyasla, CsA için bir yılda %75 ve 3 yılda %60 rapor etmişlerdir (104).

Çok yüksek riskli vakalarda, sistemik CsA kornea grefti reddini önlemede etkin olarak bildirilmiş ancak CsA'nın kornea greft reddini azaltmada yalnızca orta ve kısa vadeli bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur. CsA'nın kısa süreli 6 ila 12 ay boyunca sistemik uygulanmasının greft reddini uzun vadeli engellemeyeceği iddia edilmektedir (3,150). Araştırmacılar CsA kullanımı için en uygun tedavi süresi konusunda reddetme ataklarının şiddetine ve insidansına göre bireyselleştirilmesini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda oral steroidi 2 ay, her iki immunsupresif tedaviyi de 1 yıl devam ettik, bu süre içinde greft reddi gerçekleşen vakaların %92.30 u oral steroid grubunda idi. İlk 12 ayda MMF grubunda hiç, CsA grubunda ise yalnızca bir vakada greft reddi gerçekleşmiştir. Sistemik ilaç kullanımının tamamlanmasından

sonraki takiplerimizde 36 aylık sonuçlara baktığımızda CsA grubunda greft reddi görülme oranı %36.17, MMF grubunda %35.71 ve oral steroid grubunda %55.31 olarak izledik. Yani uzun dönemde CsA sağkalımı daha iyi görünse bile greft reddi atakları MMF grubu ile benzerdi. 2 kez greft red atağı geçirenlerin hepsi oral steroid grubunda idi. Oral steroid grubundakilerde red reaksiyonu daha ağır seyredip greft kaybı ile sonuçlanırken CsA grubunda orta ve hafif şiddette görülme oranı daha yüksek ve greft kaybı oranı daha düşüktü. Toplam 598 hasta sayısı olan geniş bir seride yüksek riskli penetran keratoplastide greft sağkalımını artırmada CsA ve MMF'nin etkinliğini karşılaştırdığı bir çalışmada; 304'ü CsA, 278'i MMF ve 16'sı kombine CsA ve MMF almıştır. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $57,5 \pm 4,02$ yıl ve ortalama takip süresi $24,3 \pm 12,7$ aydı. CsA grubunda 1 yıllık ortalama rejeksiyonsuz ve temiz greft sağkalım oranları sırasıyla %88,8 ve %88,6 idi. MMF hastalarında sırasıyla ortalama oranlar %88,6 ve %97,3 idi. Genel olarak, CsA grubundaki immün reaksiyonların %88'i ve MMF grubundaki %81,3'ü başarıyla tersine çevrildiği rapor edilmiştir (103,151,152). Başka bir çalışmada CsA ile 1 yıllık ortalama rejeksiyonsuz ve temiz greft sağkalım oranları sırasıyla $80,5 \pm 12,1$ ve $85,3 \pm 14,4$ idi. Bu çalışmalarda 3 yıllık ortalama rejeksiyonsuz ve temiz greft sağkalım oranları sırasıyla $67,6 \pm 16,4$ ve $54 \pm 26,8$ idi. Sistemik CsA hastalarında ret ataklarının %66,4'ü tıbbi tedaviyle başarıyla tersine çevrildi. Öte yandan kontrol deneklerinde reddedilmenin ortalama geri dönüş oranı %27,8 oldu. Rapor edilen çalışmaların kimisinde bizim çalışmamızdan daha yüksek başarı oranları bildirilmekle birlikte hasta popülasyonunun risk faktörlerinin analizi net olarak açıklanmamış ve sıklıkla retrospektif olarak bildirilmiştir. Bu nedenle bireyselleştirilmiş tedaviler daha doğru olacaktır. Ancak oral steroid grubuna göre MMF ve CsA grubunun yüksek başarı gösterdiği kesindir. Genel sonuçlar, hem sistemik CsA hem de MMF kullanımının, yüksek riskli keratoplastide 3 yıllık rejeksiyonsuz greft sağkalımını iyileştirdiğini göstermektedir. Sistemik ilaçların güvenlik profili kabul edilebilir düzeydeydi.

Greft Reddi Atağı ve Kaybı

Grefti başarısızlığı ile kornea grefti reddi arasındaki farkı vurgulamakta fayda var. Kısaca klinik kornea grefti başarısızlığı, greftin berraklığının geri dönüşümsüz

kaybıdır ve ret, kornea grefti başarısızlığının nedenlerinden biridir. Bununla birlikte, greftin berraklığının kaybı, enfeksiyon, cerrahi travma, glokom, yaşlanmanın yanı sıra tamamen immünolojik bir olay olan reddedilme gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Greft reddi ayrıca vakaların %30'undan fazlasını oluşturan greft başarısızlığının en yaygın nedenidir (3,150). Donör antijenlerine karşı immünolojik bir yanıtın olduğu kornea greft reddinin karakteristik özellikleri, greft ödemi, nakledilen greftin endotelinde keratik presipitatlar, ret çizgilerinin varlığıdır ve ön kamaradaki inflamatuvar hücrelerin varlığıdır (3,153).

Yüksek riskli alıcılar sadece daha yüksek greft yetmezliği oranı yaşamakla kalmaz, aynı zamanda "düşük riskli" greftlere kıyasla daha sık akut rejeksiyon atakları da gösterirler.

YRPK alıcılarında, greftlerin %30-%60'ında rejeksiyon atakları meydana gelir ve lokal veya sistemik immünsüpresif tedaviye rağmen %70'e kadarı 10 yıl içinde başarısızlıkla sonuçlanır (154,155).

Reddedilme riskini spesifik olarak artırabilen faktörler arasında alloimmün yanıtın artması ve/veya alıcının bağışıklık sisteminin kornea dokusuna ve korneadan türetilen antijenlere erişiminin artması yer alır (81,155). Bu faktörlerin red için bağımsız riskleri ne ölçüde temsil ettiği iyi bir şekilde belgelenmemiştir ve bazılarının immünolojik olmayan mekanizmalar yoluyla kornea naklinin hayatta kalması üzerinde olumsuz etkilere aracılık etmesi muhtemel görünmektedir. Ayrıca, red ve greft başarısızlığına ilişkin rapor edilen risk faktörlerinden bazıları birbiriyle bağlantılı olabilir veya birbirini tetikleyebilir (3,150,151).

Çalışma popülasyonumuzda greftlerin %42'sinde rejeksiyon atakları meydana geldi ve red olan greftlerin %20.6'sında ataklar geri döndürülebildi. Bu ret epizodu geri dönüş oranı literatürdeki diğer çalışmalara benzerdir. İlk 12 ayda greft reddi gerçekleşen vakaların %92.30'u oral steroid grubundadır. İlk 12 ayda MMF grubunda hiç, CsA grubunda ise yalnızca bir vakada greft reddi gerçekleşmiştir. Üç yıllık sonuçlara baktığımızda CsA grubunda greft reddi görülme oranı %36.17, MMF grubunda %35.71 ve oral steroid grubunda %55.31 olarak görülmüştür.

Geri dönüşümsüz allograft reddi, tüm kornea greft başarısızlıklarının %16-30'una neden olur(151). Prognoz, önceki greftlerin sayısıyla önemli ölçüde azalır ve üçüncü ve dördüncü yeniden greftlerin hayatta kalma oranları sırasıyla yalnızca %25 ve %0'dır (151,156,157).

İmmünojenik allograft reddinin yönetimi tipik olarak epitel reddi için topikal kortikosteroidleri ve endotel reddi için sistemik kortikosteroidleri içerir. Allograft reddi için risk faktörleri arasında vaskülarizasyon derecesi, ön segmentin preoperatif inflamasyonu, önceki oküler cerrahi girişimler, psödo-faki, anterior veya posterior sineşi, büyük greft boyutu, greft yakınında limbus varlığı, dikişlerin gevşemesi ve kornea vaskülarizasyonu yer alır. Çözünür antijenleri serbest bırakan herhangi bir faktör, hastaları immünolojik greft reddine yatkın hale getirebilir. Ret epizodları başarılı bir şekilde tersine çevrilse bile, uzun vadede greftin hayatta kalması üzerinde hala olumsuz bir etkisi vardır (157). Yüksek riskli kornea transplantasyonunda MMF'nin immünosüpresif etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalarda, MMF'nin greftleri ret reaksiyonlarından tamamen korumadığını, ancak MMF altındaki redlerin daha hafif olduğunu ve daha kolay geri döndürülebileceğini bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da MMF tedavisi altındayken hiç red gelişmezken 3 yıllık takipte 20 hastada greft reddi gelişti. Bunların 15 tanesi (% 75) greft kaybolma sonucunda. İmmünosüpresif tedavi altında iken MMF de hiç red izlenmezken, CsA grubunda 1 hastada hafif şiddetli red atağı izlendi. Tüm preoperatif, peroperatif, postoperatif önlem ve profilaksilere rağmen oral immünosüpresif tedavi almayan hastalarda ilk 12 ay greft reddi atağı %25.53 iken CsA da %2.12, MMF de %0 izledik ve red atağı ağır seyrederek greft kaybı ile sonuçlandı. İlk yıl immünosüpresif tedavi devam ederken izlediğimiz bu başarı maalesef 3 yıl sonunda düştü. Orta ve ağır red reaksiyonları oral steroid grubunda daha sık izlenirken; MMF ve CsA grubunda sırasıyla greft reddi sonrası kayıp oranı %26.78, %21,3 iken oral steroid alan grupta %53,2 şeklinde belirgin bir fark izlendi. Yine 3 yıllık takiplerimizde oral steroid grubunda red atak sayısı da daha yüksekti. Oral steroid grubundakilerde greft red sonrası kayıp görülme oranı CsA grubundakilerden ve MMF grubundakilerden daha yüksek izlenirken iki grup arasında red sonrası kayıp oranları arasında belirgin fark izlemedik. Ancak oral

steroidde ağır red görülmesi daha fazla iken CsA grubundakilerde hafif şiddette red görülme daha fazladır.

İmmüsupresif uzun süreli tedavinin red atak süresini, şiddetini, sayısını, red sonrası kayıp oranlarında belirgin azalmalara neden olduğunu izledik.

Viral Enfeksiyon Varlığı ve Nüksü

Çalışma grubumuzda 10 CMV endoteliti, 27 stromal herpetik keratit olmak üzere 37 viral keratitli hastamız vardı. Viral nüks 2 CMV, 16 Stromal Herpetik keratit olmak üzere 18 hastada gelişti ve 17 hasta (%94,4) greft kaybı ile sonuçlandı. CMV keratiti hastaların 7 tanesi MMF, 3 oral steroid, Stromal keratitli olguların ise 6'sı CsA, 13'ü MMF, 8'i oral steroid grubunda idi. Her grupta yeterli sayıda hastamız olmadığı için immüsupresif tedavinin viral nüks ve greft kaybı üzerine etkisini değerlendiremedik. Viral enfeksiyon tanılı hastaların profilaksi ve immüsupresif tedavi tamamlandıktan sonra %48,65'inde viral nüks gelişti. Olguların %12 sinde viral enfeksiyonun nüksü nedeniyle greft kaybı yaşandı.

CMV keratiti sıklıkla endotelit olarak izlendiği için endotelial keratoplastiler tercih edilmektedir. Penetran keratoplasti ile rapor edilmiş sonuçlar yok denecek kadar azdır. CMV endoteliti ile birlikte izlenen dirençli glokom ve anterior sineşi varlığı greft kaybı riskini arttırmaktadır (158,159).

Herpetik keratitli hastalarda penetran keratoplasti yüksek riskli bir prosedür olarak değerlendirilmelidir (160). Bu hastalarda greft başarısızlığının tek nedeni herpes nüksleri değildir. Bunu yanısıra glokom, sineşi varlığı, korneal neovaskülarizasyonlar nedeniyle artmış greft reddi diğer ana nedendir (161,162). Yüksek riskli keratoplastide sistemik immüsupresyonun koruyucu etkileri birçok yazar tarafından tanımlanmıştır. Ancak herpes nükslerinin sistemik immüsupresyon tarafından tetiklendiğinden iddaları da halen devam etmektedir. Bununla birlikte, MMF'nin anti-herpetik etkiler bile gösterebildiği bilindiğinden beri, MMF'nin bu özel özellikleri, herpetik göz hastalığı olan hastalarda sistemik immüsupresif tedavinin uygulanabilirliği üzerine çalışmaya yayınlanmaya başlamıştır (160,161). Çalışmamızda tedavisi sırasında grefti herpes nüksünden korumak için eş zamanlı olarak tüm hastalara antiviral tedavi verdik. Sistemik

asiklovirin herpes nüksetmesini önlemedeki yüksek etkinliği birçok çalışmada bildirilmiştir(154,157,160,162,163). MMF'nin asiklovirin anti-herpes virüs aktivitesini güçlü bir arttırıcı olduğu hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir. MMF, hücre içi guanozin havuzunu azaltarak lenfositlerin çoğalmasını engeller ve dolayısıyla DNA replikasyonuna müdahale eder. MMF ve asiklovirin sinerjistik etkisi, guanozin nükleozidlerinin viral DNA polimeraz üzerinde asiklovir için rakip substratlar olarak görev yapmasıyla açıklanmaktadır (76,151,158,161).

Herpetik keratitin, gözü immünolojik greft yetmezliğine yatkın hale getirdiği bilinmektedir. Herpetik keratit nedeniyle yapılan kornea transplantasyonlarında ret epizodlarını takip eden greft yetmezliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak profilaksi için oral antivirallerin kullanılması, herpes simpleksin tekrarlama oranını önemli ölçüde azaltmasına rağmen bu greftlerin immünolojik red nedeniyle başarısızlık riski daha yüksekliği devam etmektedir. Ancak sistemik asiklovir ve CsA veya MMF ile immün baskılama ile tedavi edilen herpes simpleks vakalarında, normal riskli keratoplasti ile benzer bir greft sağkalım oranı bildirilmiştir. Bizim sadece steroid alan grubumuza göre immün süpresif alan her iki grupta herpetik keratit nedeniyle nakil yaptığımız hastaların greft sağkalım oranlarını daha yüksek bulduk. Sonuçlarımız sistemik asiklovirin, uygulandığı sürece grefti herpetik hastalığın tüm nüksetmelerinden güvenilir bir şekilde koruduğunu göstermektedir. Aynı zamanda MMF, herpes nüksetmesini tetiklemez ve grefti ciddi allograft reddinden korur. Bu nedenle sistemik asiklovir ve MMF kombinasyonu, hem herpes nüksleri hem de allograft reddi açısından yüksek risk altında olan hastalar için önerilebilir. Ancak tedavi ve profilaksi süresi bitiminde nüskler nedeniyle greft kaybı riski tekrar artmaktadır.

Yüksek riskli kornea transplantasyonunda MMF'nin immünosüpresif etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. alışmalar MMF'nin greftleri red reaksiyonlarından tamamen korumadığını ancak MMF altındaki redlerin daha hafif olduğunu ve daha kolay geri döndürülebileceğini bildirmektedir. Bizim alışmamızda da benzer şekilde greft reddi sonuçları görüldü. Bizim MMF altında hastalarımızda gözlenen hiç greft reddi izlemedik. Çalışmamızda MMF altında iki greft reddi hafif düzeydeydi ve uygun tedaviyle greft kaybına yol açmadığını bildirmiştir.

Çalışmanın Kısıtlayıcı Faktörleri

Çalışmamızın birkaç kısıtlayıcı faktörü bulunmaktadır. En önemli kısıtlayıcı faktör retrospektif randomize bir çalışma olmasıdır. Bunun yanı sıra immunsupresif ilaç seçimi tarafsız olamayıp örneğin oral steroid grubundaki hastalarda daha az risk faktörü ve daha az greft sayısı olan hastalardan seçmemiz çalışmamızın yanlılığına neden olmaktadır. Yine genç hasta grubunda CsA, yaşlılarda MMF seçme yanlılığımız mevcuttur. Grupların, cinsiyet, donör cinsiyet eşleme, donör kalitesi, tek cerrah tarafından benzer cerrahi işlemler yapılması gibi demografi özellikleri arasında belirgin istatistiksel fark olmamasına rağmen greftleme sayısı, neovaskülerizasyon, yaş, risk faktörü sayısı hastaların tanısı gibi greft sağkalımını etkileyecek önemli parametreler arasında farklılıklar nedeniyle gruplarımızda homojen dağılım olmaması kısıtlayıcı faktörler arasında sıralanabilir. ABO ve HLA doku uygunluğu bakmamış olmamız diğer önemli bir kısıtlayıcı faktördür.

Sonuç olarak, az sayıda randomize kontrollü çalışma ve katılımcı nedeniyle, penetran keratoplasti için hangi immünosupresanın daha iyi olduğunu belirlemek için şu anda yeterli kanıt yoktur. İmmünosupresanların etkinliğini değerlendirmek için geniş, uygun şekilde randomize, plasebo kontrollü ve çift maskeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak uzun süreli ve yüksek olgulu bu incelemede, yüksek riskli keratoplasti uygulanan hastalarda 1 yıllık greft sağkalımını iyileştirmede hem CSA hem de MMF'nin klinik faydası olduğunu görüldü. Ancak 3 yıllık takiplerde en önemli greft kaybı nedeni olan greft reddini önlemede yetersiz kalmaktadır. Oral steroide göre greft sağkalımı üzerine yüksek başarılar gözlense de her iki ajan arasında belirgin bir başarı farkı ve yanetki ilaç bırakma tolerabilite farkı izlenmemiştir. İkisi arasındaki seçim, yan etkilerin göze alınması, hastanın yaşı, ilacın maliyet ve bulunabilirlik, eşlik eden hastalıkların varlığı ve doktorun klinik deneyimine göre belirlenebilir. Ancak ilaçların dozları ve kullanım süreleri ile ilgili bir inceleme yapmadığımız için kullanım süre ve dozajı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız yüksek riskli penetran keratoplasti sonrası sistemik oral steroid alan grup(n=47), oral steroide ek olarak CsA alan grup(n=47) ve oral steroide ek olarak MMF alan grup(n=56) olmak üzere 3 grupta yaşları 18'den büyük toplamda 150 olguda retrospektif verilerek karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir.
2. CsA grubunun donör yaş ortalaması $38,11 \pm 10,48$ iken alıcı yaş ortalaması $36,62 \pm 7,14$; MMF grubunun donör yaş ortalaması $53,07 \pm 6,1$ iken alıcı yaş ortalaması $62,70 \pm 7,57$; ve oral steroid grubunun donör yaş ortalaması $52,15 \pm 9,06$ iken alıcı yaş ortalaması $70,47 \pm 7,15$ 'tir. CsA alan gruptaki yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür.
3. Risk faktör sayılarına göre 2-3 tane risk faktörü olanlar ve 4-5 tane risk faktörü olanlar olmak üzere 2 grupta incelenmişlerdir. CsA grubunda 43 olgu(%91.5), MMF grubunda 55 olgu(%98.2), ve oral steroid grubundaki 22 olgu(%46.8) 4-5 tane risk faktörü olan hastadır. Risk faktörü olarak glokom, kornea neovaskülarizasyon düzeyi, lensin durumu(afak,psödo fakik,fakik), triple prosedür uygulanması, limbal yetmezliği olması ve greft büyüklüğü kabul edilmiştir. Verilere göre MMF ve CsA grubundaki hastalar oral steroid grubuna göre daha çok risk faktörüne sahiptir.
4. Olguların donör endotel sayılarına bakıldığında CsA grubundakilerin donör endotel sayıları ortalaması $2763,62 \pm 172,23$, MMF grubunun endotel sayısı ortalaması $2475,5 \pm 206,68$ ve oral steroid grubunun endotel sayısı ortalaması $2592,02 \pm 256,6$ olarak görülmüştür. Buna göre CsA grubunun donör endotel sayısı ortalaması MMF ve Oral Steroid grubundakilerden daha yüksektir.
5. Olguların %6,7'sinde (n=10) CMV endotelit, %3,3'ünde (n=5) geçirilmiş keratit, %7,3'ünde (n=11) geçirilmiş oküler cerrahi, %55,3'ünde (n=83) greft reddi, %2'sinde (n=3) kimyasal yanık, %18'inde (n=27) stromal herpetik keratit, %7,3'ünde (n=11) travma tanısı mevcuttur. MMF grubundakilerin tanısının CMV endotelit, greft reddi ve stromal herpetik keratit olma oranı; CsA ve Oral steroid grubundakilere göre daha yüksekken, geçirilmiş oküler cerrahi, kimyasal yanık ve travma olma oranı daha düşüktür.

6. Olguların preoperatif EDGK(En iyi düzeltilmiş görme keskinliği) ölçümleri değerlendirildiğinde CsA grubundakilerin preoperatif EDGK ortalaması logmar sistemine göre $1,74\pm0,52$, MMF grubundakilerin ortalaması $1,99\pm0,43$, oral steroid grubunun ortalaması ise $2,14\pm0,4$ olduğu görülmüştür. Postoperatif EDGK ortalaması ise CsA grubunda $1,12\pm0,76$, MMF grubunda $1,39\pm0,69$, oral steroid grubunda ise $1,85\pm0,49$ olarak görülmüştür. Buna göre CsA grubundakilerin ölçümleri, logmar sistemine göre oral steroid grubundakilerden daha düşüktür. ($p=0,002$; $p<0,01$). Postoperatif EDGK ölçümlerinde de oral steroid grubundakilerin ölçümleri, MMF ve CsA grubundakilerden daha düşüktür ($p=0,015$; $p=0,001$; $p<0,01$).

7. Oral steroid grubundakilerde hafif şiddette red görülme oranı diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur.

8. Graft red aylarına ve takip sürelerine bakıldığında oral steroid grubunun graft red ayı ve takip süreleri diğer 2 gruba göre daha düşük bulunmuştur.

9. Oral steroid grubundaki olguların graft reddi sonrası greftte kayıp yaşanma olasılığı CsA ve MMF grubuna göre daha fazla bulunmuştur.

10. Enfeksiyöz keratit ve glokom nedeniyle graft kaybı oranı 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

11. Toplam 150 ameliyatta; 68 graft başarılı olurken (%45,4), 82 graft (%54,6) başarısız olmuştur. Ortalama sağkalım süresi $26,655\pm0,824$ (%95 CI:25,040 – 28,271) aydır. En son başarısız graft 34. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %43,4 standart hatası %4,2'dir.

12. Glokom varlığına göre sağkalım oranları değerlendirildiğinde glokomu olanlarda %43 olmayanlarda %47 graft sağkalımı sağlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

13. Viral enfeksiyon nüksü görülen 18 olgudan yalnızca 1 tanesinde(%5,6) graft sağkalımı sağlanabilmiştir.

14. Kornea NV düzeylerine bakıldığında sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

15. Risk faktörü düzeylerine göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilmiş ve risk faktörü 4-5 olanların sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Risk faktör sayısı 2-3 olan 30 olgunun 25 tanesine yalnızca oral steroid tedavisi verilmiştir.

16. Donör-alıcı gruplarına göre(E-E, E-K, K-E, K-K) sağkalım oranları değerlendirildiğinde sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

17. Triple prosedür varlığına göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

18. Limbal yetmezliği olan 17 olgudan 4 tanesinde(%23.5) greft sağkalımı sağlanabilmiştir. Limbal yetmezlik bulunmayanlarda ise bu oran %48.1 olarak görülmüştür. Limbal yetmezliği bulunan olguların sağkalım süreleri de anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

19. CsA grubundaki 47 hastadan 31 tanesinde(%66), MMF grubundaki 56 hastadan 26 tanesinde(%46) ve oral steroid grubundaki 47 hastadan 11 tanesinde(%23.4) greft başarısı sağlanmıştır. Oral steroid grubunun sağkalım süreleri ve greft başarısının MMF ve CsA grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.

20. CsA grubundaki 47 hastadan 10 tanesinde(%21.27), MMF grubunda 56 hastadan 15 tanesinde (%26.78) ve oral steroid grubundaki 47 hastanın 25 tanesinde(%53.19) red nedeniyle greft kaybı gerçekleşmiştir. Oral steroid grubunun red oranları ve red nedeniyle greft kaybı oranları diğer 2 gruptan yüksektir.

21. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi olmamıştır.

22. Son yıllarda yüksek riskli penetran keratoplastilerde sistemik oral steroid tedavisine ek olarak immunomodülatör ilaçlar kullanılabilmektedir. Biz de çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak YRPK'de postoperatif sistemik CsA ve MMF kullanımının greft sağkalımını sağlamada etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu

tedavileri alan hastalarda düzenli olarak tam kan sayımı, kan basıncı ölçümü, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine ve elektrolit değerlerine bakılması yan etkilerin saptanması ve önlenmesi açısından önem arz etmektedir. MMF'nin geniş ve güvenli terapötik aralığı yan etki profilinin CsA'ya göre daha düşük olması sık kontrolleri azaltmaktadır. Bu nedenle ya  a büyük olan optimal uyumun sa lanamadı ı hastalarda tercih edilme olasılığı daha yüksektir. Çalışmamızdaki verilerde de CsA tedavisinin daha genç hasta grubuna verildiği görülmektedir.



7.KAYNAKÇA

1. Levin LA, Kaufman PL, editors. Adler's physiology of the eye: clinical application. 11th ed. Edinburgh ; New York: Saunders/Elsevier; 2011. 795 p.
2. Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. Lancet Lond Engl. 2012 May 5;379(9827):1749–61.
3. Di Zazzo A, Kheirikhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. Surv Ophthalmol. 2017;62(6):816–27.
4. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. 2011 Mar;37(3):588.
5. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Ophthalmology. Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). 2013;120:1778-85.
6. Feder RS, editor. External disease and cornea. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2022.
7. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. Prog Retin Eye Res. 2016 Sep;54:49–63.
8. Akova A, Yaycıoğlu R. Kornea Anatomisi. Aydın P, Akova YA (Eds) Temel Göz Hastalıkları, Ankara: Güneş Kitapevi 2011.S.205-206.
9. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: Current status. Surv Ophthalmol. 2014;59(6):599–614.
10. Robert L, Legeais JM, Robert AM, Renard G. Corneal collagens. Pathol Biol (Paris). 2001 May;49(4):353–63.
11. Cher I. Ocular surface concepts: development and citation. Ocul Surf. 2014 Jan;12(1):10–3.
12. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. Prog Retin Eye Res. 2015 Nov;49:1–16.
13. Waring GO. Posterior collagenous layer of the cornea. Ultrastructural classification of abnormal collagenous tissue posterior to Descemet's membrane in 30 cases. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1982 Jan;100(1):122–34.
14. Melles GRJ, Lander F, Rietveld FJR, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. Br J Ophthalmol. 1999 Mar 1;83(3):327–33.
15. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. Exp Eye Res. 2010 Apr 1;90(4):478–92.
16. Bozkurt B. Oküler Yüzey İmmünolojisi. Tamçelik N. (Ed). Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:11, Kornea. İstanbul: Epsilon Yayıncılık 2009.S.41-50.

17. Crawford AZ, Patel DV, McGhee CN. A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern. *Oman J Ophthalmol.* 2013;6(Suppl 1):S12–7.
18. Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annu Rev Vis Sci.* 2017 Sep 15;3:69–90.
19. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea.* 2006 Sep;25(8):987–90.
20. Yonca Aydın Akova, Oya Dönmez, editor. *Kanski Klinik Oftalmoloji.* 9th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2021. 276–282 p.
21. Anwar M. Dissection technique in lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 1972 Sep;56(9):711–3.
22. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol.* 1997 Mar;81(3):184–8.
23. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet’s membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Mar;28(3):398–403.
24. Slade SG. Applications for the femtosecond laser in corneal surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007 Jul;18(4):338–41.
25. Burcu, A., Özel Keratoplasti Yöntemleri. *Temel Göz Hastalıkları*, 2015. 3: p. 339-53.
26. Groeneveld-van Beek EA, Lie JT, van der Wees J, Bruinsma M, Melles GRJ. Standardized “no-touch” donor tissue preparation for DALK and DMEK: harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2013 Mar;91(2):145–50.
27. Lie JT, Birbal R, Ham L, van der Wees J, Melles GRJ. Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Sep;34(9):1578–83.
28. Price MO, Price FW. Descemet stripping with endothelial keratoplasty for treatment of iridocorneal endothelial syndrome. *Cornea.* 2007 May;26(4):493–7.
29. Duman F, Kosker M, Suri K, Reddy JC, Ma JF, Hammersmith KM, et al. Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients. *Am J Ophthalmol.* 2013 Sep;156(3):600-607.e2.
30. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 1998 Nov;17(6):618–26.
31. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999 Mar;127(3):340–1.

32. Price FW, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2005;21(4):339–45.
33. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2006 Sep;25(8):886–9.
34. Arenas E, Esquenazi S, Anwar M, Terry M. Lamellar corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2012 Nov;57(6):510–29.
35. Taylor DM, Stern AL. Reconstructive keratoplasty in the management of conditions leading to corneal destruction. *Ophthalmology*. 1980 Sep;87(9):892–904.
36. Killingsworth DW, Stern GA, Driebe WT, Knapp A, Dragon DM. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1993 Apr;100(4):534–41.
37. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group, Mannis MJ, Holland EJ, Gal RL, Dontchev M, Kollman C, et al. The effect of donor age on penetrating keratoplasty for endothelial disease: graft survival after 10 years in the Cornea Donor Study. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2419–27.
38. Eye Bank Association of America Medical Advisory Board. Medical Standards. Washington DC: Eye Bank Association of America; November 2008.
39. Andersen J, Ehlers N. The influence of donor age and post mortem time on corneal graft survival and thickness when employing banked donor material (A five-year follow-up). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988 Jun;66(3):313–7.
40. Kaufman HE, Beuerman RW, Steinemann TL, Thompson HW, Varnell ED. Optisol corneal storage medium. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1991 Jun;109(6):864–8.
41. Means TL, Geroski DH, L'Hernault N, Grossniklaus HE, Kim T, Edelhauser HF. The corneal epithelium after optisol-GS storage. *Cornea*. 1996 Nov;15(6):599–605.
42. John T. Corneal Endothelial Transplant (DSAEK, DMEK and DLEK). 1st ed. 2010. 335 p.
43. Rosenwasser, G. O. D., & Nicholson, W. J. In-situ excision. *Introduction to eye banking: a handbook and atlas*. (1st ed.), 2003: p. 57-63.
44. Benetz BA, Gal RL, Ruedy KJ, Rice C, Beck RW, Kalajian AD, et al. Specular microscopy ancillary study methods for donor endothelial cell density determination of Cornea Donor Study images. *Curr Eye Res*. 2006 Apr;31(4):319–27.
45. Young AL, Leung GYS, Cheng LL, Cheng ACK, Lam DSC. Modification of Flieringa ring fixation. *Eye Lond Engl*. 2005 May;19(5):608.
46. Baron BA, Penetrating keratoplasty In: *The Cornea* Eds. Kaufmann HE, Barron BA. Butterworth Heinemann, Boston; 1998. p. 805-846.
47. Vajpayee RB. Corneal transplantation. First edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 2002:3-128.

48. Abudou M, Wu T, Evans JR, Chen X. Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 27;2015(8):CD007603.
49. Cruz GKP, Ferreira Júnior MA, Azevedo IC de, Santos VEP, Flores VGT, Gonçalves E de AP. Clinical and surgical factors and intraoperative complications in patients who underwent penetrating keratoplasty. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019 Apr 29;27:e3141.
50. Price FW, Whitson WE, Ahad KA, Tavakkoli H. Suprachoroidal hemorrhage in penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg*. 1994 Aug;25(8):521–5.
51. Robert S. Feder, Gregg J. Berdy, editor. External Disease and Cornea. In: *Basic and Clinical Science Course 2022-2023*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2022. p. 482–511.
52. Mascia M. Complications of Corneal Surgery. In: Charlton JF, Weinstein GW *Ophthalmic Surgery Complications. Prevention and management*, 1st ed Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1995: 117-143.
53. Buxton, J.N. Buxton, D.F. Weatphalen, J.A. Indications and contrindications of penetrating keratoplasmy. In: Brightbill, F.S. ed. *Corneal Surgery*. Missouri: Mosby-Year book, inc. 1999: 77-88.
54. Brooks CC, Gupta PK. Diagnosis and management of corneal allograft rejection. In: Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Vol 2. 5th ed. Elsevier; 2022:1207–1214.
55. Mandal S, Maharana PK, Kaweri L, Asif MI, Nagpal R, Sharma N. Management and prevention of corneal graft rejection. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Sep;71(9):3149–59.
56. Magalhaes OA, Marinho DR, Kwitko S. Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation: a cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2013 Nov;97(11):1395–8.
57. Hashemian MN, Latifi G, Ghaffari R, Ghassemi H, Zarei-Ghanavati M, Mohammadi SF, et al. Topical Tacrolimus as Adjuvant Therapy to Corticosteroids in Acute Endothelial Graft Rejection After Penetrating Keratoplasty: A Randomized Controlled Trial. *Cornea*. 2018 Mar;37(3):307–12.
58. Marques RE, Leal I, Guerra PS, Barão RC, Quintas AM, Rodrigues W. Topical corticosteroids with topical cyclosporine A versus topical corticosteroids alone for immunological corneal graft rejection. *Eur J Ophthalmol*. 2022 May;32(3):1469–81.
59. Reinhard T, Mayweg S, Reis A, Sundmacher R. Topical FK506 as immunoprophylaxis after allogeneic penetrating normal-risk keratoplasty: a randomized clinical pilot study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2005 Feb;18(2):193–7.
60. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000 May;47(2–3):119–25.
61. Faramarzi A, Abbasi H, Feizi S, Hadi Y, Azari AA, Karimian F, et al. Topical 0.03% tacrolimus versus systemic mycophenolate mofetil as adjuncts to systemic

- corticosteroids for preventing graft rejection after repeat keratoplasty: one-year results of a randomized clinical trial. *Eye Lond Engl*. 2021 Oct;35(10):2879–88.
62. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Jun;24(6):472–95.
 63. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol*. 1986;31(3):159–69.
 64. Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant*. 2012;2012:230386.
 65. Ziaei M, Ziaei F, Manzouri B. Systemic cyclosporine and corneal transplantation. *Int Ophthalmol*. 2016 Feb;36(1):139–46.
 66. Lee JJ, Kim MK, Wee WR. Adverse effects of low-dose systemic cyclosporine therapy in high-risk penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2015 Jul;253(7):1111–9.
 67. Hill JC. The use of cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1989 May 15;107(5):506–10.
 68. Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short- versus long-term therapy. *Ophthalmology*. 1994 Jan;101(1):128–33.
 69. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):229–38.
 70. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):429–55.
 71. Carr SF, Papp E, Wu JC, Natsumeda Y. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J Biol Chem*. 1993 Dec 25;268(36):27286–90.
 72. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf*. 2001;24(9):645–63.
 73. Hantash B, Fiorentino D. Liver enzyme abnormalities in patients with atopic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2006 Jan;142(1):109–10.
 74. Nogueras F, Espinosa MD, Mansilla A, Torres JT, Cabrera MA, Martín-Vivaldi R. Mycophenolate mofetil-induced neutropenia in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Apr;37(3):1509–11.
 75. Birnbaum F, Mayweg S, Reis A, Böhringer D, Seitz B, Engelmann K, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) following penetrating high-risk keratoplasty: long-term results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eye Lond Engl*. 2009 Nov;23(11):2063–70.
 76. Mayer K, Reinhard T, Reis A, Voiculescu A, Sundmacher R. Synergistic antiherpetic effect of acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease: first results of a randomised pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2003 Dec;241(12):1051–4.

77. Qazi Y, Hamrah P. Corneal Allograft Rejection: Immunopathogenesis to Therapeutics. *J Clin Cell Immunol*. 2013 Nov 20;2013(Suppl 9):006.
78. Lam H, Dana MR. Corneal graft rejection. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(1):31–41.
79. Dana MR, Qian Y, Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. *Cornea*. 2000 Sep;19(5):625–43.
80. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994 Sep;101(9):1536–47.
81. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992; 110(10):1392–1403.
82. Hua J, Stevenson W, Dohlman T, Lee HS, Sadrai Z, Leskov I, et al. Dysfunctional Regulatory T cells in Dry Eye Disease Exacerbate Corneal Allograft Rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Mar 26;53(14):4127.
83. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):375–96.
84. Puangsricharern V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1476–85.
85. Coppini LP, Visniauskas B, Costa EF, Filho MN, Rodrigues EB, Chagas JR, et al. Corneal angiogenesis modulation by cysteine cathepsins: In vitro and in vivo studies. *Exp Eye Res*. 2015 May;134:39–46.
86. Gupta D, Illingworth C. Treatments for corneal neovascularization: a review. *Cornea*. 2011 Aug;30(8):927–38.
87. Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004 Aug;111(8):1534–8.
88. Zhang X, Shen L, Jin Y, Saban DR, Chauhan SK, Dana R. Depletion of passenger leukocytes from corneal grafts: an effective means of promoting transplant survival? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3137–44.
89. Borderie VM, Sandali O, Bullet J, Gaujoux T, Touzeau O, Laroche L. Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012 Feb;119(2):249–55.
90. Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):536–40.

91. Faraj LA, Hashmani K, Khatib T, Al-Aqaba M, Dua HS. The changing face of corneal graft rejection. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1049–50.
92. Keane MC, Galettis RA, Mills RAD, Coster DJ, Williams KA, for Contributors to the Australian Corneal Graft Registry. A comparison of endothelial and penetrating keratoplasty outcomes following failed penetrating keratoplasty: a registry study. *Br J Ophthalmol*. 2016 Nov;100(11):1569–75.
93. Yu T, Rajendran V, Griffith M, Forrester JV, Kuffová L. High-risk corneal allografts: A therapeutic challenge. *World J Transplant*. 2016 Mar 24;6(1):10–27.
94. Ababneh OH, AlOmari AF. Outcomes of Penetrating Keratoplasty With Imported Corneas Compared With Local Corneas. *Cornea*. 2016 Sep;35(9):1211–5.
95. Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(3):302–5.
96. Vassileva PI, Hergeldzhieva TG. Avastin use in high risk corneal transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2009 Dec;247(12):1701–6.
97. Fasciani R, Mosca L, Giannico MI, Ambrogio SA, Balestrazzi E. Subconjunctival and/or intrastromal bevacizumab injections as preconditioning therapy to promote corneal graft survival. *Int Ophthalmol*. 2015 Apr;35(2):221–7.
98. Dekaris I, Gabrić N, Drača N, Pauk-Gulić M, Miličić N. Three-year corneal graft survival rate in high-risk cases treated with subconjunctival and topical bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2015 Feb;253(2):287–94.
99. Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: long-term results. *Eye Lond Engl*. 1995;9 (Pt 4):422–8.
100. Inoue K, Kimura C, Amano S, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term outcome of systemic cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45(4):378–82.
101. Poon AC, Forbes JE, Dart JK, Subramaniam S, Bunce C, Madison P, et al. Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2001 Dec;85(12):1464–9.
102. Shimazaki J, Den S, Omoto M, Satake Y, Shimmura S, Tsubota K. Prospective, randomized study of the efficacy of systemic cyclosporine in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jul;152(1):33-39.e1.
103. Reinhard T, Mayweg S, Sokolovska Y, Seitz B, Mittelviefhaus H, Engelmann K, et al. Systemic mycophenolate mofetil avoids immune reactions in penetrating high-risk keratoplasty: preliminary results of an ongoing prospectively randomized multicentre study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2005 Jun;18(6):703–8.

104. Birnbaum F, Böhringer D, Sokolovska Y, Sundmacher R, Reinhard T. Immunosuppression with cyclosporine A and mycophenolate mofetil after penetrating high-risk keratoplasty: a retrospective study. *Transplantation*. 2005 Apr 27;79(8):964–8.
105. Svožílková P, Bysterská P, Masek K, Valenta Z, Zvárová J, Farghali H. Comparison of FK 506, mycophenolate mofetil, and aminoguanidine effects on delay of corneal allograft rejection in an experimental model of low-risk and high-risk keratoplasty. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2006;28(2):335–40.
106. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jan;91(1):51–5.
107. Yamazoe K, Yamazoe K, Yamaguchi T, Omoto M, Shimazaki J. Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine. *Cornea*. 2014 Nov;33(11):1157–63.
108. Birnbaum F, Reis A, Böhringer D, Sokolowska Y, Mayer K, Voiculescu A, et al. An open prospective pilot study on the use of rapamycin after penetrating high-risk keratoplasty. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):767–72.
109. Chatel MA, Larkin DFP. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk. *Am J Ophthalmol*. 2010 Aug;150(2):179–84.
110. Hattori T, Saban DR, Emami-Naeini P, Chauhan SK, Funaki T, Ueno H, et al. Donor-derived, tolerogenic dendritic cells suppress immune rejection in the indirect allosensitization-dominant setting of corneal transplantation. *J Leukoc Biol*. 2012 Apr;91(4):621–7.
111. Joffre O, Santolaria T, Calise D, Al Saati T, Hudrisier D, Romagnoli P, et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T lymphocytes. *Nat Med*. 2008 Jan;14(1):88–92.
112. Min WP, Gorczynski R, Huang XY, Kushida M, Kim P, Obataki M, et al. Dendritic cells genetically engineered to express Fas ligand induce donor-specific hyporesponsiveness and prolong allograft survival. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000 Jan 1;164(1):161–7.
113. Tahvildari M, Omoto M, Chen Y, Emami-Naeini P, Inomata T, Dohlman TH, et al. In Vivo Expansion of Regulatory T Cells by Low-Dose Interleukin-2 Treatment Increases Allograft Survival in Corneal Transplantation. *Transplantation*. 2016 Mar;100(3):525–32.
114. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Jun;79(3):251–5.
115. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation*. 2006 Mar 27;81(6):896–901.

116. Pleyer U, Dannowski H, Volk HD, Ritter T. Corneal allograft rejection: current understanding. I. Immunobiology and basic mechanisms. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2001;215(4):254–62.
117. Eye Bank Association of America. EBAA. Eye Banking Statistical Report . 7, 2011, Cilt 6. 133-137 .
118. Arentsen JJ. Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983;81:361–402.
119. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ, All Contributors. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation.* 2008 Dec 27;86(12):1720–4.
120. Bertelmann E, Jaroszewski J, Pleyer U. Corneal allograft rejection: current understanding. 2. Clinical implications. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2002;216(1):2–12.
121. Lass JH, Beck RW, Benetz BA, Dontchev M, Gal RL, Holland EJ, et al. Baseline factors related to endothelial cell loss following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2011 Sep;129(9):1149–54.
122. Sugar A, Tanner JP, Dontchev M, Tennant B, Schultze RL, Dunn SP, et al. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study. *Ophthalmology.* 2009 Jun;116(6):1023–8.
123. Yamagami S, Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Huq S, Dana MR. Early ocular chemokine gene expression and leukocyte infiltration after high-risk corneal transplantation. *Mol Vis.* 2005 Aug 29;11:632–40.
124. Patel HY, Brookes NH, Moffatt L, Sherwin T, Ormonde S, Clover GM, et al. The New Zealand National Eye Bank study 1991-2003: a review of the source and management of corneal tissue. *Cornea.* 2005 Jul;24(5):576–82.
125. Stulting RD, Summers KD, Cavanagh HD, Waring GO, Gammon JA. Penetrating keratoplasty in children. *Ophthalmology.* 1984 Oct;91(10):1222–30.
126. Tourkmani AK, Lyons C, Hossain PN, Konstantopoulos A, Anderson DF, Alio JL. 1 year posterior corneal changes after Bowman Layer Transplant for keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2022 May;32(3):1370–4.
127. Song A, Deshmukh R, Lin H, Ang M, Mehta JS, Chodosh J, et al. Post-keratoplasty Infectious Keratitis: Epidemiology, Risk Factors, Management, and Outcomes. *Front Med.* 2021;8:707242.
128. Sugar J, Montoya M, Dontchev M, Tanner JP, Beck R, Gal R, et al. Donor risk factors for graft failure in the cornea donor study. *Cornea.* 2009 Oct;28(9):981–5.
129. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group, Sugar A, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, et al. Factors associated with corneal graft survival in the cornea donor study. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Mar;133(3):246–54.

130. Armitage WJ, Jones MNA, Zambrano I, Carley F, Tole DM, NHSBT Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists OTAG Audit Study 12. The suitability of corneas stored by organ culture for penetrating keratoplasty and influence of donor and recipient factors on 5-year graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Feb 10;55(2):784–91.
131. Barker NH, Henderson TR, Ross CA, Coster DJ, Williams KA. Current Australian practice in the prevention and management of corneal allograft rejection. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000 Oct;28(5):357–60.
132. Reinhard T, Kallmann C, Cepin A, Godehardt E, Sundmacher R. The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1997 Sep;235(9):553–7.
133. Sihota R, Sharma N, Panda A, Aggarwal HC, Singh R. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998 Nov;26(4):305–9.
134. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1855–65.
135. Aldave AJ, Rudd JC, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The role of glaucoma therapy in the need for repeat penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2000 Nov;19(6):772–6.
136. Sibley D, Hopkinson CL, Tuft SJ, Kaye SB, Larkin DFP, National Health Service Blood and Transplant Ocular Tissue Advisory Group and contributing ophthalmologists (OTAG Study 26). Differential effects of primary disease and corneal vascularisation on corneal transplant rejection and survival. *Br J Ophthalmol*. 2020 May;104(5):729–34.
137. Tan DTH, Janardhanan P, Zhou H, Chan YH, Htoon HM, Ang LPK, et al. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology*. 2008 Jun;115(6):975-982.e1.
138. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1396–402.
139. Reinprayoon U, Srihatrai P, Satitpitakul V, Puangsrucharern V, Wungcharoen T, Kasetsuwan N. Survival Outcome and Prognostic Factors of Corneal Transplantation: A 15-Year Retrospective Cohort Study at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2021;15:4189–99.
140. Ono T, Ishiyama S, Hayashidera T, Mori Y, Nejima R, Miyata K, et al. Twelve-year follow-up of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Mar;61(2):131–6.
141. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. *Transplant Proc*. 1997;29(1–2):983.
142. Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Franch A, Birattari F, Carito G, et al. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-year follow-up from the corneal transplant epidemiological study. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1328–35.

143. Fasolo A, Frigo AC, Böhm E, Genisi C, Rama P, Spadea L, et al. The CORTES study: corneal transplant indications and graft survival in an Italian cohort of patients. *Cornea*. 2006 Jun;25(5):507–15.
144. Claesson M, Armitage WJ. Ten-year follow-up of graft survival and visual outcome after penetrating keratoplasty in Sweden. *Cornea*. 2009 Dec;28(10):1124–9.
145. Stewart RMK, Jones MNA, Batterbury M, Tole D, Larkin DFP, Kaye SB, et al. Effect of glaucoma on corneal graft survival according to indication for penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011 Feb;151(2):257-262.e1.
146. Borderie VM, Boëlle PY, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Predicted long-term outcome of corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2354–60.
147. Inoue K, Tsuru T. ABO antigen blood-group compatibility and allograft rejection in corneal transplantation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999 Oct;77(5):495–9.
148. Price MO, Price FW. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1785–90.
149. Reinhard T, Reis A, Böhringer D, Malinowski M, Voiculescu A, Heering P, et al. Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: 3 years' results of a randomized prospective clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2001 Jun;239(5):367–72.
150. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):437–43.
151. Zhang Y, Chen J, Zhou L. The randomized, double blindness, multi-center clinical trail for CsA on rejection following PRK. *Chin Ophthalmic Res*. 2009 May 1;27:407–11.
152. Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, Kutkuhn B, Godehardt E, Spelsberg H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 1999 Nov;83(11):1268–71.
153. Armitage WJ, Goodchild C, Griffin MD, Gunn DJ, Hjortdal J, Lohan P, et al. High-risk Corneal Transplantation: Recent Developments and Future Possibilities. *Transplantation*. 2019 Dec;103(12):2468–78.
154. Tabbara KF. Pharmacologic strategies in the prevention and treatment of corneal transplant rejection. *Int Ophthalmol*. 2008 Jun;28(3):223–32.
155. Yin J. Advances in corneal graft rejection. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 Jul 1;32(4):331–7.
156. Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005 Dec;140(6):1112–22.

157. Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns (2004). *Cornea*. 2006 Apr;25(3):286–90.
158. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):798–803.
159. Ang M, Sng CCA, Chee SP, Tan DTH, Mehta JS. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in Asian eyes. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):260-266.e2.
160. Tanaka TS, Hood CT, Kriegel MF, Niziol L, Soong HK. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty for corneal complications of herpes zoster ophthalmicus. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec;103(12):1710–5.
161. Yu K, Lian XF, Jiang XY, Zhou SY. Efficacy of Immunosuppressants in High Rejection Risk Keratoplasty: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Cornea*. 2021 Jun 1;40(6):800–7.
162. Maier AKB, Ozlügedik S, Rottler J, Heussen FMA, Klamann MKJ, Huber KK, et al. Efficacy of postoperative immunosuppression after keratoplasty in herpetic keratitis. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1398–405.
163. Foster CS, Barney NP. Systemic acyclovir and penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 1992;80(4):363–9.