



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PENETRAN KERATOPLASTİ (PK) VE DERİN ÖN LAMELLER
KERATOPLASTİ (DALK) İLE TEDAVİ EDİLEN STROMAL DİSTROFİ
OLGULARININ UZUN DÖNEM SONUÇLARININ İNCELENMESİ**

GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SELVA ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OSMAN ŞEVKİ ARSLAN

İSTANBUL – 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PENETRAN KERATOPLASTİ (PK) VE DERİN ÖN LAMELLER
KERATOPLASTİ (DALK) İLE TEDAVİ EDİLEN STROMAL DİSTROFİ
OLGULARININ UZUN DÖNEM SONUÇLARININ İNCELENMESİ**

GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SELVA ARSLAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OSMAN ŞEVKİ ARSLAN
İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimimde bilgi, beceri ve tecrübelerini bana aktaran, yetişmemde büyük emekleri olan, başta değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Osman Şevki ARSLAN'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Güzin İSKELELİ'ye, merhum Prof. Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof. Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e, Prof. Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof. Dr. Solmaz AKAR'a, Prof. Dr. Emel BAŞAR'a, Prof. Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDAMAR'a, Prof. Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Sema ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Prof. Dr. Erdoğan CİCİK'e, Doç. Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Doç. Dr. Didar UÇAR'a, Doç. Dr. Ceyhun ARICI'ya Doç. Dr. Cezmi Doğan'a, Dr. Öğr. Üy. Cansu YÜKSEL ELGİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HEPOKUR'a ve Öğr. Gör. Dr. Bilge BATU OTO'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumundan sonuçlanmasına her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, asistanlık eğitimim boyunca bana bilgisini ve tecrübesini aktaran, birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve onur duyduğum, akademik hayatta olduğu kadar sosyal yaşamımda da her zaman desteğini derinden hissettiren saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Osman Şevki ARSLAN'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Başta Uzm. Dr. Samira HAGVERDİYEVA, Uzm. Dr. Ozan BURGAZDERE, Uzm. Dr. Atilla ŞAHİN, Uzm. Dr. Burak MERGEN, Uzm. Dr. Ümit Yaşar GÜLESER, Uzm. Dr. Busenur GÖNEN, Uzm. Dr. Seda SERT, Uzm. Dr. Gülşah TEZCAN, Dr. Aygül TANRIVERDİYEVA, Dr. Zeynep ŞERİKOĞLU AKBAŞ, Dr. Tuna OZAN ve Dr. Güldeniz USTA olmak üzere birlikte çalışmanın mutluluk verdiği tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan, her yol ayrımında bana güvenen, hayatımın her anında arkamda olan başta en değerlim, annem Esra YILMAZ olmak üzere tüm aileme ve en çok da her zaman yanımda olan sevgili eşim Can ARSLAN'a çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Selva ARSLAN

İstanbul-Mayıs 2022

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	İ
ŞEKİLLER DİZİNİ	İİİ
TABLolar DİZİNİ	İV
ETİK KURUL ONAYI	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORNEA	3
2.1.1. Epitel Tabakası	4
2.1.2. Bowman Tabakası	5
2.1.3. Stroma	5
2.1.4. Descemet Membranı	6
2.1.5. Dua Tabakası	6
2.1.6. Endotel Tabakası	7
2.2. STROMAL DİSTROFİLER	9
2.2.1. Stromal Distrofilerin Tanımı ve Sınıflandırılması	9
2.2.2. Maküler Korneal Distrofi	10
2.2.3. Granüler Korneal Distrofi	13
2.2.4. Lattice Korneal Distrofi	16
2.2.5. Schnyder Korneal Distrofi	18
2.2.6. Fleck Korneal Distrofi	20
2.2.7. Konjenital Stromal Korneal Distrofi	21
2.2.8. Posterior Amorf Korneal Distrofi	21
2.3. STROMAL DİSTROFİLERİN TEDAVİSİ	22
2.3.1. Fototerapötik Keratektomi	22
2.3.2. Penetran Keratoplasti	24
2.3.3. Derin Ön Lameller Keratoplasti	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. HASTALAR	28
3.2. YÖNTEM	29
3.2.1. Cerrahi Teknik	29
3.2.2. Ameliyat Sonrası Yapılan Değerlendirmeler	31

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZGEÇMİŞ	60
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU	62



SİMGE VE KISALTMALAR

DM	: Descemet membranı
MCD	: Maküler kornea distrofisi (macular corneal dystrophy)
GCD	: Granüler kornea distrofisi (granular corneal dystrophy)
LCD	: Lattice kornea distrofisi (lattice corneal dystrophy)
PK	: Penetran keratoplasti
DALK	: Derin ön lameller keratoplasti (deep anterior lamellar keratoplasty)
ECM	: Hüce dışı matriks (extra-cellular matrix)
MMP	: Matriks metalloproteinazları
DL	: Dua tabakası (Dua's layer)
ACD	: Avellino kornea distrofisi (avellino corneal dystrophy)
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
IC3D	: Uluslararası Kornea Distrofileri Sınıflandırma Komitesi (International Committee for the Classification of Corneal Dystrophies)
KS	: Keratan sülfat
GAG	: Glikozaminoglikan
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms)
GCD1	: Granüler kornea distrofisi tip I
GCD2	: Granüler kornea distrofisi tip II
TEM	: Transmisyon elektron mikroskobu
TGFBI	: Transforme edici büyüme faktörü beta tarafından indüklenen (transforming growth factor beta induced)
LASIK	: Lazer destekli in situ keratomileusis
LASEK	: Lazer epitelyal keratomileusis
RK	: Radyal keratotomi
GSN	: Gelsolin
LCD1	: Lattice korneal distrofi tip I ve varyantları
LCD2	: Lattice korneal distrofi tip II
SCD	: Schnyder korneal distrofi (Schnyder corneal dystrophy)

FCD	: Fleck korneal distrofi (Fleck corneal dystrophy)
CSCD	: Konjenital stromal korneal distrofi (Congenital stromal corneal dystrophy)
PTK	: Fototerapötik keratektomi (Phototherapeutic keratectomy)
UV	: Ultraviyole
ArF	: Argon-florür
BCVA	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Best corrected visual acuity)
LK	: Lameller keratoplasti
ECD	: Endotel hücre yoğunluğu (Endothelial cell density)
FECD	: Fuchs endotelyal kornea distrofisi (Fuchs' endothelial corneal dystrophy)
PBK	: Psödofakik büllöz keratopati
FDA	: ABD gıda ve ilaç dairesi (Food and drug administration)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Kornea tabakaları	3
Şekil 2.	Korneanın Dua tabakası	7
Şekil 3.	Speküler mikroskopi altında endotel hücre tabakası görüntüsü	8
Şekil 4.	Maküler korneal distrofide opasitelerin görünümü	11
Şekil 5.	MCD tip I'li bir hastada korneanın ışık mikroskobu altında görünümü	12
Şekil 6.	Maküler korneal distrofi tip II	12
Şekil 7.	Granüler korneal distrofi tip 1'in klinik görüntüsü	14
Şekil 8.	Granüler korneal distrofi tip 2'nin klinik görüntüsü	15
Şekil 9.	GCD'de kornea stromasında karakteristik çubuk şekilli birikintiler. (TEM)	15
Şekil 10.	Lattice korneal distrofinin klinik görüntüsü	17
Şekil 11.	Schnyder kornea distrofinin klinik görüntüsü	19
Şekil 12.	Fleck korneal distrofinin klinik görüntüsü	20
Şekil 13.	Konjenital stromal korneal distrofinin klinik görüntüsü	21
Şekil 14.	Kapalı kornea tekniğinin aşamaları	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Kornea Distrofileri Sınıflandırma Komitesi (IC3D) tarafından tanımlanmış olan stromal distrofi sınıflandırması	10
Tablo 2. Demografik veriler	32
Tablo 3: BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin tüm gruplar arasında değerlendirilmesi	33
Tablo 4: L-PK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 5: L-DALK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 6: G-PK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 7: G-DALK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 8: M-PK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 9: M-DALK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 10: BCVA 1. yıl ve 10. yıl fark değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	35
Tablo 11: ECD değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	36
Tablo 12: Nüks ve komplikasyon oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması	37
Tablo 13: Gelişen komplikasyon türleri ve yüzdeleri	37

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 24.02.2021-35234



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.02-35234
Konu : Uzm.Öğr.Dr.Selva SAVAŞER'in etik
kurul kararı A-08

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 28.01.2021 tarih, E-86977808-604.01.03-18248 sayılı yazı

Anabilim Dalı'nız öğretim üyesi **Prof.Dr.Osman Şevki ARSLAN**'ın danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Selva SAVAŞER**'in yürütücülüğünde "Penetran Keratoplasti ve Derin Ön Lamellar Keratoplasti (DALK) Teknikleriyle Tedavi Edilen Stromal Distrofi Olgularının Uzun Dönem Takip Sonuçlarının İncelenmesi" başlıklı Uzmanlık Tezi (Retrospektif) hakkında ilgi yazınız ve ekleri 16 Şubat 2021 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK
Bölüm Başkanı

Ek:

- 1- 1 dosya elden teslim edilecektir.
- 2- NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BEZEHLE15 Pin Kodu: 35002

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-cerrahpasa-universitesi-etik?V=BEZEHLE15>

Adres: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Telefon: 0 (212) 414 30 00 Faks: (212) 632 00 25

e-Posta: ctfpersonel@istanbul.edu.tr Web: www.istanbul.edu.tr

Kep Adresi: istanbul@hs01.kep.tr

Bilgi için: Ömer SOYDANER

Unvanı: Memur

Tel No: 60130



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Amaç: PK ve DALK ile tedavi edilen stromal distrofi olgularının uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 72 hastanın 111 gözü dahil edilmiştir. Lattice korneal stromal distrofi 48 gözün 22'si PK, 26'sı DALK; granüler korneal stromal distrofi 27 gözün 15'i PK, 12'si DALK ve maküler korneal stromal distrofi 36 gözün 16'sı PK, 20'si DALK teknikleri ile ameliyat edilmiştir. Postoperatif komplikasyonlar, 1. yıl ve 10.yıl sonrası BCVA değerleri, endotel hücre yoğunluğu ve nüks gelişimi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her grupta 10.yıl BCVA değerlerinin 1. yıl BCVA değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p<0,05$) Ancak fark değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. ($p>0,05$) Gruplar arasında ECD değerleri bakımından anlamlı farklılık görülmektedir. ($p<0,05$) ECD değerleri DALK gruplarında PK gruplarına göre anlamlı derecede yüksektir. DALK grupları arasında ise en düşük ECD değeri de M-DALK grubunda bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$) PK ve DALK cerrahileri sonrasında nüks gelişme durumları arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir. ($p>0,05$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek nüks oranının %40,9 ile L-PK grubunda olduğu görülmektedir. G-PK, G-DALK, M-PK VE M-DALK gruplarında benzer nüks oranları bulunmuştur. ($p>0,05$) Bunun yanı sıra, gruplar ile komplikasyon oluşma sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki görülmemektedir. ($p>0,05$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek komplikasyon görülme oranının %37,5 ile M-PK grubunda olduğu görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen 111 gözün 33'ünde (%29,73) komplikasyon geliştiği görülmektedir. Gelişen komplikasyon türlerine bakıldığında, en sık gelişen komplikasyonun katarakt olduğu (%33,3), ikincinin ise glokom olduğu (%30,3) tespit edilmiştir.

Sonuç: Korneal stromal distrofi olgularında PK ve DALK cerrahileri sonrası uzun dönem takip değerlendirmesinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. DALK ameliyatı, uzun dönemde endotel yetmezliği ile greft reddi riskini en aza indirmekte, gözün yapısal bütünlüğünü korumaktadır. Bu nedenle, eşlik eden endotel tutulumu olmayan kornea stromal distrofi hastalarında DALK cerrahisi uygulanabilir bir cerrahi seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Lameller keratoplasti, penetran keratoplasti, speküler mikroskopi, stromal distrofi

ABSTRACT

Purpose: It was aimed to evaluate the long-term outcomes of stromal dystrophy cases treated with PK and DALK.

Materials and Methods: 111 eyes of 72 patients were included in the study. Among 48 eyes with Lattice corneal stromal dystrophy, 22 were operated with PK, 26 were operated with DALK; 15 of 27 eyes with granular corneal stromal dystrophy were operated with PK, 12 with DALK and 16 of 36 eyes with macular corneal stromal dystrophy were operated with PK and 20 with DALK techniques. Postoperative complications, first and tenth year BCVA values, endothelial cell density and recurrence were evaluated.

Results: The 10th year BCVA values in each group were significantly lower than the 1st year BCVA values. ($p<0.05$) However, there is no significant difference between the groups in terms of difference values. ($p>0.05$) There is a significant difference between the groups in terms of ECD values. ($p<0.05$) ECD values were significantly higher in DALK groups than in PK groups. Among the DALK groups, the lowest ECD value was also found in the M-DALK group, which is statistically significant. ($p<0.05$) There is no significant relationship between recurrence rates after PK and DALK surgeries. ($p>0.05$) Although not statistically significant, the highest recurrence rate was seen in the L-PK group with 40.9%. Similar recurrence rates were found in the G-PK, G-DALK, M-PK, and M DALK groups. ($p>0.05$) In addition, there is no significant relationship between the groups and the incidence of complications. ($p>0.05$) Although not statistically significant, the highest complication rate was seen in the M-PK group with 37.5%. Complications were observed in 33 (29.73%) of the 111 eyes included in the study. Considering the types of complications, it was found that the most common complication was cataract (33.3%), and the second one was glaucoma (30.3%).

Conclusion: Similar results were obtained in the long-term follow-up evaluation after PK and DALK surgeries in patients with corneal stromal dystrophies. DALK surgery minimizes the risk of graft failure and endothelial rejection, and preserves the structural integrity of the eye. Therefore, DALK surgery is a viable surgical option in patients with corneal stromal dystrophy without accompanying endothelial involvement.

Keywords: Lamellar keratoplasty, penetrating keratoplasty, specular microscopy, stromal dystrophy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kornea distrofisi terimi, kornea ile sınırlı, genetik olarak belirlenmiş kornea hastalıklarının bir grubunu ifade eder. Tipik olarak, kornea distrofisi tanımlaması altında yer alan durumlar; klinik şiddeti, belirti ve semptomlarında değişiklik gösteren bilateral kornea bozukluklarıdır. Kornea distrofilerinin çoğu sistemik belirtilere sahip değildir; şeffaf veya bulanık korneada değişken şekilli kornea opasiteleri ile ortaya çıkar ve görme keskinliğini farklı derecelerde etkiler. Tanılar klinik zeminde konulabilir ve bu, cerrahi olarak eksizye edilen kornea dokusu üzerinde yapılan çalışmalarla ve bazı durumlarda moleküler genetik analizlerle güçlendirilebilir. Cerrahi tedavi sonrası yönetim seçenekleri ve sonuçları, distrofinin türüne ve uygulanan cerrahi yöntemine göre değişiklik göstermektedir.[1,2]

Klinik olarak, kornea distrofileri, etkilediği kornea tabakasına göre sınıflandırılır ve anomalinin tek veya baskın olduğu anatomik konumuna göre üç gruba ayrılabilir. Bazı türleri öncelikle kornea epitelini ve onun bazal membranını veya Bowman tabakasını ve yüzeysel kornea stromasını (ön veya yüzeysel kornea distrofileri) etkiler. Diğer türler ise kornea stromasını (stromal kornea distrofileri) veya Descemet membranını (DM) ve kornea endotelini (arka kornea distrofileri) etkiler. Kornea distrofilerinin çoğu, bir miktar fenotip çeşitliliği ve değişken bir penetrasyon derecesi ile Mendel kalıtımıdır (otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif). Farklı tipteki kornea distrofilerinin başlangıç yaşı değişkendir ve altta yatan farklı patojenik defektleri yansıtır. Birkaç kornea distrofisi doğuştandır ve gelişimsel anomalileri temsil eder.[3]

Stromal kornea distrofileri grubuna; maküler kornea distrofisi (MCD), granüler kornea distrofisi (GCD), lattice kornea distrofisi (LCD) ve bunların alt sınıfları dahil edilmektedir.[4]

Stromal kornea distrofileri tüm kornea stromasını büyük ölçüde veya tamamen etkilediğinden, görme önemli ölçüde bozulabilir. Böyle bir durumda eğer donör doku bulma güçlüğü mevcut ise veya keratoplasti öncesi bir tedavi seçeneği olarak, yüzeysel korneanın ablasyonu pratik ve geçici bir önlem olabilmektedir. Ancak stromal distrofilerin asıl tedavisi penetran keratoplasti (PK) veya derin ön lameller keratoplasti (DALK) ile gerçekleştirilmektedir.[5]

Derin ön lameller keratoplastinin (DALK), endotel ve Descemet membranını (DM) etkilemeyen kornea hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.[6] Bu teknik, kornea stromasının hastalıklı ön tabakalarının çıkarılmasını içerir ve alıcının sağlıklı DM ve endotelini

korur. Penetran keratoplastiye (PK) göre en önemli avantajlardan biri endotelyal greft reddinin ortadan kaldırılmasıdır. Ayrıca, topikal steroidler daha erken kesilebildiğinden, DALK ameliyatından sonra ikincil enfeksiyon, gecikmiş yara iyileşmesi, katarakt gelişimi veya glokom riski daha azdır.[7]

DALK cerrahisinin PK'ye göre potansiyel avantajlarına rağmen, lameller greftli hastalarda elde edilen görme fonksiyonu ilgili bazı endişeler olmuştur. Ancak, son dönemde DALK, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve cerrahi başarıyı artırmaya yardımcı olan yeni cerrahi alet ve cihazların mevcudiyeti nedeniyle yeniden popülerlik kazanmıştır. Literatürde birçok çalışma, DALK cerrahisinin güvenilirliğini ve etkinliğini bildirmiş, ek olarak sonuçların PK ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir.[6,7]

Bu çalışmanın amacı; penetran keratoplasti (PK) ve derin ön lameller keratoplasti (DALK) ile tedavi edilen stromal distrofi olgularının uzun dönem sonuçlarının görme keskinliği, speküler hücre ölçümü, nüks ve komplikasyon gelişimi açısından değerlendirmektir.

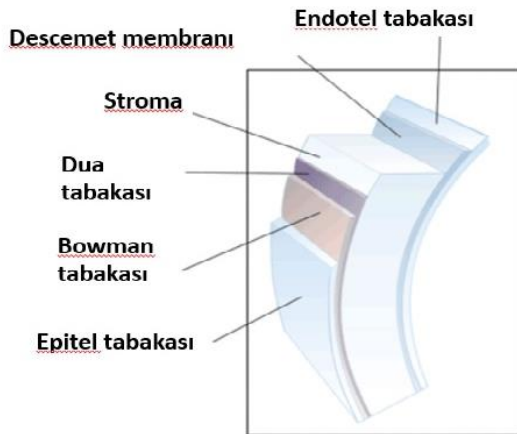
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

Kornea, yapısal bir bariyer görevi gören ve gözü enfeksiyonlara karşı koruyan saydam damarsız bir dokudur. Gözyaşı film tabakası ile birlikte göze mükemmel bir ön refraksiyon yüzeyi oluşturur. Kornea, gözün total kırma gücünün üçte ikisini sağlar.[8]

Kornea yatay olarak oval yapıdadır. Horizontal olarak 11–12 mm ve vertikal olarak 9–11 mm boyutlarındadır. Kornea yatay çapı (limbustan limbusa) 11.71 ± 0.42 mm'dir. Ortalama kornea çapı erkeklerde $11,77 \pm 0,37$ mm iken kadınlarda $11,64 \pm 0,47$ mm olarak tespit edilmiştir. Limbus, üst ve alt korneada en geniştir. Kornea dışbükey ve asferiktir. Ön kurvatür yaklaşık olarak 7.8 mm ve arka kurvatür ise yaklaşık olarak 6.5 mm'dir.[9] Kornea yaklaşık 40-44D refraktif güce sahiptir ve gözün toplam refraksiyon gücünün yaklaşık %70'ini oluşturur. Santralden periferie doğru gidildikçe korneanın kalınlığında kademeli bir artış görülmektedir.[10] Doku kalınlığındaki değişiklik, periferik stromadaki kollajen miktarı artışından kaynaklanmaktadır. Farklı değerlendirme yöntemleri ile normal gözlerde santral kornea kalınlığı 551μ ile 565μ arasında, periferik kornea kalınlığı ise 612μ ile 640μ arasında bulunmuştur.[11] Kornea kalınlığının yaşla birlikte azaldığı tespit edilmiştir.

Kornea, hücrel ve hücre dışı bileşenlerden oluşur. Hücrel bileşenler, epitel hücreleri, keratositleri ve endotel hücrelerini içerir. Hücre dışı bileşen, kollajen ve glikozaminoglikanları içerir. Epitel hücreleri epidermal ektodermden üretilmektedir. Keratosit ve endotel hücreleri ise nöral krestten türetilir.[12] Kornea tabakaları arasında epitel, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve endotel bulunur. Şekil 1'de korneanın tabakaları gösterilmiştir.



Şekil 1: Kornea tabakaları[13]

2.1.1. EPİTEL TABAKASI

Kornea epiteli oldukça düzgün bir şekilde sıralanmış 5-7 hücre katmanından oluşur ve yaklaşık 50 µ kalınlığındadır. Epitel düzgün bir yüzey sağlamak için tek tiptir ve keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşur. Epitel, yüzey ektoderminden 5 ila 6 gebelik haftaları arasında elde edilir. Epitel ve üstündeki gözyaşı filmi simbiyotik bir ilişkiye sahiptir. Kornea epiteliyle doğrudan temas halinde olan gözyaşı filminin müsin tabakası, konjonktival kadeh hücreleri tarafından üretilir. Kornea epitel hücrelerinin glikokaliksi ile yakından etkileşime girerek gözyaşı filminin her göz açıp kapayıncaya kadar hidrofilik yayılmasını sağlar.[14]

Kornea epiteli, sürekli bir hücre yenilenmesi sürecine tabidir. Kornea epitelinin en üst tabakasındaki hücreler, yüzeyden sürekli olarak dökülmektedir ve hücre proliferasyonu ile değiştirilmektedir. Kornea epitelinin proliferasyonu bazal hücrelerle sınırlıdır. Sadece bazal membranla temas halinde olan hücreler mitotik hücre bölünmesi yeteneğine sahipken, suprabazal katmanlara yer değiştiren hücreler post mitotik hale gelir ve bölünme yeteneklerini kaybederler.[15] Kornea epitel hücrelerinin involüsyon, apoptoz ve deskuamasyon aşamalarını içeren 7 ila 10 günlük bir ömrü vardır.[16] Lens epitel hücrelerinde olduğu gibi yüksek konsantrasyonlarda intrasitoplazmik enzim kristalinin varlığı, optik şeffaflığın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Epitel, üç hücre tipine sahip 5-6 katmanlı bir yapıdır: yüzeysel hücreler, kanat hücreleri ve bazal hücreler.[17]

Desmozomlar, epitel hücrelerini birbirine yapışık tutmak için tüm epitel hücrelerinin yan zarları boyunca bulunur. Bazal hücreler, hemidesmozomal sistem ile alttaki bazal membrana bağlanır. Sıkı bağlanma, epitelin alttaki katmanlardan ayrılmasını engeller. Bu bağlanmanın anormallliği kornea erozyonlarına ve iyileşmeyen epitel defektlerine neden olur.[18] Anchoring (sabitleyici) fibrillerin dağılımı, stromaya penetrasyon derinliği ve tip VII kollajenin (anchoring fibril kollajeni) histokimyasal lokalizasyon modeli insan kornealarında incelenmiştir. Bazal membrana paralel alınan kesitlerin elektron mikroyrafları, anchoring fibrillerin bazal laminaya girdiğini ve daha sonra lateral olarak yayıldığını göstermektedir. Bazal laminanın distalinde, anchoring fibriller, "anchor plakları" olarak adlandırılan yoğun hücre dışı matriksin parçalarına giriyor gibi görünmektedir. Sabitleyici fibrillerin stromaya ortalama penetrasyon derinliği 0.60 mikrondur.[19]

Merkezi ve periferik korneanın epiteli arasında farklılıklar vardır. Merkezi korneada, epitel 5-7 katmana sahiptir. Bazal hücreler sütunludur. Melanosit veya Langerhans hücresi yoktur. Keratan sülfatlı düz bir bazal hücre tabakası vardır ve lenfatikler yoktur. Periferik

korneada ise epitel 7-10 katmanlıdır. Bazal hücreler küboidaldır. Melanositler ve Langerhans hücreleri vardır. Bazal tabakanın dalgalı uzantıları vardır. Keratan sülfat ve lenfatik yoktur.[20]

2.1.2. BOWMAN TABAKASI

Bowman tabakası, kollajen ve proteoglikanların yoğunlaşmasıdır. 12 μ 'luk bir yapıdır ve Tip I-V kollajenin yanı sıra proteoglikanlardan oluşur. Kendini yenileyici özelliği yoktur. Bowman tabakası stromanın hemen önünde yer alır ve gerçek bir zar değildir. Stromanın en ön kısmının hücresiz yoğunlaşmasıdır. Bu pürüzsüz, dirençli tabaka korneanın şeklinin ve biyomekanik özelliklerinin korumasına büyük ölçüde katkıda bulunur. Yaralandığında, bu tabaka yenilenemez ve bir yara izine neden olabilir, korneanın biyomekanik yapısı zaafa uğrayabilir.[21]

Bazı çalışmalar, epitelin Bowman tabakasının oluşumuna katkıda bulunduğunu varsaymıştır.[22] Böylece, Bowman tabakasının, yaklaşık olarak 13. gebelik haftasından başlayarak, bazal laminadan ön stromaya uzanan bir “filament palisadından” geliştiği öne sürülmüştür.[23]

2.1.3. STROMA

Korneanın yapısal çerçevesinin büyük kısmını oluşturan kornea stroması, kalınlığının da yaklaşık %80-85'ini oluşturur. Embriyolojik olarak, ilkel endotelin oluşumundan sonra, gebeliğin 7. haftasında meydana gelen ikinci dalga nöral krest göçünün sonucu olarak oluşmaktadır. Stroma, stromal liflerin ve hücre dışı matrisin (ECM) düzenli organizasyonunun sonucu olarak şeffaftır. Kornea fibrillerindeki kollajen ağırlıklı olarak Tip I'dir. Tip VI kollajen ve Tip XII kollajen de stromada bulunur.[13]

Kornea stroması keratositler ve ECM'den oluşur. Stroma düzenli olarak sıralanmış keratositler ve yaklaşık 300 kollajen lamel içerir. Glikozaminoglikanlar ağırlıklı olarak keratan sülfattır. Daha az olarak dermatan sülfat ve kondroitin sülfat bulunmaktadır. Hyaluronan ise bebeklik döneminde görülür.[24]

Kollajen lifleri, fibriller adı verilen paralel demetler halinde düzenlenir. Bu fibriller katmanlar veya lameller halinde paketlenir. İnsan gözünün stroması, her biri bitişik lameldeki liflere göre dik açılarda düzenlenmiş 200-250 farklı lamel içerir. Stromadaki kollajen, lameller içinde yer alır. Bu yapılar, insanlarda 0,2 mm genişliğe ve 2 μ m kalınlığa kadar değişkenlik göstermektedir. İnsan korneasının merkezinde yaklaşık 200 lamel demeti vardır. Lamel yoğunluğu, ön lamellerde arka stromaya göre daha yüksektir. Bu ön lameller oldukça iç içedir ve çoğu Bowman tabakasına girmiş gibi görünmektedir.[25]

Keratositler, stromanın ana hücre tipidir. ECM ortamının korunmasında yer alırlar. Kollajen moleküllerini ve glikozaminoglikanları sentezlerken, aynı zamanda stromal homeostazın korunmasında önemli olan matriks metalloproteinazları (MMP'ler) oluştururlar. Keratositlerin çoğu ön stromada bulunur.[26]

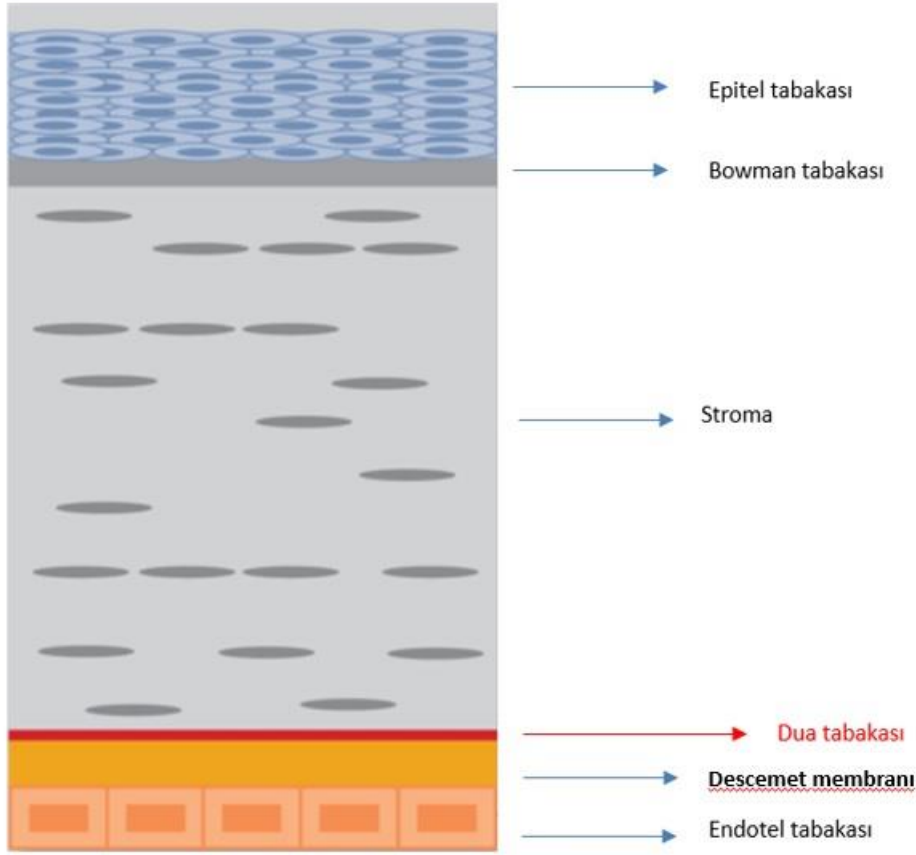
Optimum refraksiyon gücü ve korneanın minimum astigmatizması için yüksek bir refraksiyon indeksi ve simetrik kurvatür esastır. Stromanın en ön kısmının (100-120 μ) mimarisi, aşırı şişme gibi bir durum sonrasında bile stromal bölgenin morfolojisindeki değişiklikleri önler. Kornea hidrasyonunun arttığı durumlarda ön taraftaki düzgün kurvatür etkilenmez. Korneanın çapı neredeyse hiç değişmediği için, oluşan kabarıklık, Descemet membranında arka taraftaki büyük dalgalanmalarla dengelenir. Korneadaki şişme durumu, arka taraftan ön tarafa doğru kademeli bir azalma gösterir; bu, kollajen lamellerinin organizasyonu ve farklı proteoglikan türlerinin varlığı ile ilgili görünmektedir. Arka kısımda keratan sülfat gibi daha hidrofilik bir proteoglikan hâkim iken, ön kısımda çok daha az hidrofilik bir proteoglikan olan dermatan sülfat hakimdir. Stroma içinde elastik bir lif ağı da vardır. Stromal derinlik boyunca mevcut olan bu elastik lifler, en arkadaki keratosit tabakasının altında yoğunlaşmıştır.[27]

2.1.4. DESCOMET MEMBRANI

Descemet membranı (DM) yaklaşık 7 μ 'lık bir yapıdır. Tip IV kollajen ve laminden oluşur. Descemet zarının oluşumu intrauterin 8. haftada başlar. Endotel hücreleri sürekli olarak Descemet zarını salgılar. Doğumdan önce salgılanan ön 3 μ , belirgin bantlı bir görünüme sahiptir. Doğumdan sonra oluşan Descemet zarı bantsızdır ve amorf bir dokuya sahiptir. Descemet zarı yaşla birlikte 10 μ kalınlığa kadar çıkabilir. Descemet zarı elastiktir ve koptuğunda kıvrılır.[28]

2.1.5. DUA TABAKASI

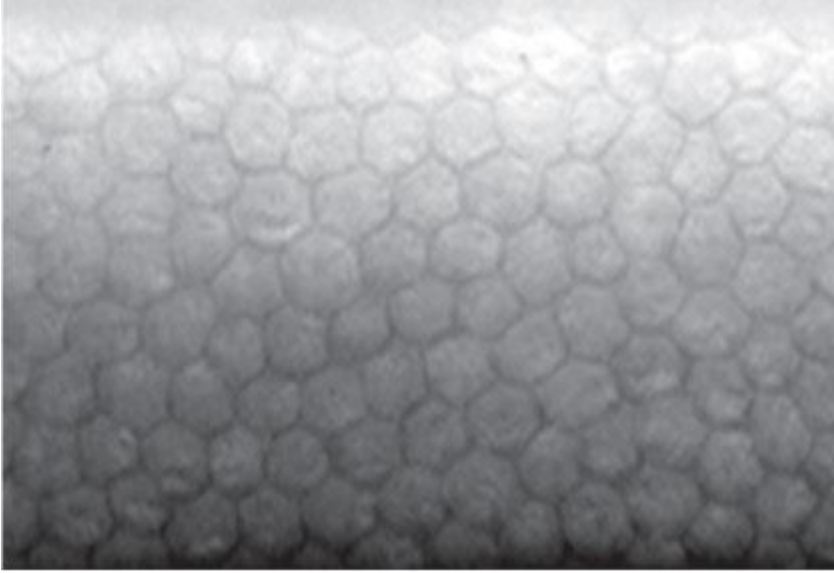
Literatürde DALK prosedürü sırasında varlığı tespit edilmiş olan yeni bir korneal tabakadan bahsedilmektedir. Pre-descemet veya arka stromal bölgede bulunan bu tabaka, Dua tabakası (DL) olarak adlandırılmıştır.[29] DL, kornea stroması gibi, temel olarak Tip I kollajenden oluşmaktadır. Bununla birlikte, tip IV ve tip VI kollajen, kornea stroması ile karşılaştırıldığında DL'de daha yoğun olarak bulunmaktadır. DL'de keratositler bulunmamaktadır. Şekil 2'de bu tabakanın konumu gösterilmektedir.



Şekil 2: Korneanın Dua tabakası[29]

2.1.6. ENDOTEL TABAKASI

Endotel, tek katmanlı, 5 μ kalınlığında bir yapıdır. Hücreler altıgendir ve metabolik olarak aktiftir. Bu yapı Şekil 3’de gösterilmiştir. Su içeriğini düzenleyen bir endotel pompası vardır. Endotel, arka taraftan bakıldığında petek benzeri bir mozaik gibi görünen tek tabakalı bir yapıdır. Erken embriyogenezde, arka yüzey, düzenli küboidal hücrelerden oluşan nöral krestten türetilmiş tek tabaka ile kaplanmıştır. Hücreler zamanla düzleşmeye devam eder ve yetişkinlik döneminde yaklaşık 4 μ kalınlığında stabilize olur. Lateral duvar, yüksek yoğunlukta $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompa bölgeleri içerir. En önemli iki iyon taşıma sistemi, membrana bağlı $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz ve hücre içi karbonik anhidraz yoludur. Bu yolların her ikisindeki aktivite, stromadan aköz hümöre net iyon akışını sağlar. Endotelin bazal yüzeyi, Descemet membranına yapışmayı destekleyen çok sayıda hemidesmozom içerir.[30]



Şekil 3: Speküler mikroskopi altında endotel hücre tabakası görüntüsü[31]

Düzleşmiş endotel hücre tabakasının hemen önünde, homojen, hücresiz bir tabaka olan Descemet zarı bulunur. Doğumda endotel tabakası yaklaşık 10 μ kalınlığındadır. Endotel hücre yoğunluğu yaşam boyunca değişmeye devam eder. Doğumda endotel hücre yoğunluğu ortalama 3500 hücre/mm²'dir. Yaşam boyu hücre yoğunluğu 3000-4000 hücre/mm²'den, yaklaşık 2600 hücre/mm²'ye düşmektedir. İnsan santral endotel hücre yoğunluğu, yetişkin yaşamı boyunca normal kornealarda yılda ortalama yaklaşık %0,6 oranında azalır. Endotel hücreleri yetişkinlerde yenilenmez.[32]

Kornea, vücuttaki en yoğun innerve edilen ve en hassas dokulardan biridir. Innervasyonu, trigeminal sinirin oftalmik dalının nazosilier alt dalından sağlanır. Kalın ve düz stromal sinir gövdeleri, stroma içinde laterale ve anteriora uzanır. Sinir lifleri Bowman tabakasını deler ve bazal epitel hücre tabakasının hemen altında yoğun bir sinir pleksusunu oluşturur. Kornea ayrıca otonom sempatik sinir lifleri içerir. Normal insan korneası damarsızdır. Aköz hümör, kornea için ana besin kaynağıdır. Oksijenizasyon, limbal kapiller pleksusun yanı sıra fasiyal ve oftalmik arterlerin uç dalları tarafından, aköz hümör ve gözyaşı yoluyla sağlanır.[33]

2.2. STROMAL DİSTROFİLER

2.2.1. STROMAL DİSTROFİLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Kornea distrofileri, bilateral, simetrik veya asimetrik opasitelerle karakterize kalıtsal bozukluklardır. Kornea opasiteleri, korneanın şeffaflığını veya refraksiyon gücünü etkileyen tortuların ilerleyici birikiminden kaynaklanır. Bunlar, daha önceden geçirilmiş bir inflamasyon veya travma ile ilişkili olmayan birincil kornea lezyonlarıdır. Başlangıç genellikle ergenlik dönemindedir ve yaşam boyunca yavaş bir seyirde ilerler. Bu tür bozukluklar görmeyi bozabilir veya bozmayabilir.[34]

Günümüzde, kornea distrofilerinin genetiği konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Keratoepitelin proteinini (β ig-h3) kodlayan β ig-h3 genindeki mutasyonlar, klasik stromal distrofilerin fenotipik çeşitliliğini açıklamaktadır. Distrofilerin kornea epitelinde mutasyona uğramış keratoepitelin proteinlerinin oluşumu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Bu proteinler Bowman tabakası ve stroma boyunca difüze olur ve burada birikintiler oluşturarak toplanırlar.[35,36]

Kornea stromal distrofileri; lattice korneal distrofi (LCD), granüler korneal distrofi (GCD) ve maküler korneal distrofi (MCD) olmak üzere 3 ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte “Avellino distrofisi” (ACD) olarak adlandırılan, granüler ve lattice distrofilerin karması olan bir tür de mevcuttur. Literatürde daha az sıklıkta rastlanılan, farklı türdeki korneal stromal distrofiler de tanımlanmıştır. Korneal stromal distrofilerin sınıflandırılması, kalıtım şekli ve distrofiye neden olan ilgili gen Tablo 1’de gösterilmiştir. Genotipik yaklaşım bu bozuklukların sınıflandırılmasına katkıda bulunsa da tanı genellikle kornea birikintilerinin klinik bulgularına ve histopatolojik özelliklerine dayanır.[37,38]

Stromal Distrofi	Kalıtım Şekli	İlgili Gen Lokusu	İlgili Gen
Maküler Korneal Distrofi	Otozomal Resesif	16q22	CHST6
Granüler Korneal Distrofi Tip 1	Otozomal Dominant	5q31	TGFBI
Granüler Korneal Distrofi Tip 2 (Avellino Korneal Distrofi) (Granüler + Lattice)	Otozomal Dominant	5q31	TGFBI
Lattice Korneal Distrofi Tip 1	Otozomal Dominant	5q31	TGFBI
Lattice Korneal Distrofi Tip 2	Otozomal Dominant	9q34	GSN
Fleck Distrofisi	Otozomal Dominant	2q35	PIP5K3
Schnyder Korneal Distrofi	Otozomal Dominant	1p34.1–p36	UBIAD1
Posterior Amorf Korneal Distrofi	Otozomal Dominant	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Konjenital Stromal Distrofi	Otozomal Dominant	12q13.2	DCN

Tablo 1: Uluslararası Kornea Distrofileri Sınıflandırma Komitesi (IC3D) tarafından tanımlanmış olan stromal distrofi sınıflandırması

2.2.2. MAKÜLER KORNEAL DİSTROFİ

MCD, OR geçişli, çok sayıda gri-beyaz santral yerleşimli perifere de uzanabilen arada saydam alan bırakmayan opasitelerle karakterizedir. İki taraflı simetrik bu distrofide başlangıçta ön stromada küçük, düzensiz, yuvarlak opasiteler mevcuttur. Kornea normalden daha incedir. 20-30 yaşlarında yüzey düzensizliği ve kornea opasifikasyonuna bağlı olarak görme keskinliği azalır.

Maküler Korneal Distrofi’de (MCD) görülen, puslu, bulut benzeri bölgeler genellikle ilk olarak ergenlik döneminde her iki korneanın stromasında ortaya çıkar. Ancak opasiteler erken bebeklik dönemi gibi erken bir çağda ya da 60’lı yaşlar gibi geç bir dönemde de görülebilmektedir. Tüm kornea stroması kademeli olarak bulutlu hale geldikçe, saydam olmayan bu alanlar zamanla birleşir ve genellikle 50’li yaşlardan önce ciddi görme bozukluğuna neden olurlar. (Şekil 4) Bilateral kornea opasiteleri, merkezi ve periferik kornea stromasının tüm kalınlığı boyunca kademeli olarak uzanır ve kornea stroması normalden daha incedir. MCD’li hastaların çoğunda serumda saptanabilir keratan sülfat yoktur (MCD tip I ve IA), ancak bazılarında serumda normal antijenik keratan sülfat seviyeleri vardır (MCD tip II). Bu immünofenotipler klinik olarak birbirlerinden ayırt edilemezler ve klinik olarak bir önemleri yoktur.[4,39,40]



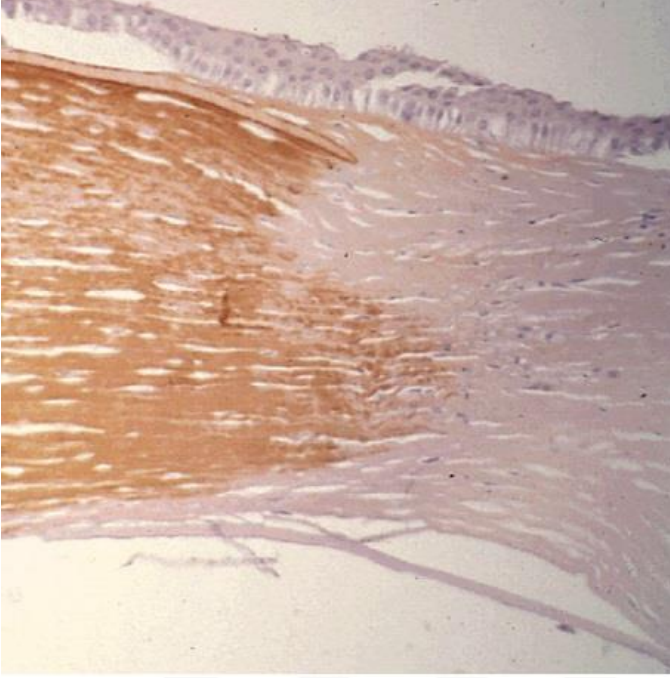
Şekil 4: Maküler korneal distrofide opasitelerin görünümü[1]

MCD tüm dünyada tanımlanmıştır, ancak çoğu popülasyonda nadir olarak görülmektedir. En çok Hindistan, Suudi Arabistan, İzlanda ve ABD'nin bazı bölgelerinde yaygındır. Bir dönem boyunca İzlanda'da penetran keratoplasti için en sık endikasyon MCD olmuştur.[41]

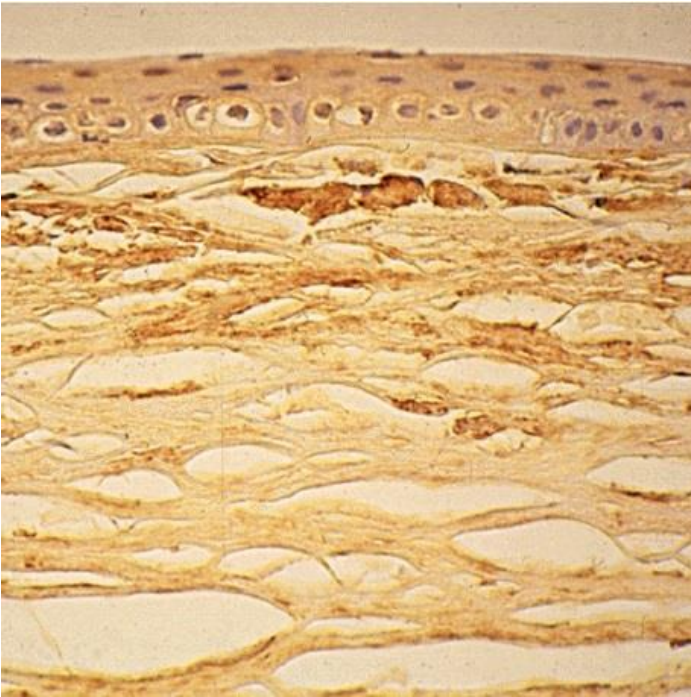
MCD'nin histopatolojisi karakteristiktir. Kornea distrofilerinin sınıflandırmasında geleneksel olarak bir stromal distrofi olarak yer almasına rağmen, MCD, kornea stromasına ek olarak Descemet membranını ve kornea endotelini de etkiler. Keratositlerde ve kornea endotelinde intrasitoplazmik birikintiler meydana gelir, ancak kornea epiteli korunur. Birikintiler, periyodik asit-Schiff, alcian blue, metakromatik gibi boyalarla pozitif boyanır. İntrasitoplazmik vakuoller, MCD'de keratositlerin belirgin bir iç yapı özelliğidir ve uygun doku fiksasyonu ile veziküller içinde hassas fibrilgranüler materyal ayırt edilebilir.[42]

MCD'de kollajen fibrillerinin çapı normaldir, ancak etkilenen korneadaki kollajen fibrillerinin interfibriller aralığı normal korneadakinden daha azdır. Kollajen fibrillerinin bu sıkı dizilimi, MCD'deki azalmış kornea kalınlığından sorumlu gibi görünmektedir. Histopatolojik olarak, MCD, keratositlerde ve kornea endotelinde glikozaminoglikanların (GAG'lar) hücre içi depolanması ile birlikte kornea stroması ve Descemet membranında benzer materyalin hücre dışı birikimi ile karakterizedir.[41]

MCD'nin üç immünofenotipi tanımlanmaktadır: MCD tip I'de (Şekil 5) serum veya korneada saptanabilir KS yoktur. MCD tip II'de (Şekil 6) ise serumda ve korneada normal miktarlarda KS vardır. Üçüncü immünofenotip olan MCD tip IA'da serumda saptanabilir antijenik keratan sülfat yoktur, ancak keratositlerde boyanabilir KS bulunmaktadır.[4,39]



Şekil 5: MCD tip I'li bir hastada korneanın ışık mikroskobu altında görünümü[1]



Şekil 6: Maküler korneal distrofi tip II[1]

CHST6 genindeki mutasyonlar, çoğu MCD vakasındaki etken faktördür, ancak tüm MCD vakaları, CHST6'nın kodlama bölgesindeki mutasyonlar, silinmeler veya eklenmeler ile açıklanamaz.[43–45] En sık görülen anormallikler, CHST6'da bir amino asidi değiştiren yanlış anlamlı veya anlamsız tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP). Farklı ülkelerden (İngiltere, Fransa, İzlanda, Hindistan, İtalya, Japonya, Suudi Arabistan, ABD ve Vietnam) MCD'li bireylerde 125'den fazla CHST6 mutasyonu tanımlanmıştır. Farklı immünofenotiplerin moleküler temeli henüz belirlenmemiştir. Buna ek olarak Suudi Arabistan'da MCD'nin moleküler genetik çalışması sonucunda MCD tip I, IA ve II'li ailelerde aynı CHST6 mutasyonlarının olduğu tespit edilmiştir.[46,47]

MCD'de, korneal greftleme ile görmede düzelme sağlanabilir, ancak hastalık grefte uzun yıllar sonra tekrarlayabilir. Durum tüm kornea stromasını, Descemet membranını ve kornea endotelini etkilediğinden, lameller keratoplasti patolojik dokunun tamamını uzaklaştırmakta yetersiz kalabilmektedir.[42]

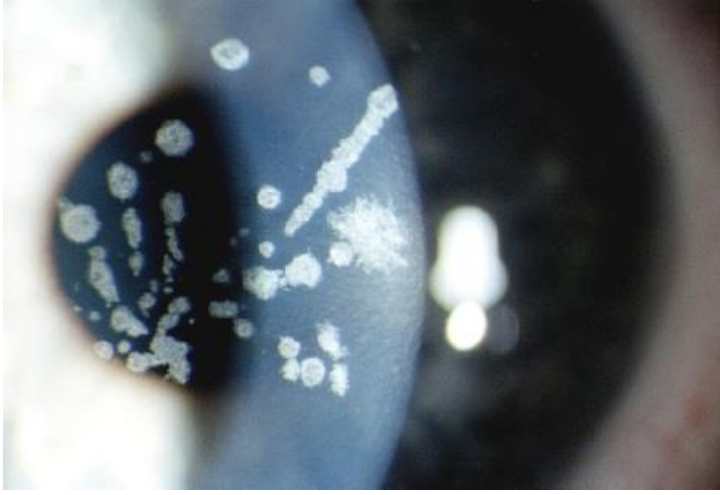
2.2.3. GRANÜLER KORNEAL DİSTROFİ

Granüler korneal distrofi (GCD), OD geçişli, simetrik lezyonlar içeren, erken yaşta ortaya çıkan bir distrofidir. Korneal değişiklikler genellikle puberteden sonra gelişir ancak görme keskinliği genellikle 4.-5. dekada kadar etkilenmemektedir. Bowman tabakasının altında, yüzeysel santral kornea stromasında ekmek kırıntılarına veya kar tanelerine benzeyen çok sayıda küçük beyaz düzensiz depozitlerin belirginleşmesi ile karakterizedir. Bu depozitler genellikle yaşamın ilk on yılında ortaya çıkar ve 3 yaşında belirgin hale gelebilirler. Opak noktalar genellikle çizgiler halinde sıralanırlar ve zamanla yavaş yavaş genişlerler, sayıları artar. GCD'nin görüldüğü çocuklarda dış kornea yüzeyi pürüzsüzdür, ancak yetişkinlerde genellikle düzensiz hale gelir. Bazı hastalarda sadece birkaç kornea granülü bulunurken, diğerlerinde çok sayıda granül bulunabilir ve kornea belirgin şekilde opak hale gelebilir. 20'li yaşların sonunda, santral ve yüzeysel korneada birçok opasite bulunur hale gelirken, derin stromada opasite nadiren bulunmaktadır. Kornea opasitelerinin klinik görünümündeki küçük farklılıklar, iki tip GCD'nin tanımlanmasına neden olmuştur: GCD tip I (GCD1) (Şekil 7) ve GCD tip II (GCD2) (Şekil 8). GCD2, GCD1'e kıyasla daha az kornea birikintileri gösterme eğilimindedir. Ayrıca GCD2'deki korneal birikintiler bazen GCD ve LCD kombinasyonuna benzerlik göstermektedir.[48]

GCD1, hayatın ilk on yılı içinde tekrarlayan erozyonlar ile karakterizedir. Yüzeyel santral yerleşimli ekmek kırıntısına ve kar tanesine benzeyen arada temiz alan bırakan beyaz opasiteler mevcuttur. Bu lezyonlar derine ve çevreye doğru yayılır ancak limbusa ulaşmamaktadır. Yaş ilerledikçe depositler gelişir, büyür, saydam alanlar bulanıklaşabilir ve bu durum görme keskinliğini bozabilmektedir. GCD2 ise, 4. ve 5. dekatta tekrarlayan epitelyal erozyonlarla ortaya çıkmaktadır. Yüzeyel, daha küçük, ekmek kırıntısını andıran opasiteler görülür. Bu tip, GCD1'e kıyasla daha hafif seyirlidir.



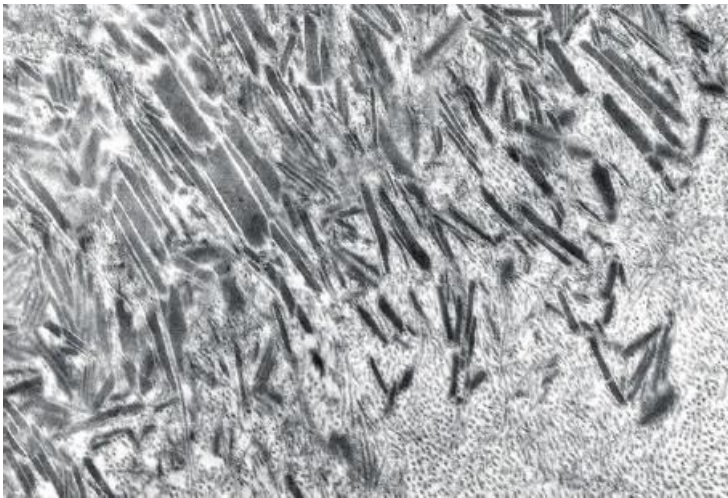
Şekil 7: Granüler korneal distrofi tip 1'in klinik görüntüsü[1]



Şekil 8: Granüler korneal distrofi tip 2'nin klinik görüntüsü[1]

GCD, Danimarka'da Møller tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. GCD1, Avrupa'da en yaygın olarak görülürken, GCD2 ise Japonya, Kore ve ABD'de daha yaygındır. GCD2'li bazı ailelerin soyları İtalya'nın Avellino bölgesine kadar izlenmiştir (bu nedenle Avellino kornea distrofisi de denilmektedir).[48]

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile incelemede GCD'de karakteristik olarak yoğun, ayrık, çubuk şekilli birikintiler görülmektedir (Şekil 9).[49–51] Kornea birikintilerinin kesit profilleri genellikle düzensiz şekillidir, ancak bazen çapı 100-500 nm olan altıgen şeklinde de olabilmektedir. Bu birikinti kümeleri özellikle yüzeyel kornea stromasında meydana gelir ve epitelial hücreler arası boşlukta veya dejenere olmuş bazal epitel hücreleri içinde bulunabilirler.



Şekil 9: GCD'de kornea stromasında karakteristik çubuk şekilli birikintiler. (TEM)[1]

GCD genellikle otozomal dominant bir kalıtım moduna sahiptir. Her iki ebeveyn de GCD'ye sahip olduğunda, çocukları Tranforme Edici Büyüme Faktörü Beta Tarafından İndüklenen (TGFB1) gen mutasyonu için homozigot olabilir. Dolayısıyla daha büyük kornea opasiteleri ve heterozigot vakalardan daha erken bir başlangıç yaşı ile alışılmadık derecede şiddetli bir kornea distrofisi geliştirebilir. TGFB1 geni için heterozigot ve homozigot kişilerin fenotipik olarak özdeş olduğu saptanmıştır. Klinik ve histopatolojik olarak farklı tiplerde TGFB1 mutasyonu tespit edilmiştir. GCD1, Arg555Trp mutasyonunun sonucu olarak oluşurken; GCD2'de ise TGFB1 geni üzerinde Arg124His mutasyonu görülmektedir.[52–56]

Yakın zamana kadar, GCD'yi tedavi etmek için geleneksel penetran keratoplasti önerilmiştir. Ancak, özellikle GCD2'de, postoperatif nüks donör dokuda ve hatta sütür hatları boyunca birkaç yıl içinde saptanabilmektedir.[37] Fototerapötik keratektomi, GCD için bir başlangıç tedavisi olarak savunulmaktadır, ancak tekrarlayan hastalık hala yaygın bir komplikasyondur.[57] Lazer destekli in situ keratomileusis (LASIK) miyopi tedavisinde popüler hale geldiğinden, GCD'nin tipik kornea opasiteleri ilk olarak GCD2'li kişilerde refraktif cerrahi takiben ortaya çıkmıştır.[58] GCD2 ayrıca lazer epitelyal keratomileusis (LASEK) ve radyal keratotomi (RK) ile alevlenebilmektedir. LASIK, LASEK ve diğer refraktif cerrahi teknikleri bu nedenle GCD2'li bireylerde kontrendikedir.[59,60]

2.2.4. LATTİCE KORNEAL DİSTROFİ

Lattice korneal distrofi (LCD), korneada iç içe geçerek dallanan filamentli opasiteler ağı oluşturmaları ile karakterize (Şekil 10) bir korneal distrofidir. Genetik olarak farklı iki türü tanımlanmıştır. Sistemik belirtileri olmayan LCD tip I ve varyantları (LCD1), TGFB1 genindeki spesifik mutasyonlar nedeniyle oluşurken; LCD tip II (LCD2) Gelsolin (GSN) genindeki bir mutasyondan kaynaklanır ve sistemik belirtilere sahiptir. LCD1 genellikle yaşamın ilk dekadının sonuna doğru her iki gözde de belirgin hale gelir, ancak bazen orta yaşta ve nadiren bebeklik döneminde başlar. Lineer şekilli opak alanlar özellikle santral kornea stroması içinde birikir, periferik kornea ise nispeten saydam kalır. LCD'de tekrarlayan kornea erozyonları, kornea opasitelerinden daha önce görülebilir ve hatta bu erozyonlar tanımlanmış stromal hastalığı olmayan kişilerde bile ortaya çıkabilir. Her iki kornea da genellikle simetrik olarak tutulur, ancak bazen bir kornea şeffaf kalır veya lineer opasitelerden ziyade ayrık opasiteler görülebilir.[61]



Şekil 10: Lattice korneal distrofinin klinik görüntüsü[1]

LCD2 sistemik amiloidozda (ailesel amiloid polinöropati tip IV, Fin veya Meretoja tipi; FAP tip IV; Meretoja sendromu) her iki kornea, LCD1'e kıyasla daha az sayıda ve daha radyal yerleşimli, rastgele dağılmış kısa, ince, camsi çizgiler içerir. Esas olarak periferik kornea etkilenir ve merkezi kornea neredeyse tümüyle korunur. Korneada, LCD1'e kıyasla daha az amorf birikinti vardır ve epitel erozyonları görülmemektedir. Klinik bulgular ilk olarak 20 yaşından sonra ortaya çıkar, ancak GSN genindeki ilgili mutasyon için homozigot olan kişilerde bu distrofi daha erken yaşlarda görülebilmektedir. Görme, genellikle 65 yaşından önce önemli ölçüde bozulmaz. LCD2, hem klinik hem de histopatolojik olarak LCD1 ile karıştırılabilir.[62] Kornea anormalliklerine ilerleyici bilateral kraniyal ve periferik nöropati, dizartri, amiloid birikintileri olan kuru ve aşırı derecede gevşek kaşıntılı bir cilt eşlik eder. Karakteristik "maske yüz" ifadesi, hareket bozukluğu olan çıkıntılı dudaklar, sarkık kulaklar ve blefaroşalazis de yaygın belirtilerdendir.

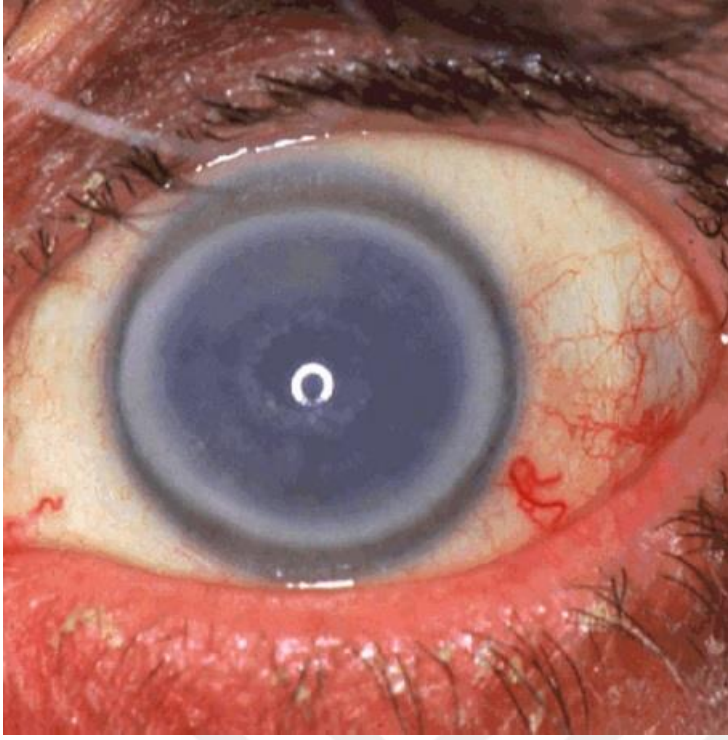
LCD1, batı dünyasında görülen en yaygın kornea distrofilerinden biridir, vakalar Bulgaristan, İspanya ve Çin de dahil olmak üzere dünya çapında tanımlanmıştır. LCD2, hastalığın ilk keşfedildiği ve en kapsamlı şekilde çalışıldığı Finlandiya'da en yaygın olan distrofidir.[63]

LCD1’de amiloid birikintileri, kornea stroması boyunca meydana gelir ve kafes şeklindeki çizgiler ve diğer opasiteler ile birleşir.[64] Amiloid materyal, esas olarak TGFBİp’nin N-terminal dizisine karşı antikorlarla reaksiyona girmektedir.[65] LCD2’deki amiloid, mutasyona uğramış 71 amino asit uzunluğunda bir GSN fragmanından oluşur. Bu amiloid materyal, kornea stromasında ve epitel ile Bowman tabakası arasında birikir. LCD2’de amiloid birikintileri; kornea ile birlikte skleral, koroidal ve adneksiyal kan damarlarında ve ayrıca lakrimal bezde ve siliyer sinirlerin perinöryumunda da görülmektedir. Amiloid birikimi ayrıca kalp, böbrek, cilt, sinirler, arter duvarları ve diğer dokularda da bulunabilmektedir.[66,67]

LCD1’de 40’lı yaşların sonrasında kornea nakli gerekli olabilmektedir. PK’nin sonucu mükemmeldir, ancak amiloid materyal 2-14 yıl sonra transplante edilmiş donör dokusunda yeniden birikebilir. LCD2’deki kornea lezyonları nadiren keratoplasti gerektirir, ancak uygulandığı taktirde postoperatif dönemde kalıcı nörotrofik epitelyal defekt gelişebilir. LCD1 yavaş ilerler ve genellikle ciddi rahatsızlık ve görme bozukluğu 60 yaşından önce ortaya çıkar. Tekrarlayan epitel erozyonları, özellikle yaşamın ilk on yılından itibaren yaygındır.[68]

2.2.5. SCHNYDER KORNEAL DİSTROFİ

Schnyder korneal distrofi (SCD) genellikle yaşamın erken dönemlerinde kornea bulanıklığı veya kornea stroması içindeki kristaller ile ortaya çıkmaktadır. Zamanla, başlangıçta saydam olan kornea stroması, küçük beyaz opasiteler ve yaygın bir bulanıklık (Şekil 11) ile kaplanmaktadır. SCD’de tipik olarak, Bowman tabakasında ve santral korneanın ön stromasında sayısız ince iğne şekilli kristallerden oluşan halka şeklinde sarı-beyaz bir opaklık oluşmaktadır ve kristaller genellikle korneanın ön üçte birinde yer alırlar. Kalan stroma başlangıçta patolojik değildir, ancak zamanla küçük beyaz opasiteler ve yaygın bir bulanıklık kazanabilir. SCD’de kornea epiteli ve endotelinin yanı sıra Descemet membranı korunur. SCD genellikle iki taraflıdır, ancak bir göz diğerinden önce etkilenebilir. Vakaların çoğunda sistemik bir tutulum yoktur, ancak hiperkolesterolemi yaygındır (etkilenen hastaların yaklaşık %40’ı) ve arkus senilis, ksantelazma gibi ilişkili belirtiler de olabilmektedir.[69,70]



Şekil 11: Schnyder kornea distrofinin klinik görüntüsü[71]

SCD'nin histolojik incelemesinde, kolesterol kristallerinin keratositler içinde ve hücre dışında biriktiği görülmektedir. Lipid birikimi ayrıca Bowman tabakasında, yüzeysel kornea lamelleri arasında bulunur ve stroma içinde kollajen fibrillerinin ortasında dağılır. Kornea içindeki lipid birikintileri ağırlıklı olarak fosfolipidler ve kolesteroldür. Baskın fosfolipid sfingomyelindir.[72,73]

SCD'li hastalarda sık görülen hiperlipidemi bulgusu sistemik bir lipid metabolizması bozukluğunun varlığını düşündürmektedir. Ancak, bir çalışmada SCD'li bir hastada konjonktiva veya deriden alınan fibroblastlarda lipid birikimine dair kanıt bulunamamıştır.[74]

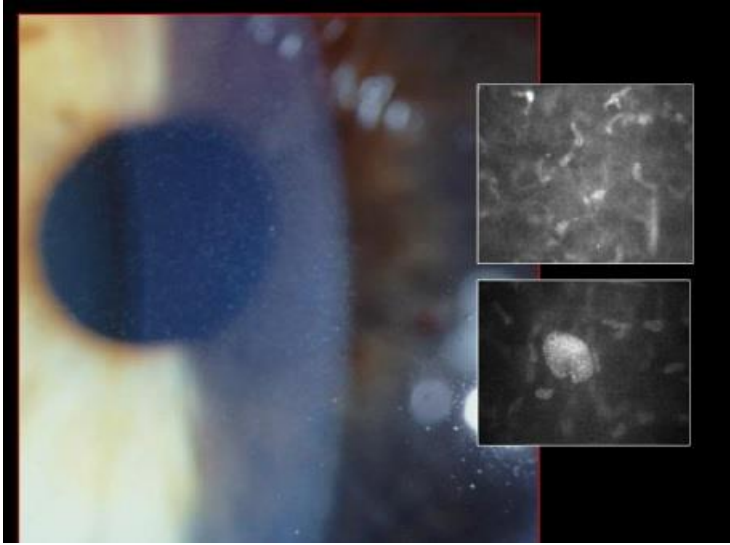
SCD'ye UBIAD1 genindeki sayısız mutasyondan biri neden olmaktadır. SCD'de görme keskinliği genellikle iyidir ve genel olarak çocukluktan sonra distrofinin seyri durağandır, ancak kornea opasifikasyonu zamanla ilerleyebilir ve yoğun bir merkezi halka şeklinde kornea opasitesi oluşturabilir. Etkilenen bireylerin çoğu yedinci dekattan önce penetran keratoplastiye ihtiyaç duyar. Kornea kristallerinden veya diğer lipidlerden oluşan opak bir halka, her iki gözde de kornea nakli ihtiyacına neden olacak kadar görme problemine yol açabilmektedir.[75]

SCD'li hastalar uzun dönem asemptomatiktir, ancak genellikle 30-40 yaşları arasında semptomatik hale gelirler. Lokal veya sistemik tedavilerin distrofinin ilerlemesini

durduramadığı bilinmektedir. Bu yüzden excimer laser fototerapötik keratektomi (PTK) tercih edilen tedavi yöntemidir.

2.2.6. FLECK KORNEAL DİSTROFİ

Fleck korneal distrofi (FCD) (François-Neetens distrofisi), kornea stroması boyunca yayılan çoklu, asemptomatik, ilerleyici olmayan simetrik ve küçük opasiteler (Şekil 12) ile karakterizedir. Santral ve periferik korneada belirgin sınırları olan çok sayıda küçük, oval, yuvarlak, çelenk benzeri veya yarım daire biçimli düzleşmiş opasitelerden ("benekler") oluşur. Diğer opasiteler, kar taneleri veya bulutlara benzer ve sınırları belirsiz küçük grimsi kümelerden oluşur ve özellikle korneanın orta üçte birinde meydana gelir (merkezi bulutlu fenotip). Bu opasiteler anterior ve periferik stromada daha az sayıdadırlar ve bazen en yoğun olarak Descemet membranına yakın daha derin stromada bulunabilirler. FCD genellikle her iki korneayı da simetrik olarak tutmasına rağmen, tek taraflı vakalar da bildirilmiştir. FCD erkekleri ve kadınları eşit olarak etkiler ve yaşam boyunca herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir.[76]



Şekil 12: Fleck korneal distrofinin klinik görüntüsü[77]

FCD'li kornea dokusu incelendiğinde, bazı keratositlerin intrasitoplazmik vakuoller veya pleomorfik elektron yoğun ve membranöz intrasitoplazmik inklüzyonlar içinde fibriloganüler materyal içerdikleri görülmektedir. Depolanan materyal, GAG'ların ve lipidlerin histokimyasal özelliklerine sahiptir. Hücre dışı değişiklikler nadirdir, ancak geniş aralıklı kollajen odakları gözlenmiştir.[78]

FCD, PIP5K3 genindeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. FCD ilerleyici değildir, görmeyi etkilemez ve genellikle asemptomatiktir, ancak hafif fotofobi bildirilmiştir.[79]

2.2.7. KONJENİTAL STROMAL KORNEAL DİSTROFİ

Konjenital stromal korneal distrofi (CSCD), kornea stromasının çok sayıda opak pul veya tüy görünümlü bulutlanmaları (Şekil 13) ile karakterize, ilerleyici olmayan bir hastalıktır. Pul kümeleri yaşla birlikte artar ve sonunda kornea endotelinin klinik olarak değerlendirilmesini engeller. Kornea erozyonları, fotofobi veya kornea vaskülarizasyonu yoktur. Etkilenen bazı kişilerde şaşılık veya primer açık açılı glokom görülebilmektedir. CSCD son derece nadirdir; sadece 4 aile rapor edilmiştir.[5]



Şekil 13: Konjenital stromal korneal distrofinin klinik görüntüsü[5]

CSCD'de morfolojik anormallikler, küçük çaplı, hizalanmış kollajen fibrillerine sahip, sıkıca paketlenmiş lamelleri içermektedir. Kornea normal kalınlıktadır ve hem Descemet membranı hem de kornea endoteli nispeten normaldir. Biyokimyasal değişiklikler hakkında bir bilgi bulunmamaktadır, ancak anormal derecede küçük stromal kollajen fibrilleri ve düzensiz lameller, kollajen fibrogenezinde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.[80] CSCD, dekorinin çekirdek proteinini kodlayan DCN genindeki çerçeve kayması mutasyonu sonucu oluşmaktadır.[81]

2.2.8. POSTERİOR AMORF KORNEAL DİSTROFİ

Carpel ve ark.[82] tarafından tanımlanan posterior amorf korneal distrofi (PACD), klinik olarak kornea stromasında, ağırlıklı olarak posteriorda ve Descemet membranında düzensiz "amorfta" tabaka benzeri opasiteler ile karakterize edilen bir kornea bozukluğudur. Bunun gelişimsel bir bozukluk olduğu konusundaki mevcut görüşe uygun olarak, anormallikler bebeklik ve çocukluk çağında gözlenmiştir ve geleneksel kornea distrofilerinin aksine, iris anormallikleri (iridokorneal adezyonlar, korektopi, ve psödopolikori) de görülmektedir. PACD'nin sentroperiferik ve periferik formları tanımlanmıştır. Sentroperiferik tip korneoskleral

limbusta kadar uzanır ve kornea incilmesi gözlenir. Görme keskinliği genellikle minimal düzeyde bozulur.[82]

Literatürde ABD'de, İngiltere'de ve Türkiye'de PACD'li aileler bildirilmiştir. PACD histopatolojisini karakterize etmek için incelenen doku örnekleri yetersizdir. Düzensiz posterior stromal kollajen lamelleri ve zayıflamış kornea endoteli gözlenmiştir. Kollajen liflerinden oluşan bir bölge, ön bantlı tabakanın altındaki Descemet membranını kesebilir.[83,84]

PACD'den sorumlu genin kromozomal lokusu belirlenememiştir. Ancak otozomal dominant geçiş gösterdiği bilinmektedir. PACD yavaş ilerleme eğilimindedir. Görme keskinliği genellikle minimal düzeyde bozulur, ancak keratoplastiyi gerektirecek kadar şiddetli de olabilir.[85]

2.3. STROMAL DİSTROFİLERİN TEDAVİSİ

2.3.1. FOTOTERAPÖTİK KERATEKTOMİ

Excimer Lazer Fototerapötik Keratektomi (PTK), korneanın ön üçte birinin çeşitli patolojik özelliklerinin tedavisi için 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.[86] Excimer terimi, yüksek enerji durumunda bağlı moleküller olan "uyarılmış dimer"den türetilmiştir. Bu son derece kararsız moleküller, temel duruma bozunduklarında yüksek enerjili ultraviyole (UV) radyasyonu yayarlar. Bu şekilde salınan yüksek enerjili UV ışığı, belirli malzemeleri hassas bir şekilde aşındırmak için kullanılabilir.[87] Tipik olarak, daha uzun dalga boylarına sahip lazerlerin dokuları buharlaştırmak için kullanıldıklarında bitişik doku hasarına neden olduğu bilinmektedir. Ancak, daha kısa dalga boylarına (200-150 nm) sahip uzak ultraviyole lazerler, bitişik dokuya minimum veya hiç termal hasar vermeden keskin bir şekilde tanımlanmış fotoablasyona neden olur. Argon-florür (ArF), uzak UV ışığı (193 nm) yayan bir dimerdir ve bitişik dokuyu koruyarak korneanın kontrollü ablasyonu için kullanılabilir. Excimer lazerin her darbesinin yaklaşık 0.25µ kornea dokusunu kestiği bilinmektedir. Bu yüksek hassasiyet, excimer lazerin cerrahi bir alet olarak kullanılmasının temelidir.[88]

PTK uygulamasının temel amaçları, görme keskinliğini etkileyen opasiteleri ortadan kaldırmak veya azaltmak, kornea yüzeyini düzleştirmek, kornea epitelinin yapışmasını iyileştirmek veya ağırlı semptomlara yardımcı olmak için bunların bir kombinasyonunu uygulamaktır. Kornea stromal distrofileri genellikle ilk olarak ergenlik çağında veya daha sonraki yıllarda görülür ve orta yetişkinlik döneminde giderek kötüleşir. Kornea stromal

distrofisi olan hastalarda tekrarlayan epitel erozyonu eşlik etsin veya etmesin, görme keskinliğinde azalma sıklıkla görülmektedir. Stromal kornea distrofilerindeki birikintilerin konumuna bağlı olarak, PTK ön lameller veya penetran keratoplastiyi (PK) geciktirmek veya önlemek için makul bir alternatif olabilir.[89–91] PTK, PK ile karşılaştırıldığında kolayca tekrarlanabilme avantajına sahiptir, çünkü PK intraoküler bir prosedürdür ve tekrarlanan greftlerle prognoz kötüleşme eğilimindedir.

Kornea stromal distrofileri için uygulanan PTK prosedüründen sonra gelişebilecek iki ana komplikasyon, hastalığın tekrarlama ve oluşabilecek kırma kusurlarıdır.[92,93] Dinh ve ark., PTK'dan 6 ay sonra granüler ve lattice distrofiler için sırasıyla %23 ve %14'lük bir nüks oranı olduğunu göstermişlerdir.[92] Doğru ve ark., Amm ve Duncker, serilerinde PTK sonrası indüklenmiş hipermetropi kaydetmişlerdir ve bu araştırmacılar hiperopik kaymayı önlemek için kornea stromal ablasyon derinliğini sınırlamanın önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.[93,94] Ellies ve ark. ise PTK'nın PK sonrası tekrarlayan distrofiler için güvenli ve etkili olduğunu göstermişlerdir.[95]

Excimer PTK, on yılı aşkın bir süredir çeşitli kornea bozukluklarının tedavisinde başarılı sonuçlarla kullanılmaktadır. Bu yöntem ile epitel stabilitesi veya görme keskinliği iyileştirilebilir, ametropi veya astigmatizmi azaltmak için refraktif cerrahi ile kombine yöntemler de uygulanabilmektedir. Ayrıca daha önce penetran keratoplasti uygulanmış gözlerde de PTK güvenle yapılabilir. Ayaktan, topikal anestezi altında uygulanabilen hızlı bir işlemdir. Tüm bu nedenlerle, bir dizi klinik durumda giderek artan popülaritede tercih edilen bir prosedür haline gelmiştir.[96,97]

Stromal kollajen fibrilleri arasında doğal olarak oluşan 3 farklı asit mukopolisakkarit vardır: keratan sülfat, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat. Excimer lazer yüzeysel keratektomiden sonra kornea stromasında başka bir asit mukopolisakkarit olan hyaluronik asidin reaktif bir üretimi rapor edilmiştir. Hyaluronik asit, epitel hücre proliferasyonunu uyarır ve fizyolojik kornea yara iyileşmesini teşvik ederek korneal haze oluşumundaki inhibitör rolü üstlenir.[98,99] PTK, büyük subepitelyal stromal plakları ortadan kaldırır ve granüler ve maküler distrofi kornealardaki hemidesmozomların yoğunluğunu artırır.[100]

Lattice distrofisinde, amiloid birikintileri ön korneada daha fazla olma eğilimindedir ve bu nedenle yüzeysel ablasyon ile tedavi edilebilir.[97] Çalışmalar, PTK'yı takiben bu hastalarda görsel iyileşme olduğunu ve tekrarlayan korneal erozyon oranının azaldığını göstermiştir.[101] Granüler distrofi, kornea stromasında santral ve parasantral korneayı içeren

ekmek kırıntısı benzeri birikintiler ile karakterizedir. Birikintiler genellikle yüzeysel stromada daha fazla birleşir ve bu lezyonların ablatif tedavisi bu hastalarda görüşü iyileştirmek için yeterlidir.[97] PTK uygulanan maküler distrofi hastalarının en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (BCVA) orta düzeyde iyileşme bulunmuştur, ancak hastaların %50'sinden fazlası yüksek nüks oranı (%90) nedeniyle nihayetinde penetran keratoplasti gerektirmiştir.[102] Kornea distrofilerinde PTK'nın en önemli komplikasyonlarından biri hastalığın tekrarlamasıdır.

2.3.2. PENETRAN KERATOPLASTİ

Penetran keratoplasti (PK) şu anda dünyada en sık ve en başarılı şekilde yapılan doku nakli prosedürüdür. Edward Zirm, 1905'te bir insanda ilk başarılı nakli gerçekleştirdiğinden bu yana, prosedür periyodik iyileştirmelerden geçmiştir.[103] 1930'larda Castroviejo düz ve eğimli kenarlara sahip, kare ve yuvarlak greft şekilleri dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle denemeler yapmıştır.[104,105] Bu başarı 1950'lerde 8-0 ve 9-0 sütürlerin ve geliştirilmiş cerrahi iğnelerin tanıtılmasıyla artmış ve bu gelişmeler PK'yi oftalmolojik cerrahinin ana akımına sokmuştur. 1970'lerde, 10-0 naylon sütürler ve ameliyat mikroskobunun da rutin olarak kullanılmaya başlanması greft cerrahisini daha başarılı hale getirdi.

Son 25 yılda keratoplasti endikasyonları bir dizi faktöre bağlı olarak değişmiştir. Bunlar arasında PK'de cerrahi deneyim, PK gerektirebilecek hastalıkların tedavisi (daha iyi antienfektifler, daha iyi kontakt lensler) ve diğer hastalıklar için cerrahi tekniklerin değiştirilmesi (katarakt/göz içi lens [IOL] cerrahisi, refraktif cerrahi) yer almaktadır. Limbal kök hücre greftleri gibi daha yeni teknikler de, bazı durumlarda keratoplasti ihtiyacını azaltmıştır.[106]

Keratoplastinin uzun vadeli sonuçları hakkında yapılan bir çalışmada 10. yılda greft saydamlığının %78 olduğu ve 5. yıldan sonra her yıl %4.2'lik bir endotel hücre kaybı oranı olduğu saptanmıştır.[107] Avustralya'da yapılan bir çalışmada 4.499 greftle ilgili ileriye dönük veriler, PK'de 1 yılda %91, 5 yılda %72 ve 7 yılda %69 sağ kalım olduğunu göstermiştir.[108]

Pediyatrik keratoplasti, 1970'lerin ortalarından önce nadir yapılan ve çoğunlukla başarısız olunan bir prosedürdü.[109] Schanzlin ve ark., Waring ve Laibson, 1970'lerin sonlarında konjenital opasitelerde %60 başarı ve pediyatrik greftleri içeren karma bir grupta %87 başarı ile küçük seriler sunmuşlardır.[110,111]

PK klasik olarak “open sky” bir prosedür olduğundan, ekspulsif koroid kanaması ve vitreus kaybı dahil olmak üzere önemli intraoperatif riskler taşımaktadır. Bebeklerde ve çocuklarda kornea ve sklera daha az serttir; bu popülasyonda alıcı korneasının trepanize

edilmesi daha zordur ve iridokorneal adezyon geliştirme riskini artırır. Fakik gözlerde, lens ve vitreusun spontan ekstrüzyonu olabilmektedir.[112]

Son dönemde, “open sky” prosedürü ile ilişkili dezavantajları azaltmak için ön kamaranın korunduğu stabilize bir PK prosedürü sağlayan 2 yeni yöntem bildirilmiştir.[113,114] Arslan ve ark.[115], tüm PK prosedürü boyunca “open sky” durumundan kaçınılabilecek ve böylece endotel hücre kaybını kabul edebilir düzeylere indirecek bir teknik tanımlamışlardır. Araştırmacılar bu teknikle ameliyat edilen hiçbir hastada “open sky” durumuna bağlı komplikasyon gelişmediğini, görme keskinlikleri, greft başarısızlık oranları ve endotel hücre kaybının geleneksel PK ile karşılaştırılabilir olduğunu rapor etmişlerdir.[115]

Kornea stromal distrofisi olan hastaların çoğuna, görme keskinliğini geri kazandırmak amacıyla PK uygulanmaktadır.[116] Özellikle maküler kornea distrofisinde donör keratositlerin, genetik olarak kusurlu alıcı hücrelerle değiştirilmesi sonucu asit mukopolisakkarit birikimi nedeniyle hastalık kornea greftinde tekrarlayabilir.[117] Birkaç başka çalışma, keratoplastiden sonra stromal kornea distrofilerinin nüksmesine kadar geçen süreye ilişkin bulgular bildirmiştir. Greft boyutu ve keratoplasti tipinin nüks olasılığı ile ilişkisi de bildirilmiştir.[118,119]

Kornea cerrahisi sonrası distrofi ve dejenerasyonların rekürrensi; operasyon yaşı, rekürrens zamanı, reoperasyon zamanı ve rekürrens sıklığına göre araştırılmıştır. Nüksün biyomikroskopik bulgularının birincil hastalıktaki bulgularla aynı olmadığı saptanmıştır. Genel olarak, nükslerin çoğu subepitelyal opasiteler veya ön stromal bulanıklık veya her ikisi ile karakterize olarak gelişmektedir.[120] Lattice distrofisi olan ve PK geçiren 61 göz (39 hasta) üzerinde yapılan bir çalışma, 29 PK'nin (%48) 3 ila 26 yıl (ortalama 9 yıl) arasında değişen bir süreden sonra nüks ettiğini tespit etmiştir.[121]

2.3.3. DERİN ÖN LAMELLER KERATOPLASTİ

Kornea hastalıkları için penetran keratoplasti (PK) uzun bir dönemdir kullanılmaktadır ve diğer dokuların transplantasyonuna kıyasla nispeten yüksek bir başarı oranına sahiptir. Bununla birlikte PK'de, özellikle tekrarlayan keratoplastiler ve korneal vaskülarizasyon riski yüksek hastalarda immünolojik rejeksiyon konusu göz ardı edilemeyen bir durumdur. En yaygın red türü, PK uygulanan düşük riskli vakaların yaklaşık %20'sinde gözlenen endotelial reddir. PK'nin en büyük dezavantajı, başlangıçta normal endotel yoğunluğuna sahip olunan durumlarda bile, alıcı endotelinin allojenik doku ile yer

değiştirmesidir. Bu hastalarda rejeksiyon nedeniyle tekrarlanan keratoplastilerde, saydam kornea potansiyeli son derece zorlaşmaktadır.[122,123]

Derin ön lameller keratoplasti (DALK), PK'ye benzer optik sonuçlarla birlikte endotel reddi riskini önleyebilen bir tekniktir. DALK, PK'ye kıyasla zor cerrahi teknik ve daha uzun ameliyat süresi gerektirdiğinden, birçok cerrah için hala ilk ameliyat seçeneği değildir. DALK tekniğinde, Descemet membranı açığa çıkana kadar alıcı doku katman katman ayrıldığında özellikle zaman alıcı olabilir. Bununla birlikte, DALK sağlıklı endotel hücre sayısı yüksek olan keratoplasti hastaları için zorlu, ancak iyi bir cerrahi seçenektir.[124]

Başarılı bir DALK'ın en kritik yönü olan lameller diseksiyon esnasında kornea stromasının tamamının veya tamamına yakınının çıkarılmasını sağlamak için çeşitli cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Sugita ve Kondo[124], DM'yi açığa çıkarma tekniklerini ilk kez sunduklarında, tekniği "derin anterior lameller keratoplasti" olarak adlandırmışlardır. Anwar ve Teichmann[125], "maksimum derinlikli anterior lameller keratoplasti" teriminin DM'nin açığa çıkarılmasını belirtmek için kullanılmasını önermişlerdir.

Geleneksel olarak PK, büllöz keratopati, keratokonus, kornea dejenerasyonları ve distrofiler gibi çeşitli kornea patolojilerinin kesin tedavisi olarak yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu kornea transplantasyonu tekniği, ameliyattan sonra iyi görsel sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma ile güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.[126] Bununla birlikte, PK, gözün yapısal ve immünolojik bütünlüğünü bozar ve bu da travmatik yara ayrılması ve endotelyal greft reddi ile sonuçlanabilir.[127]

Bu tür riskleri içerdiğinden dolayı PK yerine DALK prosedürü tercih edilebilmektedir. DALK'ta alıcının sağlıklı endoteli korunurken patolojik kornea stroması çıkarılır ve değiştirilir. Böylece endotel greft reddi riski ortadan kaldırılmış ve endotel hücre sayısı üzerindeki etki azaltılmış olur.[128–130] PK ile karşılaştırıldığında DALK cerrahisinde, anterior sineşi, ekspulsif kanama ve endoftalmi gibi açık sistem cerrahisi ile ilişkili çoğu komplikasyon görülmemektedir.[131]

Gasset, derin lamellar keratoplastinin kullanımını öneren ilk seriyi sunmuştur.[132] Bu seride Gasset, bir grup keratokonus hastasında, DM'den sıyrılan tam kalınlıkta greftlerin nispeten derin lameller yataklara nakledilmesinin sonuçlarını anlatmıştır.[132] Gasset'in serisindeki hastaların %80'inde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (BCVA) 20/30 ve üstü olduğu tespit edilmiştir. Diğer derin LK tekniklerinin öncüsü olarak kabul edilen hava destekli

manuel diseksiyon DALK tekniği ilk olarak 1984 yılında Archilla tarafından tanıtılmıştır.[133] Zaman içinde DALK için çeşitli cerrahi yaklaşımlar önerilmiştir.

Lameller keratoplasti, büyük miktarda kornea stromasının yerinde bırakıldığı geleneksel intrastromal diseksiyondan, kornea stromasının DM'ye kadar çıkarıldığı DALK'a evrimleşmiştir. DALK için çeşitli teknikler önerilmiştir. Her tekniğin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır.

DALK'ın güncel teknikleri kornea stromasını kolaylıkla ve başarıyla çıkarmak için geliştirilmiş olmasına rağmen, temel olan katman katman manuel diseksiyon tekniği, önceden var olan kornea perforasyonu, güçlü stroma-DM yapışması (örn. derin stromal skar) veya yetersiz cerrahi alan vizualizasyonu gibi durumlarda çok kullanışlıdır. Toplam kornea kalınlığının yaklaşık 2/3'ü kadar kısmi bir trepanizasyon gerçekleştirilir, ardından eğimli bir bıçak kullanılarak stroma eksize edilir. DM'ye yaklaştıkça katman katman stromal diseksiyon ve rezeksiyon tekrarlanır. Etkili olmasına rağmen, bu prosedür teknik olarak zorlayıcı, zaman alıcıdır, nispeten pürüzlü bir yüzey bırakır ve yüksek oranda DM perforasyon oranına sahiptir.[134]

1984 yılında Archilla tarafından tanıtılan hava destekli manuel diseksiyon tekniği, Anwar'ın “big bubble” tekniği gibi diğer maksimum derinlikli diseksiyon tekniklerinin öncüsü olarak kabul edilir. Kısmi kalınlıkta trepanizasyondan sonra, kornea opak hale gelene kadar intrastromal hava enjekte edilir ve daha sonra künt uçlu bir alet kullanılarak net izlenen DM'ye kadar manuel derin diseksiyon gerçekleştirilir. Bu adım, mikro kabarcıklar görünür olduğu sürece tekrarlanabilir ve DM'yi perforasyona karşı koruyan bir stroma tabakasının hala olduğundan emin olunmalıdır.[133]

Anwar ve Teichmann[125] tarafından tanıtılan “big bubble” tekniği, stromanın derinliklerine hava enjeksiyonu yoluyla DM'nin planlı, güvenli, hızlı ve tutarlı bir şekilde açığa çıkarılmasını sağlar. Başarılı stromal rezeksiyondan sonra DM yüzeyi pürüzsüz görünür. Kornea kalınlığının yaklaşık %80'i trepanize edilir ve 5 cc'lik bir şırıngaya bağlı 27G veya 30G'lik bir iğne (eğimi aşağı bakan), derin stromaya ve korneanın periferinden merkezine doğru yönlendirilir. Trepanizasyonun sınırlarına uzanan yuvarlak, iyi sınırlı büyük bir kabarcık oluşana kadar derin stromaya hava nazıkçe enjekte edilir. Büyük kabarcık oluşumundan sonra, kornea stromasının ön üçte ikisi uzaklaştırılır. Bunu periferik parasentez ve kalan stromanın künt makas kullanılarak eksizyonu takip eder.

DALK için en yaygın endikasyon keratokonustur, çünkü bu hastalar kendi endotellerinin korumasından büyük yarar görürler.[135] Son zamanlarda, normal endotelyumlu kornea stromal distrofi vakaları için DALK uygulanmaktadır.[136] Avellino, lattice ve granüler kornea distrofileri olan hastalar DALK için iyi adaylardır çünkü bu teknik diseksiyon derinliğini maksimize eder, hastalıklı stroma DM'ye kadar uzaklaştırılır ve hastalar için iyi bir görme keskinliği sağlar.[137]

Endotel disfonksiyonu olan hastalar için DALK prosedürü mutlak olarak kontrendikedir. Bunun yanı sıra optik aks üzerinde DM'yi içeren derin yara izleri ve DM'de önceden var olan kusurlar da (örn. akut hidrops) göreceli kontrendikasyonlardır.[138]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu retrospektif olarak yapılan tez çalışmasına İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na 2010-2011 yılları arasında korneal stromal distrofi nedeniyle başvuran ve penetran keratoplasti (PK) veya derin ön lameller keratoplasti (DALK) tekniklerinden biriyle ameliyat edilen 72 hastanın 111 gözü dahil edilmiştir. Lattice korneal stromal distrofili 48 gözün 22'si PK, 26'sı DALK; granüler korneal stromal distrofili 27 gözün 15'i PK, 12'si DALK ve maküler korneal stromal distrofili 36 gözün 16'sı PK, 20'si DALK teknikleri ile ameliyat edilmiştir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. Maküler, lattice veya granüler stromal distrofi tanısı alan ve PK veya DALK tekniklerinden biriyle ameliyat edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. İmmünespresif ve sistemik steroid kullanan hastalar
2. Kuru göz sendromu yapabilecek Sjögren vb. romatolojik hastalıkları olan bireyler
3. Diyabet ve kollajenöz hastalıklar gibi yara iyileşmesini etkileyebilecek sistemik hastalıkları olan bireyler
4. PK veya DALK haricinde başka bir göz içi cerrahi geçirmiş olan hastalar
5. Üveit ve retinal hastalık mevcudiyeti olan hastalar
6. Herpes simpleks veya herpes zoster göz tutulumu olan hastalar
7. Hamilelik ve emzirme durumu olan hastalar
8. Ameliyattan sonraki 10 yıllık dönemde takip verileri alınamayan veya eksik kayıtları olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. CERRAHİ TEKNİK

3.2.1.1. PENETRAN KERATOPLASTİ

Penetran keratoplasti (PK) cerrahilerinin tamamı aynı deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm cerrahi prosedürlerde literatürde tanımlanmış olan “Arslan Örtülü Kornea Tekniği” (Arslan’s Covered Cornea Technique) basamakları izlenmiştir.[115] Şekil 14’te tüm PK aşamaları gösterilmiştir.

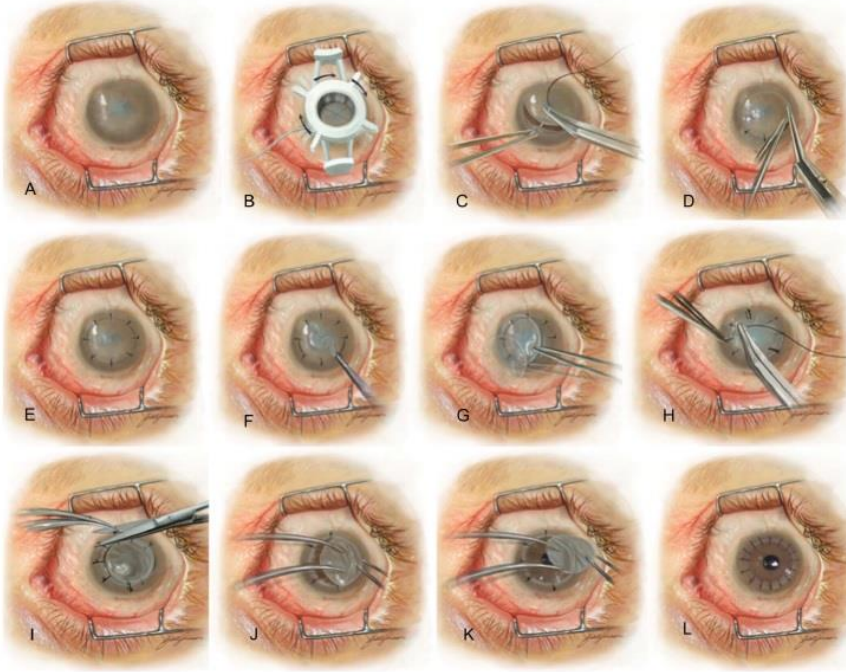
Tüm hastalara; yarık lamba biyomikroskopik muayene, düzeltilmemiş görme keskinliği, gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (BSCVA), kırma kusuru, endotel hücre yoğunluğu (ECD) ve retina muayenesi dahil olmak üzere ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası tam bir oftalmolojik muayene yapılmıştır. Kornea bulanıklığı nedeniyle doğrudan retina muayenesi mümkün değilse, B-tarama ultrasonografi yapılmıştır. ECD, temassız bir speküler mikroskop (Topcon SP2000p; Topcon Corp, Tokyo, Japonya) kullanılarak belirlenmiştir. Donör yatakların endotel hücre sayıları ameliyat öncesi ölçülmüş ve ameliyat sonrası 6. ve 12. aylarda tekrarlanmıştır. Bu tez çalışması için hastalar 10. yılda tekrar çağırılarak ECD ölçümleri tekrarlanmıştır.

Tüm vakalarda ayrıntılı donör bilgileri mevcuttur. Donör yaşı 6 ile 60 arasında değişmektedir. Korneoskleral doku Optisol GS solüsyonunda saklanmıştır. Ölümden enükleasyona kadar geçen süre 50 dakika ile 6 saat arasında ve kullanım süresi 0 ile 4 gün arasında değişmektedir.

Tüm ameliyatlar genel anestezi altında yapıldı. Alıcı kornea, tek kullanımlık bir paslanmaz çelik trepan kullanılarak %50 ila %70’lik bir derinliğe kadar kesilmiştir. Kesi bistüri yardımıyla derinleştirilmiş ve ön kamaraya girilmiştir. Alıcı yatağını makasla keserken iris ve lensi hasardan korumak için ön kamara viskoelastik intraoküler bir malzemeye (Viscoat; Alcon) doldurulmuştur. Alıcı yatağının sadece 60°’lik bir dilimi alıcı kornea kenarından kesilmiş ve bu parça tekrar alıcı yatağına sıkı bir tek sütür ile tutturulmuştur. Daha sonra insizyona başka bir 60°’lik dilim kadar devam edilmiş ve bu alan da sütüre edilmiştir. İşlem, tüm alıcı korneası kesilip alıcı yatağına yeniden sütüre edilene kadar tekrarlanmıştır. Tamamlandığında, alıcı yatağına 6-8 separe sütür ile dikilmiş, fakat aslında yerinden tamamen eksize edilmiş bir alıcı korneası kalmıştır. Donör kornea bu aşamada hazırlanmıştır (Şekil 14).

Donör kornea, korneal trepan (donör punch) kullanılarak endotelial taraftan kesilmiştir. Alıcı korneasının epitel tarafı viskoelastik malzeme ile kaplanmıştır. Endotel

tarafında da viskoelastik malzeme ile kaplanmış donör korneası, 6 ila 8 kesintili suture ile alıcı kornea kenarına dikilmiştir. Kornea kenarı dikilmeden donör yatağının 60-90°'lik bir bölümü bırakılmıştır. Alıcı yatağı ile alıcı kornea kenarı arasındaki dikişler daha sonra kesilmiş, alıcı kornea dikişsiz segmentten çıkarılmıştır. Alıcı kornea çıkarıldıktan hemen sonra, daha önceden bu segmentte donör ve alıcı korneasına yerleştirilerek gevşek bırakılmış olan güvenlik sutureü bağlanmıştır (Şekil 14).



Şekil 14: Kapalı kornea tekniğinin aşamaları. A-E: Alıcı yatağın hazırlanması, F-G: Donör korneasının hazırlanması, H: Donör korneanın alıcı yatağa dikilmesi, I-L: Alıcı yatak ile alıcı korneası arasındaki suturelerin kesilmesi ve alıcı korneasının uzaklaştırılması[115]

3.2.1.2. DERİN ÖN LAMELLER KERATOPLASTİ

Derin ön lameller keratoplasti (DALK) ameliyatları, aynı deneyimli cerrah tarafından, genel anestezi altında Anwar ve Teichmann[125] tarafından tarif edildiği gibi “big bubble” tekniği kullanılarak yapılmıştır. Birden fazla denemeden sonra “big bubble” elde edilemeyen durumlarda, doğrudan görülerek katman katman manuel stromal diseksiyon tekniğine geçilmiştir. Ameliyat sırasında 1 mm'den küçük DM perforasyonları meydana geldiğinde, mikroporasyonları kapatmak için ön kamaraya hava enjekte edilmiştir. DM perforasyonu lamellar keratoplastiyi engelleyecek kadar büyükse, PK'ye geçiş yapılmıştır.

Transplantasyon için Optisol GS'de (Bausch & Lomb) saklanan tam kalınlıkta donör korneoskleral dokuları kullanılmıştır. Donör lentikülünü korneoskleral dokunun endotelial tarafından delmek için Barron Donör Kornea Punch (Barron Precision Instruments, LLC, Grand

Blanc, MI) kullanılmıştır. Donör kornea dokusunun Descemet membranı, trepan mavisi boya ile boyandıktan sonra kazınmıştır. Alıcı yatak-greft boyut eşitsizliği, donör greftin alıcı greftinden daha büyük olması şartı ile 0.25-0.5 mm arasında tutulmuştur. Donör lentikülü, 16 separe ve 1 sürekli 16-bit 10-0 monofilament naylon suture ile alıcı yatağın üzerine sabitlenmiştir. Suture gerginliğini ayarlamak için intraoperatif olarak placido disk kullanılmıştır.

Ameliyattan sonra tüm hastalara 1 ay boyunca günde 6 kez topikal moksifloksasin %0,5, deksametazon %0,1 ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlası verilmiştir. Suni gözyaşı ve deksametazon %0,1 göz damlası 3 ila 6 ay arasında azaltılarak kesilmiştir.

Tüm hastalara; yarık lamba biyomikroskopik muayene, düzeltilmemiş görme keskinliği, en iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinliği (BSCVA), kırma kusuru ve kornea topografik keratometri dahil olmak üzere ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası tam bir oftalmolojik muayene yapılmıştır. Takip muayeneleri ameliyattan sonra 1 ve 7 gün ve 1, 3, 6 ve 12 ay sonra ve daha sonra her 6 ayda bir planlanmıştır. Her takip ziyaretinde rutin oküler muayene tekrarlanmıştır. Bu tez çalışması için ameliyat sonrası 10. yılda hastalar yeniden kontrole çağırılmıştır.

3.2.2. AMELİYAT SONRASI YAPILAN DEĞERLENDİRMELER

Ameliyat öncesinde ve sonrasında her hastaya düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (BCVA), biyomikroskopik ön segment ve arka segment muayenelerini, göz içi basınç ölçümlerini içeren genel oftalmolojik muayene yapılmıştır. Çalışmanın ana sonuç ölçütleri; postoperatif komplikasyonlar, BCVA, endotel hücre yoğunluğu değerlendirmesi, komplikasyon ve nüks gelişiminin değerlendirilmesidir.

Snellen görme keskinliği ölçümleri, analizi basitleştirmek için minimum çözünürlük açısı puanının logaritmasına dönüştürüldü. Test sırasında bütün optotipleri içeren eşel 6 metreden okutularak görme keskinliği ölçülmüştür. BCVA ölçümleri ameliyattan sonraki 1. yıl ve 10. yıl olacak şekilde değerlendirmeye alınmıştır.

Endotel hücre yoğunluğu (ECD), temassız bir speküler mikroskop (Topcon SP2000p; Topcon Corp, Tokyo, Japonya) kullanılarak belirlenmiştir. Bu tez çalışması için hastalar 10. yılda çağırılarak ECD ölçümleri tekrarlanmıştır.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 10. yılda stromal distrofi nüksünün oluşup oluşmadığı da değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra post-operatif glokom gelişimi, greft rejeksiyonu, katarakt ve kuru göz gibi komplikasyonların varlığı da değerlendirmeye alınmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 21 paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılmamasından dolayı üç ve daha fazla gruplu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. İki zaman (1.-10. yıl) arasında meydana gelen değişimleri Wilcoxon işaret testi aracılığı ile incelenmiştir. Kategorik verilerin testlerinde Ki-Kare bağımlılık testleri kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p>0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olmadığı, $p<0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olduğu belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 72 hastanın 111 gözü dahil edilmiştir. Lattice korneal stromal distrofi 48 gözün 22'si PK (L-PK), 26'sı DALK (L-DALK) ile; granüler korneal stromal distrofi 27 gözün 15'i PK (G-PK), 12'si DALK (G-DALK) ile ve maküler korneal stromal distrofi 36 gözün 16'sı PK (M-PK), 20'si DALK (M-DALK) teknikleri ile ameliyat edilmiştir. 72 hastadan 34'ünün kadın, 38'inin erkek olduğu görülmüştür. Yaş ortalaması ise $54,33\pm5,5$ yıl olarak hesaplanmıştır. Demografik veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Demografik veriler

Grup	Yaş Ortalaması	Kadın	Erkek	n	Takip Süresi
L-PK	57.04±6.72 yıl	7	8	15	10.7±0.6 yıl
L-DALK	53.16±4.23 yıl	7	10	17	10.7±0.8 yıl
G-PK	50.46±7.46 yıl	4	5	9	10.2±1.5 yıl
G-DALK	53.88±6.15 yıl	4	4	8	10.3±0.3 yıl
M-PK	55.41±7.95 yıl	6	4	10	10.3±0.4 yıl
M-DALK	58.66±3.24 yıl	6	7	13	10.8±1.2 yıl

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA) ameliyattan sonraki 1. yıl ve 10. yılda ölçülmüştür. L-PK grubunun ameliyattan sonraki 1. yıldaki BCVA değerlerinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. ($p<0,05$) BCVA değerlerinin tüm gruplar için 1.yıl ve 10. yıl ölçümlerinin değerlendirilmesi Tablo 3 ile gösterilmiştir.

Tablo 3: BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin tüm gruplar arasında değerlendirilmesi

		Kruskall-Wallis H testi									İkili Karşılaştırma
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p	
BCVA - 1. YIL	L-PK	22	,57	,60	,30	,80	,18	36,91	13,4	0,021	1-2 1-3 1-4
	L-DALK	26	,75	,80	,30	1,00	,20	66,94			
	G-PK	15	,73	,70	,50	1,00	,17	61,37			
	G-DALK	12	,76	,70	,60	1,00	,12	68,04			
	M-PK	16	,68	,70	,40	1,00	,21	53,75			
	M-DALK	20	,68	,70	,40	1,00	,12	53,33			
	Total	111	,69	,70	,30	1,00	,18				
BCVA - 10. YIL	L-PK	22	,42	,40	,01	,70	,18	37,57	9,4	0,091	-
	L-DALK	26	,58	,65	,01	1,00	,31	61,02			
	G-PK	15	,58	,70	,10	,90	,28	61,10			
	G-DALK	12	,62	,60	,40	,80	,13	64,54			
	M-PK	16	,59	,55	,30	1,00	,24	59,72			
	M-DALK	20	,57	,60	,16	,80	,16	57,83			
	Total	111	,55	,60	,01	1,00	,24				

Gruplar tek tek incelendiğinde ise; L-PK grubunda ameliyattan sonraki 1. yıl BCVA değerleri ortalama olarak $0,57 \pm 0,18$ olarak hesaplanırken, ameliyattan sonraki 10. yıl BCVA değeri $0,42 \pm 0,18$ olarak hesaplanmıştır. L-PK grubunda BCVA 10. yıl değerlerinin 1. yıl değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,05$) (Tablo.4)

Tablo 4: L-PK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması

	L-PK						Wilcoxon işaret testi	
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	z	p
BCVA - 1. YIL	22	,57	,60	,30	,80	,18	-3,3	0,001
BCVA - 10. YIL	22	,42	,40	,01	,70	,18		

L-DALK grubunda ameliyattan sonraki 1. yıl BCVA değerleri ortalama olarak $0,75 \pm 0,20$ olarak hesaplanırken, ameliyattan sonraki 10. yıl BCVA değeri $0,58 \pm 0,31$ olarak hesaplanmıştır. L-DALK grubunda BCVA 10. yıl değerlerinin 1. yıl değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,05$) (Tablo.5)

Tablo 5: L-DALK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması

	L-DALK						Wilcoxon işaret testi	
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	z	p
BCVA - 1. YIL	26	,75	,80	,30	1,00	,20	-3,7	0,0001
BCVA - 10. YIL	26	,58	,65	,01	1,00	,31		

G-PK grubunda ameliyattan sonraki 1. yıl BCVA değerleri ortalama olarak $0,73 \pm 0,17$ olarak hesaplanırken, ameliyattan sonraki 10. yıl BCVA değeri $0,58 \pm 0,28$ olarak hesaplanmıştır. G-PK grubunda BCVA 10. yıl değerlerinin 1. yıl değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,05$) (Tablo.6)

Tablo 6: G-PK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması

	G-PK						Wilcoxon işaret testi	
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	z	p
BCVA - 1. YIL	15	,73	,70	,50	1,00	,17	-2,6	0,007
BCVA - 10. YIL	15	,58	,70	,10	,90	,28		

G-DALK grubunda ameliyattan sonraki 1. yıl BCVA değerleri ortalama olarak $0,76 \pm 0,12$ olarak hesaplanırken, ameliyattan sonraki 10. yıl BCVA değeri $0,62 \pm 0,13$ olarak hesaplanmıştır. G-DALK grubunda BCVA 10. yıl değerlerinin 1. yıl değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,05$) (Tablo.7)

Tablo 7: G-DALK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması

	G-DALK						Wilcoxon işaret testi	
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	z	p
BCVA - 1. YIL	12	,76	,70	,60	1,00	,12	-2,7	0,016
BCVA - 10. YIL	12	,62	,60	,40	,80	,13		

M-PK grubunda ameliyattan sonraki 1. yıl BCVA değerleri ortalama olarak $0,68 \pm 0,21$ olarak hesaplanırken, ameliyattan sonraki 10. yıl BCVA değeri $0,59 \pm 0,24$ olarak hesaplanmıştır. M-PK grubunda BCVA 10. yıl değerlerinin 1. yıl değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,05$) (Tablo.8)

Tablo 8: M-PK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması

	M-PK						Wilcoxon işaret testi	
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	z	p
BCVA - 1. YIL	16	,68	,70	,40	1,00	,21	-2,40	0,013
BCVA - 10. YIL	16	,59	,55	,30	1,00	,24		

M-DALK grubunda ameliyattan sonraki 1. yıl BCVA değerleri ortalama olarak $0,68 \pm 0,12$ olarak hesaplanırken, ameliyattan sonraki 10. yıl BCVA değeri $0,57 \pm 0,16$ olarak hesaplanmıştır. M-DALK grubunda BCVA 10. yıl değerlerinin 1. yıl değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,05$) (Tablo.9)

Tablo 9: M-DALK grubunda BCVA 1. yıl ve 10. yıl değerlerinin karşılaştırılması

	M-DALK						Wilcoxon işaret testi	
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	z	p
BCVA - 1. YIL	20	,68	,70	,40	1,00	,12	-2,80	0,005
BCVA - 10. YIL	20	,57	,60	,16	,80	,16		

Her grupta 10.yıl BCVA değerlerinin 1. yıl BCVA değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Bu durumda her bir grup için 1. yıl ve 10. yıl değerleri arasındaki fark değerleri alınmıştır ve elde edilen fark değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 10'da gösterilmiştir. Fark değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. ($p > 0,05$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en düşük fark değerinin M-PK grubunda, en yüksek fark değerinin de L-DALK grubunda olduğu görülmektedir.

Tablo 10: BCVA 1. yıl ve 10. yıl fark değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

GRUP	BCVA Fark Değeri						Kruskall-Wallis H testi		
	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	Sıra Ort.	H	p
L-PK	22	,15	,10	0,00	,40	,15	58,36	3,7	0,593
L-DALK	26	,17	,10	0,00	,60	,18	62,15		
G-PK	15	,15	,10	0,00	,50	,16	57,40		
G-DALK	12	,14	,10	0,00	,50	,14	59,71		
M-PK	16	,09	,10	-,10	,40	,14	46,38		
M-DALK	20	,11	,05	0,00	,54	,15	49,83		

Çalışmaya dahil edilen her bireyin ameliyattan sonraki 10. yıldaki endotel hücre yoğunluğu (ECD) değerleri speküler mikroskopi ile ölçülmüştür. Tüm gruplar arasındaki ECD değerlendirmeleri Tablo 11’de gösterilmektedir. Gruplar arasında ECD değerleri bakımından anlamlı farklılık görülmektedir. ($p<0,05$) Veriler incelendiğinde;

- G-PK grubunda ECD değerlerinin G-DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük,
- L-PK grubunda ECD değerlerinin L-DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük,
- M-PK grubunda ECD değerlerinin M-DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük,
- M-DALK grubunda ECD değerlerinin L-DALK ve G-DALK gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 11: ECD değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

		Kruskall-Wallis H testi									
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p	İkili Karşılaştırma
ECD Hücre / mm ²	L-PK	22	1208,36	1204,00	,00	1785,00	406,48	33,23	43,8	0,0001	G-PK-L-DALK
	L-DALK	26	2030,65	2087,50	,00	3534,00	855,09	76,37			G-PK-G-DALK
	G-PK	15	1222,80	1278,00	763,00	1905,00	303,22	32,17			L-PK-M-DALK
	G-DALK	12	2228,00	2232,50	1584,00	2981,00	470,65	86,71			L-PK-L-DALK
	M-PK	16	1383,81	1378,50	,00	2725,00	664,94	44,16			L-PK-G-DALK
	M-DALK	20	1634,70	1771,50	,00	2273,00	592,55	63,50			M-PK-L-DALK
	Total	111	1615,26	1667,00	,00	3534,00	704,44				M-PK-G-DALK

Bu tez çalışmasında stromal korneal distrofilere PK ve DALK cerrahileri sonrasında nüks ve komplikasyon oluşup oluşmadığı da değerlendirilmiştir. Tablo 12’de nüks ve komplikasyon durumlarının gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmektedir. Buna göre; gruplar ile nüks gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir. ($p>0,05$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek nüks oranının %40,9 ile L-PK grubunda olduğu saptanmıştır($p>0,05$). Ancak bu değer L-DALK grubundaki %26,9’luk nüks oranı ile anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. ($p<0,05$) G-DALK ve G-PK grupları kıyaslandığında; sırası ile %26,7 ve %25 olan nüks oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$) M-DALK ve M-PK gruplarının her ikisinde de nüks oranı %25 olarak bulunmuştur.

Tablo 12: Nüks ve komplikasyon oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması

		L-PK		L-DALK		G-PK		G-DALK		M-PK		M-DALK		Total		Ki-Kare		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
NÜKS	Var	9	40,9	7	26,9	4	26,7	3	25,0	4	25,0	5	25,0	32	28,8	-	0,786	
	Yok	13	59,1	19	73,1	11	73,3	9	75,0	12	75,0	15	75,0	79	71,2			
	Total	22	100,0	26	100,0	15	100,0	12	100,0	16	100,0	20	100,0	111	100,0			
KOMPLİKASYON	Var	7	31,8	9	34,6	5	33,3	2	16,7	6	37,5	4	20,0	33	29,7	-	0,678	
	Yok	15	68,2	17	65,4	10	66,7	10	83,3	10	62,5	16	80,0	78	70,3			
	Total	22	100,0	26	100,0	15	100,0	12	100,0	16	100,0	20	100,0	111	100,0			

Çalışmaya dahil edilen 111 gözün 33'ünde (%29,73) komplikasyon geliştiği görülmektedir. Gelişen komplikasyon türlerine bakıldığında, en sık gelişen komplikasyonun katarakt olduğu (%33,3), ikincinin ise glokom olduğu (%30,3) tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, gruplar ile komplikasyon oluşma sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki görülmemektedir. ($p>0,05$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek komplikasyon görülme oranının %37,5 ile M-PK grubunda olduğu görülmektedir. ($p>0,05$)

Tüm gruplar değerlendirildiğinde tüm komplikasyon türleri ve yüzdeleri Tablo 13'de gösterilmektedir.

Tablo 13: Gelişen komplikasyon türleri ve yüzdeleri

	n	%
Glokom	10	30,3
Katarakt	11	33,3
Katarakt+Glokom	8	24,2
Rejeksiyon	3	9,1
Rejeksiyon+Katarakt	1	3,0
Total	33	100,0

5. TARTIŞMA

Sağlıklı kornea, görme işlevine katkıda bulunan koruyucu ve refraktif bileşenler sağlayan şeffaf ve damarsız bir bağ dokusudur. Çok sayıda dejeneratif, distrofik, enfeksiyöz, inflamatuvar veya travmatik durum, görme kaybına neden olma potansiyeline sahip olup kornea berraklığını tehlikeye atabilmektedir. Kornea hastalıkları, katarakt ve glokomdan sonra dünya çapında üçüncü önde gelen körlük nedenidir.[139,140] Trahom gibi bulaşıcı göz hastalıkları, gelişmekte olan ülkelerde kornea körlüğünün önde gelen nedeni olmaya devam ederken,

dejeneratif veya iyatrojenik nedenler ile Fuchs endotelyal kornea distrofisi (FECD) ve psödo fakik büllöz keratopati (PBK) gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. Kornea saydamlığı bir kez kaybolduğunda, görme keskinliğini iyileştirme hedefiyle transplantasyon, tercih edilen mevcut terapötik müdahaledir.

Kornea, dünya genelinde en sık nakledilen insan dokusudur. Bu başarı öncelikle alıcı korneada afferent lenfatik ve efferent kan damarlarının olmaması, majör doku uygunluk antijenlerinin eksikliği ve ön kamara ilişkili bağışıklık deviasyonu sonucu oluşan kornea “bağışıklık ayrıcalığına” atfedilmektedir.[141,142] Dünya çapında 12.7 milyon insanın kornea nakli beklediği tahmin edilmektedir, ancak farklı coğrafi konumlar arasında donör dokuların mevcudiyetinde büyük değişkenlik vardır.[139] Birleşik Krallık'ta 2019'da 4504 kornea nakli gerçekleştirilmiştir, ABD'de ise aynı yıl 85.601 kornea nakledilmiştir.[143] ABD, Sri Lanka ve İtalya, donör doku fazlası olan, ve bu dokuları başka ülkelere ulaştıran birkaç ülkeden bazılarıdır. Buna karşın, dünya nüfusunun en az %55,3'ünün kornea nakli için gerekli donör dokuya erişimi olmadığı tahmin edilmektedir.[139]

Korneal stromal distrofiler, önceden ilişkili herhangi bir oküler inflamasyon olmaksızın, korneanın stroma tabakasında gelişen bilateral ve simetrik primer kornea hastalıkları olarak tanımlanmaktadır. Çoğu stromal distrofi, otozomal dominant kalıtım modeline sahiptir ve yaşamın ilk on yıllarından başlayarak, stabil veya yavaş ilerleyen bir seyirleri bulunmaktadır.[144,145]

Endotelin etkilenmediği durumlarda, kornea stromasının çeşitli hastalıklarının tedavisi için hem penetran (PK) hem de lameller keratoplasti önerilmiştir. Derin ön lameller keratoplasti (DALK), lameller kornea nakli ameliyatlarının nispeten daha yeni bir tekniğidir ve Descemet membranını (DM) içermeyen kornea hastalıklarını tedavi etmek için kullanılır.[146,147] Teknik, DM'de minimal stromal doku içeren veya hiç içermeyen alıcı yatağa neredeyse tam kalınlıkta bir donör kornea greftinin yerleştirilmesine izin verir. Kornea stromal patolojilerini tedavi etmek için DALK günümüzde PK yerine tercih edilir duruma gelmiştir, çünkü alıcı endotelinin değiştirilmesi gerekmemekte ve greft reddi engellenmektedir.[125] Bu tez çalışmasının amacı; PK ve DALK ile tedavi edilen stromal distrofi olgularının uzun dönem sonuçlarının görme keskinliği, endotel hücre yoğunluğu, nüks ve komplikasyon gelişimi açısından değerlendirmektir.

1905 yılında ilk başarılı penetran keratoplastiyi (PK) Zirm gerçekleştirmiştir. Yakın zamana kadar PK, dünya çapında en sık uygulanan kornea nakli tekniği olmuştur. Bununla

birlikte, hem ön hem de arka lameller keratoplasti teknikleri, daha az invaziv oldukları ve komplikasyon riskini azalttığı için son on yılda giderek daha popüler hale gelmiştir.[148] Bu yeni yöntemlerin hızla benimsenmesinin bir sonucu olarak, PK greftlerinin oranı Birleşik Krallık'ta son 10 yılda %45'ten %27'ye kadar kadar düşüş göstermiştir.[143] Aynı durum dünyanın diğer yerlerinde de gözlenmektedir.[149]

Literatürde farklı stromal distrofi olgularında PK ve DALK'ın başarısını karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu maküler kornea distrofili (MCD) hastalar üzerinde yapılmıştır. Geleneksel olarak PK, MCD için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur.[150,151] Endotel reddi ve PK ile endotel hücre kaybı gibi uzun dönemli komplikasyonlar nedeniyle, ön lamellar keratoplasti, kornea endotelini içermeyen çeşitli hastalıklar için PK'ye bir alternatif olarak kabul edilir. Tsubota ve ark. 1998 gibi erken bir tarihte MCD'li hastada başarı ile gerçekleştirdikleri bir derin lameller keratoplasti vakası bildirmişlerdir.[134] Daha sonraları, MCD için DALK'ın kullanıldığı küçük seriler yayınlanmıştır.[146,152] Ünal ve ark. 43 gözü içeren daha büyük serilerinde MCD için DALK'ın başarısını göstermişlerdir.[7]

MCD'de DALK ve PK'nın doğrudan karşılaştırılmasında, Kawashima ve ark.[152] DALK'ın MCD için güvenli bir seçenek olmayabileceğini öne sürerken, Patel ve ark.[153] vaka raporlarında her iki grupta da benzer sonuçlar olduğunu göstermişlerdir. Cheng ve ark.'ın[154] daha yakın tarihli bir çalışması ise, PK grubunda daha iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (BCVA) olduğunu ve bunun yanı sıra hem DALK hem de PK'da greft yetmezliği için ana risk faktörlerinden birinin hastalığın nüksetmesi olduğunu göstermişlerdir. Söğütü Sarı ve ark.[155], PK grubunda greft yetmezliğinin ve DALK grubunda endotelial başarısızlığın ana risk faktörünün greft reddi olduğunu ve 2 grup arasında benzer BCVA değerleri olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut literatür, hem DALK hem de PK'nin görme sonuçlarını iyileştirmede başarılı olduğunu göstermektedir. Reinhart ve ark.[159] tarafından yapılan bir inceleme, DALK ve PK'nin benzer BCVA ve refraktif sonuçları olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde, bizim tez çalışmamızda PK ve DALK teknikleri ile ameliyat edilen maküler stromal distrofili hastaların BCVA değerleri incelendiğinde; iki grupta da 10.yıl BCVA değerlerinin 1. yıl BCVA değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmekle birlikte, iki teknik arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Her grupta 10.yıl ortalama BCVA değerlerindeki düşüşü, gruplardaki heterojen dağılmış olan nüks ve katarakt ve glokom gibi komplikasyonlar gelişen hastaların ortalama BCVA değerini düşürmesine bağlamaktayız. Daha homojen hasta dağılımlarının olduğu geniş vaka serilerinde, daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Korneal stromal distrofi olgularında DALK ve PK prosedürleriyle başarılı sonuçlar elde edildiği daha önce bildirilmiş olsa da, korneal depozitlerin histolojik analizi, posterior kornea dokularının olası tutulumu nedeniyle lameller cerrahiyi sorgulanabilir kılmaktadır.[150,156,157] Anwar'ın "big bubble" tekniği gibi Descemet membranını koruyan yöntemlerin PK ile kıyaslanabilir hatta PK'dan daha üstün görme keskinliği sağladığı rapor edilmiştir.[125] Bu sonuç, Descemet membranı tamamen açılmadıkça PK'nın görsel sonuçlarının DALK'ın sonuçlarından daha üstün olduğunu göstermektedir. Tan ve ark. "big bubble" gibi tekniklerin PK'ye eşdeğer veya ondan daha üstün görsel sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.[158]

Greft dokusunun uzun süreli sağ kalımı, yeterince yüksek bir endotel hücre yoğunluğu ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, PK'nin, endotelial hücre kaybını hızlandırdığını ve bu nedenle bazı PK vakalarında kronik olarak greft yetmezliğine yol açtığını göstermiştir.[159] PK'den sonra yılda ortalama endotel hücre yoğunluğu kaybının %12 ile %17 arasında olduğu gösterilmiştir.[160] Ancak DALK'ta alıcı Descemet membranı ve endoteli sağlam bir şekilde yerinde iken sadece ön kornea değiştirilir ve bu, daha az immünolojik reaksiyonla birlikte endotelde daha az hasar ve ameliyattan sonra yüksek endotel hücre yoğunluğu oranı ile sonuçlanmaktadır.[161] Literatürle benzer olacak şekilde, bu tez çalışmasında da PK ile ameliyat edilen tüm hastaların 10. yıl ECD ölçümleri DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. G-PK grubunda ECD değerlerinin G-DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük, L-PK grubunda ECD değerlerinin L-DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük, M-PK grubunda ECD değerlerinin M-DALK grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Kornea nakli için en köklü prosedür olan PK, genel olarak görme fonksiyonunu iyileştirmek için kullanılan başarılı ve etkili bir tedavidir. 3992 gözün yer aldığı bir vaka serisinde, PK sonrası greft sağ kalım oranı 5 yılda %90 ve 10 yılda %82 olarak tespit edilmiştir.[162] Diğer bazı çalışmalarda ise 10 yıllık takipte PK greft sağ kalım oranının %70'in üzerinde olduğunu gösterilmiştir.[163,164] Bununla birlikte, PK'nin sonucu çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir; cerrahi endikasyon greft sağ kalım oranını önemli ölçüde etkilemektedir ve literatürde keratokonus hastalarında en iyi uzun vadeli sonuçların elde edildiği gösterilmiştir.[165] Gelişmekte olan ülkelerde, greft sağ kalım oranı birçok batı ülke araştırmasından daha düşük olarak belirtilmiştir. Bunun nedeninin yüksek riskli endikasyonları olan hastaların dahil edilmesi, daha düşük donör kornea kalitesi, ilaçlara ve uzman bakımına erişimin az olması olduğu varsayılmaktadır.[166]

İmmünolojik kornea greft reddi, PK'de greft başarısızlığının ana nedenlerinden biridir.[167] Rahman ve ark.[168], vakaların %21'inde PK'den sonra en az bir greft reddi epizodu yaşadığını, Olson ve ark.[169] ise %31'inde allogreft reaksiyonu bildirmiştir. Uzun süreli büyük çalışmalar greft başarısızlıklarının %28-34'ünün geri dönüşü olmayan greft reddinden kaynaklandığını göstermiştir.[160,162,163] PK sonrası 10 yılda rejeksiyon olmadığı durumlarda bile donör kornea endotel hücre kaybının greftin geç başarısızlığına neden olan şekilde ilerlediği belirtilmiştir.[169] Endotel hücre kaybı oranı ilk 2 yılda yaklaşık %33-40, 5. yılın sonunda %53-%70 ve 10. yılın sonrasında %12'de stabilize olarak rapor edilmiştir.[170] Armitage ve ark.[171] ise, cerrahi travmanın kronik proinflatuar ön kamara ortamına ve dolayısıyla endotelyal bozulmaya yol açtığını öne sürmüşlerdir. Geç endotelyal yetmezlik, PK sonrası greft yetmezliğinin %20-45'inden sorumludur.[135] Primer greft yetmezliği "Nakil sonrası 2 hafta içinde tanımlanabilir bir neden olmaksızın ödemli bir greftin saydamlaşmaması" olarak tanımlanır, vakaların %0-12'sinde oluşur ve genel greft başarısızlığının %1-14'ünü oluşturmaktadır.[172]

PK, oküler transplantasyonun ilk şekli olmasına rağmen, lameller cerrahi tekniklerindeki ilerleyici gelişmelerle birlikte, derin ön lameller keratoplasti (DALK), stromal patolojileri tedavi etmek için popüler bir cerrahi teknik haline gelmiştir. Alıcı DM ve endoteli yerinde bırakıldığı için teorik olarak endotel greft reddini ortadan kaldırmıştır. DALK'ta teknik olarak en zorlayıcı ve kritik adım kornea stromasının DM'den ayrılmasıdır. Çağdaş yöntemlerin çoğu, başlangıçta korneanın kısmi trepanizasyonu, ardından stromayı alttaki DM'den ayırmak için çeşitli yaklaşımları içerir. Sugita ve Kondo'nun yöntemi, hidrodelenasyon için stromaya sıvı enjekte edilmesini içerir[124]; Melles'in tekniğinde ise, lameller diseksiyon elde etmek için oftalmik viskoelastik madde kullanılmaktadır.[32] En yaygın olarak benimsenen teknik, derin stromaya hava enjekte edilen ve bu havanın alıcı DM'yi (ve bazı durumlarda posterior stromayı) dokulardan ayırdığı Anwar'ın "Big Bubble" tekniğidir.[125]

Kornea transplantasyonu için nispeten yeni bir cerrahi teknik olarak, DALK ile ilgili uzun vadeli takip verileri PK için olduğu kadar ayrıntılı değildir. Yayınlanan sınırlı çalışmalardan DALK'ta greft sağ kalım oranının PK'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada Arundhati ve ark.[173], 10 yıllık takipte PK ile karşılaştırıldığında DALK uygulanan hastalarda greft sağ kalımının önemli ölçüde daha yüksek oranda olduğunu bildirmiştir (%93,9'a karşı %72,0). Sarnicola ve ark.[174] ise ortalama 99,3'lük bir sağ kalım göstermişlerdir. Öte yandan, Avustralya korneal greft kayıt verilerine göre DALK yapılan 1531 hastada 6 yılda %77.0 greft sağ kalım oranı bildirilmiştir.[175] Aynı kayıt verilerine göre, 33

yıllık takipte yaşı n greft sağ kalımını etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir; 60 yaş altı alıcılarda yapılan DALK, 60 yaş ve üzerindeki alıcılarda yapılanlara göre daha üstün sağ kalım sağlamıştır.[175]

Donör kaynaklı kornea endotel hücreleri, alıcı bağışıklık mekanizmaları tarafından tanınmaya duyarlıdır. Alıcı endotelial hücreler DALK'ta korunduğu için, endotelial immün aracılı greft reddi oluşamaz, ancak stromal, sub-epitelial ve epitelial redler hala mümkün olabilir. Feizi ve ark., DALK'dan sonra sırasıyla vakaların %10,9'unun ve %3,1'inin sub-epitelial ve stromal greft reddi epizodlarından muzdarip olduğunu bildirmiştir.[11] Keane ve ark.[176] 2014 yılında yaptıkları sistematik incelemede rejeksiyon epizodlarının DALK'a göre PK'de meydana gelme olasılığı daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. William ve arkadaşları, geri dönüşü olmayan immünolojik red nedeniyle greft yetmezliği yüzdesini DALK'ta %1,7, PK'de %28 olarak belgelemişlerdir.[175] Karşılaştırmalı çalışmalar, ameliyat sonrası takibin farklı zaman noktalarında DALK ile PK'yı karşılaştırırken DALK'tan sonra daha düşük endotelial hücre kaybı seviyeleri göstermişlerdir. Daha uzun takip döneminde, endotel hücresi yoğunluğunun, PK'dan sonra kademeli olarak azaldığı ve ameliyattan yaklaşık 10 yıl sonra stabilize olana kadar, %67 oranında endotel hücre kaybı meydana geldiğini; bunun aksine, DALK'tan hemen sonraki dönemde endotel hücrelerinin azalmaya başladığı, ancak yaklaşık 6 ay ila 1 yıl arasında stabilize olma eğiliminde olduğu ve bu stabilizasyonu yaklaşık 10 yıl koruyabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, DALK'tan sonra ilerleyici endotelial bozulmaya bağlı geç kornea yetmezliği olasılığı daha düşüktür.[177]

Borderie ve ark.[178] yaptıkları çalışmalarında, farklı kornea patolojileri olan gözlerde, postoperatif 5. yılda DALK sonrası %22,3 ve PK sonrası %50,1 düzeyinde endotel hücre yoğunluğu kaybı bulunduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde, Shimazaki ve ark.[179] tarafından gerçekleştirilen prospektif çalışmada DALK ve PK ile ameliyat edilen gözlerin 2 yıllık takip periyodunda PK grubunda endotel hücre yoğunluğunda hızlanmış bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Literatür ile uyumlu olacak şekilde, bizim tez çalışmamızda da ameliyat edilen tüm stromal distrofi olgularında postoperatif 10. yıldaki ECD ölçümleri, DALK grubunda, PK grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$) Ancak DALK grupları incelendiğinde maküler distrofi olgularda ECD'nin dikkat çekici şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum Kawashima ve ark.[152]'nin yapmış olduğu çalışmada elde ettikleri sonuçlarla paralellik göstermektedir. Araştırmacılar bu durumu MCD'de histopatolojik olarak GAG birikiminin stromal lameller arasında, epitel içinde ve altında, keratositlerin içinde

ve endotel hücrelerinde yaygın olarak bulunmasına ve bu durumun ilerleyici endotel hücre kaybına yol açmasına bağlamaktadır.[152]

Günümüzde kornea transplantasyonunun başarısı hala büyük ölçüde kornea greft reddine bağlıdır. Al-Swailem ve ark.[180], maküler korneal distrofi nedeniyle PK cerrahisi geçiren hastalardan oluşan geniş bir vaka serisinde, gözlerin %20,5'inde endotel reddi epizodlarının meydana geldiğini ve bunların %3,5'inde geri dönüşümsüz endotel yetmezlik olduğunu göstermiştir. Bizim tez çalışmamızda da ameliyat edilen 111 gözün 4'ünde (%3,6) greft reddi gerçekleşmiştir. Bunların 2'si PK, 2'si ise DALK grubunda bulunmaktaydı. Görüldüğü üzere DALK cerrahisi endotel reddi riskini en aza indirse de, subepitelyal ve stromal greft reddi riski devam etmektedir.[181] Yine de PK grubundaki hastaların, ECD düşüklüğü nedeniyle DALK grubundakilere kıyasla endotel greft reddi açısından daha büyük risk altında olduğu düşünülmektedir.

DALK ve PK sonrası uzun dönem takipte katarakt gelişimi beklenen bir komplikasyondur. PK intraoküler bir cerrahi olduğundan beklendiği gibi katarakt oluşma riski daha yüksektir. Ayrıca tam kalınlıkta bir greft, lameller keratoplastiden daha uzun süreli ve daha yüksek sıklıkta steroid göz damlası kullanımı gerektirir bu da katarakt oluşumunun bir diğer predispozan faktörüdür. Khattak ve ark.[182] yaptıkları çalışmalarında PK'ye göre DALK sonrası daha az sıklıkta katarakt geliştiğini rapor etmişlerdir. Benzer sonuçları Liu ve ark.[183] keratokonus vakalarında PK ve DALK yöntemlerini kıyasladıkları çalışmalarında da elde etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, glokomun PK grubunda daha yaygın bir komplikasyon olduğunu da tespit etmişlerdir. DALK grubundaki %5'e kıyasla, PKP grubunda %8'inde uzun süreli tıbbi tedavi veya cerrahi müdahale gerektiren glokom gelişimi rapor edilmiştir. DALK'tan sonra PK'ye kıyasla bu azalmış glokom insidansının, esas olarak DALK'ın daha non-invaziv cerrahi doğasından ve postoperatif steroid göz damlası kullanımının daha kısa süreli ve düşük sıklıkta olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.[182]

Post-PK glokomu, kortikosteroidin neden olduğu göz içi basınç yükselmesi ve/veya ön kamara açısının cerrahiden etkilenmemesinden kaynaklanır ve insidansının %21,5 olduğu tahmin edilmektedir.[184] Ayrıca post-PK glokomu için tedaviler artmış greft riski ile ilişkilidir. Tek başına antiglokomatöz damlalarla, sadece glokom cerrahisi ve ikisi ile birlikte tedavi edilen gözlerde sırasıyla %20, %29 ve %58'lik 5 yıllık başarısızlık oranı rapor edilmiştir.[185] PK sonrası yeniden epitelizeasyon topikal kortikosteroidlerin kullanımı nedeniyle tehlikeye girmektedir. Oküler yüzey komplikasyonları greft yetmezliğinin %18'ini

oluşturmaktadır. PK sonrası mikrobiyal keratit oranının %1,76 ile %25 arasında değiştiği rapor edilmiştir.[186]

DALK sonrası glokom insidansının %5'ten az olduğu rapor edilmiştir, bu rakam PK'da bildirilenden çok daha düşüktür.[187] DALK'da ön kamara bütünlüğü bozulmadığı için iridokorneal açının potansiyel distorsiyonunun azaldığı varsayılmıştır, bu nedenle glokom gelişme riski PK'dekinden daha düşüktür. DALK sonrası topikal kortikosteroidlerin kullanımı genellikle PK'de gerekenden daha kısadır, bu da kortikosteroidin neden olduğu GİB yükselmesi riskini azaltmaktadır.[188] Bu tez çalışmasına dahil edilen vakaların %29,73'ünde uzun dönem takiplerde komplikasyon geliştiği, bu komplikasyonların da en sık katarakt (%33,3), ikinci sırada ise glokom (%30,3) olduğu gözlenmiştir. Gruplar ile komplikasyon oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek komplikasyon görülme oranının %37,5 ile M-PK grubunda olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki benzer komplikasyon oranlarının, grupların yaş ortalamasının $54,33 \pm 5,5$ olması ve her bir grubun yaş ortalamasının birbirleri ile benzerlik göstermesi; bu nispeten yüksek sayılabilecek yaş ortalamasının primer katarakt ve glokom gelişimi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

DALK'ın PK'ya göre bazı avantajları olsa da, DALK'a özgü bir takım komplikasyonlar vardır. DM'yi stromadan ayırmaya çalışırken intraoperatif mikro perforasyonlar oluşabilmektedir. 1 mm veya daha küçük olanların intraoperatif olarak yönetilebileceği ve onlay anterior stromal greft transplantasyonunu engellemediği, ancak postoperatif DM dekolmanı ve çift ön kamara oluşumu gelişebileceği söylenmektedir.[189] Bu, hava veya gaz tamponadı ile endotelin stromaya yeniden ataçmanını gerektirebilir. Bazı vakalarda bu tamponad pupiller bloğa neden olabilmektedir. Bu nedenle hava ya da gaz, rezorbe oluncaya kadar dikkatle izlenmelidir.[157] DM'nin makro-perforasyonları veya büyük lameller yırtılmaları durumunda, genellikle intraoperatif olarak PK'ye dönüşüm gereklidir; 2010'da yapılan bir çalışmada %60 gibi yüksek bir dönüşüm oranı rapor edilmiştir.[190] DALK popülerlik kazandıkça, bu komplikasyon oranı %16.2 - 20.7 arasına düşmüştür.[188]

Endotel tutulumu, nüks açısından önemli bir etkidir. Özellikle MCD olgularında endotel tutulumunun olmadığını belirlemek için optik koherens tomografinin kullanılması cerrahlar için daha bilgilendirici olabilmektedir.[155] Donör materyalde stromal distrofilerin tekrarladığı bilinmektedir ve hem DALK hem de PK prosedürü için bu durum gelişebilmektedir. PK uygulanan hastalarda kornea distrofisinin rekürrensini daha geniş bir takip döneminde (18 yıl) %50'ye varan oranlarda olduğu bildirilmiş olsa da, henüz DALK için

yeterli karşılaştırılabilir sonuç mevcut değildir.[118] Ünal ve ark.[7] maküler kornea distrofisi için “big bubble” DALK uyguladıkları hastalarında rekürrens oranını %2,3 olarak belgelemişlerdir. Bu çalışmadan farklı olacak şekilde bizim çalışmamızda 10. yılda PK prosedürü sonrası nüks oranı %35,7, DALK prosedürü sonrasında ise %26,2 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın nedeninin bizim çalışmamızın takip süresinin daha uzun olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Daha önceki çalışmalar, nüks oranının takip süresi ile doğru orantılı olarak arttığını ve daha sonra yeniden ameliyat edilme ihtiyacı oluştuğunu göstermiştir.[116,118]

Akova ve ark.[118]’ın çalışmasında PK sonrası maküler distrofi için ortalama nüks süresi 182 ay olarak rapor edilmiş ve 18 yılda tekrarlama olasılığı %50 olarak bulunmuştur. Lyons ve ark.[119] tarafından yapılan; granüler korneal distrofi için PK ve lameller keratoplastinin nüks açısından kıyaslandığı bir çalışmada ise iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nüks oluşma süresinin cerrahi teknikten bağımsız olduğu belirtilmiştir. Meisler ve ark.[121]’ın lattice distrofisi olan 61 PK (39 hasta) üzerinde yaptıkları çalışmada, 29 PK’nin (%48) 3 ila 26 yıl arasında değişen bir süreden sonra nüksettiğini ortaya koyulmuştur. Ortalama rekürrens süresinin 9 yıl olarak bulunduğu bu çalışmada, en yüksek nüks oranı lattice korneal distrofide saptanmıştır.[121] Literatürdeki bu bilgilerle uyumlu olacak şekilde bu tez çalışmasında da tüm gruplar karşılaştırıldığında en yüksek nüks oranının %40,9 ile PK ameliyatı olan lattice distrofisi grubunda olduğu saptanmış, bunun DALK cerrahisi uygulanmış olan lattice distrofili hastalardan anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir. Maküler ve granüler distrofi olgularında ise nüks açısından iki cerrahi teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Maküler distrofi olgularında hem DALK (%25) hem de PK (%25) teknikleri arasında aynı nüks oranının bulunması literatürde de daha önce belirtildiği gibi maküler distrofinin endotelial tutulumu olduğu yönündeki şüpheleri desteklemektedir. Bununla birlikte takip süresi arttıkça gruplardaki nüks oranlarının değişiklik gösterebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. En önemli limitasyon vaka dağılımlarının eşitsizliği olarak görülse de, literatürde Türkiye’de belirtilen stromal distrofi türleri görülme sıklığı ile benzerlik göstermektedir. Bir diğer limitasyon ise vaka sayılarının azlığı olarak değerlendirilebilir. Çok merkezli, daha geniş vaka sayıları içeren serilerde bulguların dağılımı farklılık gösterebilir. Bununla birlikte, stromal distrofiler gibi nadir görülen olguların tek merkezli bir çalışmada, 10 yıllık takip süresinde değerlendirilmesi, önemli sonuçlar sunmaktadır. Lakin takip süresi uzadıkça sonuçların değişebileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu tez çalışması ile birlikte korneal stromal distrofi olgularında PK ve DALK cerrahileri sonrası uzun dönem takip değerlendirmesinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. “Big-bubble” tekniği ile uygulanan DALK cerrahisi, korneal stromal distrofisi olan gözlerde PK cerrahisi ile karşılaştırılabilir sonuçlar sağlayan alternatif ancak cerrahi teknik açısından zor bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte BCVA, uzun dönem nüks ve başta katarakt ve glokom olmak üzere komplikasyon gelişimi açısından iki tekniğin birbirine üstünlüğü tespit edilmemiştir. DALK cerrahisi endotel hücre yoğunluğunu muhafaza etmesi açısından penetran keratoplastiye belirgin üstünlük sağlamaktadır. Çalışmamızda rejeksiyon oranlarında farklılık tespit edilmese de bu üstünlüğün rejeksiyon oranlarında belirgin farklılık yaratması beklenmektedir.

DALK ameliyatı için korneal stromal distrofi hastalarını seçerken, ameliyat sonrası endotelial dekompanasyon olasılığını değerlendirmek önemlidir. Derin ön lameller keratoplasti ameliyatı, uzun dönem endotel yetmezliği ile greft reddi riskini en aza indirmekte, gözün yapısal bütünlüğünü korumaktadır. Bu nedenle, iyi bir cerrahi tecrübe gerektirmesinin yanı sıra, eşlik eden endotel tutulumu olmayan kornea stromal distrofi hastalarında DALK cerrahisi uygulanabilir bir cerrahi seçenektir.

7. KAYNAKLAR

1. Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):1–38.
2. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivelä T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis MJ, Rapuano CJ, Van Rij G, Kim EK, Klintworth GK. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* [Internet]. 2008;27 Suppl 2:S1-83. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/19337156>
3. Szaflik JP, Oldak M, Maksym RB, Kamińska A, Pollak A, Udziela M, Płoski R, Szaflik J. Genetics of Meesmann corneal dystrophy: a novel mutation in the keratin 3 gene in an asymptomatic family suggests genotype-phenotype correlation. *Mol Vis* [Internet]. 2008 Sep 15;14:1713–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806880>
4. Klintworth GK, Meyer R, Dennis R, Hewitt AT, Stock EL, Lenz ME, Hassell JR, Stark WJJ, Kuettner KE, Thonar EJ. Macular corneal dystrophy. Lack of keratan sulfate in serum and cornea. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1986 Dec;7(3):139–43.
5. Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rødab E, Boman H. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):420–6.
6. Reddy JC. Deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of stromal corneal dystrophies. *Cornea*. 2013;32(8):301–5.
7. Ünal M, Arslan OS, Atalay E, Mangan MS, Bilgin AB. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for the Treatment of Stromal Corneal Dystrophies. *Cornea* [Internet]. 2013;32(3). Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/2013/03000/Deep_Anterior_Lamellar_Keratoplasty_for_the.14.aspx
8. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588–98.
9. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea*. 2005 Apr;24(3):259–61.
10. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012 Feb;35(1):39–45.
11. Feizi S, Jafarinasab MR, Karimian F, Hasanpour H, Masudi A. Central and peripheral corneal thickness measurement in normal and keratoconic eyes using three corneal pachymeters. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(3):296–304.
12. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1778–85.
13. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):503–12.
14. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Sep;54:49–63.

15. Kruse FE. Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye*. 1994;8(2):170–83.
16. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001 May;20(4):374–84.
17. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Mar;38(3):779–82.
18. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: current status. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(6):599–614.
19. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987 Feb;28(2):212–20.
20. Desir J, Abramowicz M. Congenital hereditary endothelial dystrophy with progressive sensorineural deafness (Harboyan syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Oct;3:28.
21. Wilson SE. Bowman's layer in the cornea– structure and function and regeneration. *Exp Eye Res* [Internet]. 2020;195(January):108033. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108033>
22. Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Rodrigues M, Hackett J, Krachmer J, Gipson IK. Development of the anchoring structures of the epithelium in rabbit and human fetal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 May;29(5):727–36.
23. Gordon MK, Foley JW, Birk DE, Fitch JM, Linsenmayer TF. Type V collagen and Bowman's membrane. Quantitation of mRNA in corneal epithelium and stroma. *J Biol Chem*. 1994 Oct;269(40):24959–66.
24. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001 Apr;85(4):437–43.
25. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2015/07/02. 2015 Nov;49:1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26145225>
26. Cher I. Ocular surface concepts: development and citation. Vol. 12, *The ocular surface*. United States; 2014. p. 10–3.
27. Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul;44(7):2941–8.
28. Jang MS, Roldan AN, Frausto RF, Aldave AJ. Posterior polymorphous corneal dystrophy 3 is associated with agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Vision Res* [Internet]. 2014/04/26. 2014 Jul;100:88–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780443>
29. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-descemet's layer (Dua's Layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778–85.
30. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. Vol. 85, *The British journal of ophthalmology*. 2001. p. 379–81.
31. Santos LN, Fernandes BF, De Moura LR, Cheema DP, Maloney S, Logan P, Burnier MN. Histopathologic study of corneal stromal dystrophies: A 10-year experience.

- Cornea. 2007;26(9):1027–31.
32. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1999 Mar;83(3):327–33.
 33. Yoeruek E, Bayyoud T, Hofmann J, Szurman P, Bartz-Schmidt K-U. Comparison of pneumatic dissection and forceps dissection in Descemet membrane endothelial keratoplasty: histological and ultrastructural findings. *Cornea*. 2012 Aug;31(8):920–5.
 34. Solari HP, Ventura MP, Perez ABA, Sallum JMF, Burnier MNJ, Belfort RJ. TGFB1 gene mutations in Brazilian patients with corneal dystrophy. *Eye (Lond)*. 2007 May;21(5):587–90.
 35. Bron AJ. Genetics of the corneal dystrophies: what we have learned in the past twenty-five years. *Cornea*. 2000 Sep;19(5):699–711.
 36. Suesskind D, Auw-Haedrich C, Schorderet DF, Munier FL, Loeffler KU. Keratoepithelin in secondary corneal amyloidosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* = *Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 2006 Jun;244(6):725–31.
 37. Holland EJ, Daya SM, Stone EM, Folberg R, Dobler AA, Cameron JD, Doughman DJ. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology*. 1992 Oct;99(10):1564–8.
 38. Santo RM, Yamaguchi T, Kanai A, Okisaka S, Nakajima A. Clinical and histopathologic features of corneal dystrophies in Japan. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):557–67.
 39. Klintworth GK, Oshima E, al-Rajhi A, al-Saif A, Thonar EJ, Karciloglu ZA. Macular corneal dystrophy in Saudi Arabia: a study of 56 cases and recognition of a new immunophenotype. *Am J Ophthalmol*. 1997 Jul;124(1):9–18.
 40. Thonar EJ, Lenz ME, Klintworth GK, Caterson B, Pachman LM, Glickman P, Katz R, Huff J, Kuettner KE. Quantification of keratan sulfate in blood as a marker of cartilage catabolism. *Arthritis Rheum*. 1985 Dec;28(12):1367–76.
 41. Jonasson F, Oshima E, Thonar EJ, Smith CF, Johannsson JH, Klintworth GK. Macular corneal dystrophy in Iceland. A clinical, genealogic, and immunohistochemical study of 28 patients. *Ophthalmology*. 1996 Jul;103(7):1111–7.
 42. Klintworth GK, Smith CF. Macular corneal dystrophy. Studies of sulfated glycosaminoglycans in corneal explant and confluent stromal cell cultures. *Am J Pathol* [Internet]. 1977 Oct;89(1):167–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/143892>
 43. Akama TO, Nishida K, Nakayama J, Watanabe H, Ozaki K, Nakamura T, Dota A, Kawasaki S, Inoue Y, Maeda N, Yamamoto S, Fujiwara T, Thonar EJ, Shimomura Y, Kinoshita S, Tanigami A, Fukuda MN. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet*. 2000 Oct;26(2):237–41.
 44. Liu NP, Dew-Knight S, Rayner M, Jonasson F, Akama TO, Fukuda MN, Bao W, Gilbert JR, Vance JM, Klintworth GK. Mutations in corneal carbohydrate sulfotransferase 6 gene (CHST6) cause macular corneal dystrophy in Iceland. *Mol Vis*. 2000 Dec;6:261–4.

45. Zhang J, Wu D, Li Y, Fan Y, Dai Y, Xu J. A comprehensive evaluation of 181 reported CHST6 variants in patients with macular corneal dystrophy. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 Feb 4;11(3):1019–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30716718>
46. Iida-Hasegawa N, Furuhashi A, Hayatsu H, Murakami A, Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Mutations in the CHST6 Gene in Patients with Macular Corneal Dystrophy: Immunohistochemical Evidence of Heterogeneity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Aug 1;44(8):3272–7. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0910>
47. Sultana A, Klintworth GK, Thonar EJ-MA, Vemuganti GK, Kannabiran C. Immunophenotypes of macular corneal dystrophy in India and correlation with mutations in CHST6. *Mol Vis*. 2009;15:319–25.
48. Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical aspects and treatment. *Acta Ophthalmol*. 1990 Aug;68(4):384–9.
49. Akiya S, Brown SI. Granular Dystrophy of the Cornea: Characteristic Electron Microscopic Lesion. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1970 Aug 1;84(2):179–92. Available from: <https://doi.org/10.1001/archopht.1970.00990040181011>
50. Yanoff M, Fine BS, Colosi NJ, Katowitz JA. Lattice Corneal Dystrophy: Report of an Unusual Case. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1977 Apr 1;95(4):651–5. Available from: <https://doi.org/10.1001/archopht.1977.04450040117018>
51. Iwamoto T, Stuart JC, Srinivasan BD, Mund ML, Farris RL, Donn A, DeVoe AG. Ultrastructural variation in granular dystrophy of the cornea. *Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol Albr von Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1975;194(1):1–9.
52. Korvatska E, Munier FL, Djemaï A, Wang MX, Frueh B, Chiou AG, Uffer S, Ballestrazzi E, Braunstein RE, Forster RK, Culbertson WW, Boman H, Zografos L, Schorderet DF. Mutation hot spots in 5q31-linked corneal dystrophies. *Am J Hum Genet*. 1998 Feb;62(2):320–4.
53. Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, Le Paslier D, Zografos L, Pescia G, Schorderet DF. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997 Mar;15(3):247–51.
54. Blanco-Marchite C, Sánchez-Sánchez F, López-Sánchez E, Escribano J. R124C and R555W TGFBI mutations in Spanish families with autosomal-dominant corneal dystrophies. *Mol Vis*. 2007 Aug;13:1390–6.
55. Akimune C, Watanabe H, Maeda N, Okada M, Yamamoto S, Kiritoshi A, Inoue Y, Shimomura Y, Tano Y. Corneal guttata associated with the corneal dystrophy resulting from a betaig-h3 R124H mutation. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2000 Jan;84(1):67–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10611102>
56. Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y. Varied appearance of cornea of patients with corneal dystrophy associated with R124H mutation in the BIGH3 gene. *Cornea*. 1999 Jul;18(4):424–9.
57. Dogru M, Katakami C, Nishida T, Yamanaka A. Alteration of the ocular surface with recurrence of granular/avellino corneal dystrophy after phototherapeutic keratectomy: report of five cases and literature review. *Ophthalmology*. 2001 Apr;108(4):810–7.

58. Jun RM, Tchah H, Kim T, Stulting RD, Jung SE, Seo KY, Lee DH, Kim EK. Avellino corneal dystrophy after LASIK. *Ophthalmology*. 2004 Mar;111(3):463–8.
59. Lee JH, Stulting RD, Lee DH, Lee CS, Kim WC, Kim EK. Exacerbation of granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy) after LASEK. *J Refract Surg*. 2008 Jan;24(1):39–45.
60. Feizi S, Pakravan M, Baradaran-Rafiee A-R, Yazdani S. Granular corneal dystrophy manifesting after radial keratotomy. *Cornea*. 2007 Dec;26(10):1267–9.
61. Capoluongo E, De benedetti G, Concolino P, Sepe M, Ambu R, Faa G, Sciandra F, Santonocito C, D'alberto A, Caselli M, Brancaccio A. First Genetic Analysis of Lattice Corneal Dystrophy Type I in a Family from Bulgaria. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2005 Nov 1;15(6):804–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/112067210501500624>
62. Liu Z, Wang Y, Gong Q, Xie L. An R124C mutation in TGFBI caused lattice corneal dystrophy type I with a variable phenotype in three Chinese families. *Mol Vis*. 2008 Jun;14:1234–9.
63. Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res*. 1969 Dec;1(4):314–24.
64. Eifrig DEJ, Afshari NA, Buchanan HW 4th, Bowling BL, Klintworth GK. Polymorphic corneal amyloidosis: a disorder due to a novel mutation in the transforming growth factor beta-induced (BIGH3) gene. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1108–14.
65. Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y. Immunohistology of kerato-epithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. *Curr Eye Res*. 2000 Nov;21(5):891–6.
66. Meretoja J. Comparative histopathological and clinical findings in eyes with lattice corneal dystrophy of two different types. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd*. 1972;165(1):15–37.
67. Rodrigues MM, Rajagopalan S, Jones K, Nirankari V, Wisniewski T, Frangione B, Gorevic PD. Gelsolin Immunoreactivity in Corneal Amyloid, Wound Healing, and Macular and Granular Dystrophies. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1993;115(5):644–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414714643>
68. Hotta Y, Fujiki K, Ono K, Fujimaki T, Nakayasu K, Yamaguchi T, Kanai A. Arg124Cys mutation of the betaig-h3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1998;42(6):450–5.
69. Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea*. 1992 Mar;11(2):93–101.
70. Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:616–48.
71. Brownstein S, Jackson WB, Onerheim RM. Schnyder's crystalline corneal dystrophy in association with hyperlipoproteinemia: histopathological and ultrastructural findings.

- Can J Ophthalmol. 1991 Aug;26(5):273–9.
72. McCarthy M, Innis S, Dubord P, White V. Panstromal Schnyder corneal dystrophy. A clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. *Ophthalmology*. 1994 May;101(5):895–901.
 73. Yamada M, Mochizuki H, Kamata Y, Nakamura Y, Mashima Y. Quantitative analysis of lipid deposits from Schnyder's corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 1998 Apr;82(4):444–7.
 74. Mehta JS, Vithana EN, Venkataraman D, Venkatraman A, Poh R, Beuerman RW, Aung T, Tan DTH. Analysis of conjunctival fibroblasts from a proband with Schnyder corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2008 Jul;14:1277–81.
 75. Orr A, Dubé M-P, Marcadier J, Jiang H, Federico A, George S, Seamone C, Andrews D, Dubord P, Holland S, Provost S, Mongrain V, Evans S, Higgins B, Bowman S, Guernsey D, Samuels M. Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS One* [Internet]. 2007 Aug 1;2(8):e685–e685. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17668063>
 76. Nicholson DH, Green WR, Cross HE, Kenyon KR, Massof D. A clinical and histopathological study of François-Neetens speckled corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1977 Apr;83(4):554–60.
 77. Grupcheva CN, Craig JP, Sherwin T, McGhee CN. Differential diagnosis of corneal oedema assisted by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001 Jun;29(3):133–7.
 78. Purcell Jr JJ, Krachmer JH, Weingeist TA. Fleck Corneal Dystrophy. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1977 Mar 1;95(3):440–4. Available from: <https://doi.org/10.1001/archophth.1977.04450030082009>
 79. Boisset G, Polok BK, Schorderet DF. Characterization of pip5k3 fleck corneal dystrophy-linked gene in zebrafish. *Gene Expr Patterns*. 2008 Jul;8(6):404–10.
 80. Odland M. Dystrophia corneae parenchymatosa congenita. A clinical, morphological and histochemical examination. *Acta Ophthalmol*. 1968;46(3):477–85.
 81. Rødahl E, Van Ginderdeuren R, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H. A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2006 Sep;142(3):520–1.
 82. Cappel EF, Sigelman RJ, Doughman DJ. Posterior amorphous corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1977 May;83(5):629–32.
 83. Moshegov CN, Hoe WK, Wiffen SJ, Daya SM. Posterior amorphous corneal dystrophy. A new pedigree with phenotypic variation. *Ophthalmology*. 1996 Mar;103(3):474–8.
 84. Erdem U, Muftuoglu O, Hurmeric V. In vivo confocal microscopy findings in a patient with posterior amorphous corneal dystrophy. Vol. 35, *Clinical & experimental ophthalmology*. Australia; 2007. p. 99–102.
 85. Johnson AT, Folberg R, Vrabec MP, Florakis GJ, Stone EM, Krachmer JH. The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology*. 1990 Jan;97(1):104–9.

86. Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(4):127–36.
87. Srinivasan R. Kinetics of the ablative photodecomposition of organic polymers in the far ultraviolet (193 nm). *J Vac Sci Technol B Microelectron Process Phenom* [Internet]. 1983 Oct 1;1(4):923–6. Available from: <https://avs.scitation.org/doi/abs/10.1116/1.582712>
88. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1983 Dec;96(6):710–5.
89. Orndahl M, Fagerholm P, Fitzsimmons T, Tengroth B. Treatment of corneal dystrophies with excimer laser. *Acta Ophthalmol*. 1994 Apr;72(2):235–40.
90. Nassaralla BA, Garbus J, McDonnell PJ. Phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophies at 1.5 to 4 years. *J Refract Surg*. 1996;12(7):795–800.
91. Paparo LG, Rapuano CJ, Raber IM, Grewal S, Cohen EJ, Laibson PR. Phototherapeutic keratectomy for Schnyder's crystalline corneal dystrophy. *Cornea*. 2000 May;19(3):343–7.
92. Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology*. 1999 Aug;106(8):1490–7.
93. Dogru M, Katakami C, Yamanaka A. Refractive changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2001 May;27(5):686–92.
94. Amm M, Duncker GI. Refractive changes after phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(6):839–44.
95. Ellies P, Bejjani RA, Bourges JL, Boelle PY, Renard G, Dighiero P. Phototherapeutic keratectomy for BIGH3-linked corneal dystrophy recurring after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003 Jun;110(6):1119–25.
96. Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE, Mack RJ, Durrie DS, Hassanein KM, Graham CE. Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology*. 1999 May;106(5):971–6.
97. Ayres BD, Rapuano CJ. Excimer Laser Phototherapeutic Keratectomy. *Ocul Surf* [Internet]. 2006;4(4):196–206. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012412701660>
98. Fitzsimmons TD, Fagerholm P, Härfstrand A, Schenholm M. Hyaluronic acid in the rabbit cornea after excimer laser superficial keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Oct;33(11):3011–6.
99. Inoue M, Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Jun;34(7):2313–5.
100. Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH. Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea*. 2006;25(3):257–63.
101. Das S, Langenbucher A, Seitz B. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. *J Refract Surg*.

- 2005;21(6):727–31.
102. Hafner A, Langenbucher A, Seitz B. Long-term results of phototherapeutic keratectomy with 193-nm excimer laser for macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):392–6.
 103. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg*. 1989;5(4):258–61.
 104. Castroviejo R. Keratoplasty: An historical and experimental study, including a new method, Part II. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1932;15(10):905–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939432914433>
 105. Castroviejo R. Keratoplasty: An Historical and Experimental Study, Including A New Method Part I. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1932;15(9):825–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939432908459>
 106. Smith RE, McDonald HR, Nesburn AB, Minckler DS. Penetrating Keratoplasty: Changing Indications, 1947 to 1978. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1980 Jul 1;98(7):1226–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/archopht.1980.01020040078009>
 107. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1855–65.
 108. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. How successful is corneal transplantation? A report from the Australian Corneal Graft Register. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 2):219–27.
 109. Beauchamp GR. Pediatric keratoplasty: problems in management. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979;16(6):388–94.
 110. Schanzlin DJ, Goldberg DB, Brown SI. Transplantation of congenitally opaque corneas. *Ophthalmology*. 1980 Dec;87(12):1253–64.
 111. Waring GO 3rd, Laibson PR. Keratoplasty in infants and children. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1977;83(2):283–96.
 112. Vanathi M, Panda A, Vengayil S, Chaudhuri Z, Dada T. Pediatric keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(2):245–71.
 113. López-Plandolit S, Etxebarria J, Acera A, Castiella G, Durán JA. [Protected penetrating keratoplasty: surgical technique and endothelial response]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Apr;83(4):231–6.
 114. Chen W, Ren Y, Zheng Q, Li J, Waller SG. Securing the anterior chamber in penetrating keratoplasty: an innovative surgical technique. *Cornea*. 2013 Sep;32(9):1291–5.
 115. Arslan OŞ, Ünal M, Arici C, Cicik E, Mangan S, Atalay E. Novel Method to avoid the open-sky condition in penetrating keratoplasty: Covered cornea technique. *Cornea*. 2014;33(9):994–8.
 116. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2003;22(1):19–21.
 117. Robin AL, Green WR, Lapsa TP, Hoover RE, Kelley JS. Recurrence of macular

- corneal dystrophy after lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1977 Oct;84(4):457–61.
118. Akova YA, Kirkness CM, McCartney ACE, Ficker LA, Rice NSC, Steele ADM. Recurrent macular corneal dystrophy following penetrating keratoplasty. *Eye* [Internet]. 1990;4(5):698–705. Available from: <https://doi.org/10.1038/eye.1990.98>
 119. Lyons CJ, McCartney AC, Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. Granular corneal dystrophy. Visual results and pattern of recurrence after lamellar or penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101(11):1812–7.
 120. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Okuyama Y, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Corneal Higher Order Aberrations in Granular, Lattice and Macular Corneal Dystrophies. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 18;11(8):e0161075. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161075>
 121. Meisler DM, Fine M. Recurrence of the clinical signs of lattice corneal dystrophy (type I) in corneal transplants. *Am J Ophthalmol*. 1984 Feb;97(2):210–4.
 122. Brierly SC, Izquierdo LJ, Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2000 May;19(3):329–32.
 123. Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 5):673–88.
 124. 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.
 125. 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.
 126. Watson SL, Ramsay A, Dart JKG, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1676–82.
 127. Watson SL, Tuft SJ, Dart JKG. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):556–60.
 128. Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea*. 2000 Sep;19(5):611–6.
 129. Morris E, Kirwan JF, Sujatha S, Rostron CK. Corneal endothelial specular microscopy following deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue. *Eye (Lond)*. 1998;12 (Pt 4):619–22.
 130. Panda A, Bageshwar LM, Ray M, Singh JP, Kumar A. Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for corneal lesions. *Cornea*. 1999 Mar;18(2):172–5.
 131. Shimazaki J. The evolution of lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000 Aug;11(4):217–23.
 132. Gasset AR. Lamellar keratoplasty in the treatment of keratoconus: conectomy. *Ophthalmic Surg*. 1979 Feb;10(2):26–33.
 133. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea*. 3(3):217–8.
 134. Tsubota K, Kaido M, Monden Y, Satake Y, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J. A new

- surgical technique for deep lamellar keratoplasty with single running suture adjustment. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jul;126(1):1–8.
135. Borderie VM, Boëlle P-Y, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Predicted long-term outcome of corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2354–60.
 136. Noble BA, Agrawal A, Collins C, Saldana M, Brogden PR, Zuberbuhler B. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK): visual outcome and complications for a heterogeneous group of corneal pathologies. *Cornea*. 2007 Jan;26(1):59–64.
 137. Chiou AG-Y, Bovet J, de Courten C. Management of corneal ectasia and cataract following photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Apr;32(4):679–80.
 138. McAllum PJ, Segev F, Herzig S, Rootman DS. Deep anterior lamellar keratoplasty for post-LASIK ectasia. *Cornea*. 2007 May;26(4):507–11.
 139. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb;134(2):167–73.
 140. Mathews PM, Lindsley K, Aldave AJ, Akpek EK. Etiology of Global Corneal Blindness and Current Practices of Corneal Transplantation: A Focused Review. *Cornea*. 2018 Sep;37(9):1198–203.
 141. Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR. Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts. *Transplant Proc*. 1999 May;31(3):1472–5.
 142. Wang HM, Kaplan HJ, Chan WC, Johnson M. The distribution and ontogeny of MHC antigens in murine ocular tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987 Aug;28(8):1383–9.
 143. Report A. <https://www.organdonation.nhs.uk/helping-you-to-decide/about-organ-donation/statistics-about-organ-donation/transplant-activity-report/>. 2020;
 144. Malbran ES. Corneal dystrophies: a clinical, pathological, and surgical approach. 28 Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1972 Nov;74(5):771–809.
 145. Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol*. 1978;23(2):71–122.
 146. Vajpayee RB, Vasudendra N, Titiyal JS, Tandon R, Sharma N, Sinha R. Automated lamellar therapeutic keratoplasty (ALTK) in the treatment of anterior to mid-stromal corneal pathologies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Dec;84(6):771–3.
 147. Wylegała E, Wróblewska EM, Tarnawska D, Mierzwa M. [Applying deep lamellar keratoplasty in corneal disorders without endothelial abnormalities]. *Klin Oczna*. 2003;105(5):263–6.
 148. Qiao Zhang A, Rubenstein D, Joshua Price A, Côté E, Levitt M, Sharpen L, Slomovic A. Evolving surgical techniques of and indications for corneal transplantation in Ontario: 2000 - 2012. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2013;48(3):153–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008418212005704>
 149. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in

- Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol*. 2018 Apr;188:91–8.
150. al Faran MF, Tabbara KF. Corneal dystrophies among patients undergoing keratoplasty in Saudi Arabia. *Cornea*. 1991 Jan;10(1):13–6.
 151. Pandrowala H, Bansal A, Vemuganti GK, Rao GN. Frequency, distribution, and outcome of keratoplasty for corneal dystrophies at a tertiary eye care center in South India. *Cornea*. 2004 Aug;23(6):541–6.
 152. Kawashima M, Kawakita T, Den S, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for lattice and macular corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol*. 2006 Aug;142(2):304–9.
 153. Patel AK, Nayak H, Kumar V. Comparative evaluation of big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in a case of macular corneal dystrophy. *Cornea*. 2009 Jun;28(5):583–5.
 154. Cheng J, Qi X, Zhao J, Zhai H, Xie L. Comparison of penetrating keratoplasty and deep lamellar keratoplasty for macular corneal dystrophy and risk factors of recurrence. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):34–9.
 155. Sogutlu Sari E, Kubaloglu A, Unal M, Pinero D, Bulut N, Erol MK, Özertürk Y. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy: a randomized trial. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):267–274.e1.
 156. Brady SE, Rapuano CJ, Arentsen JJ, Cohen EJ, Laibson PR. Clinical indications for and procedures associated with penetrating keratoplasty, 1983–1988. *Am J Ophthalmol*. 1989 Aug;108(2):118–22.
 157. Shimmura S, Tsubota K. Deep anterior lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):349–55.
 158. Tan DTH, Anshu A, Parthasarathy A, Htoon HM. Visual acuity outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2010 Oct;94(10):1295–9.
 159. Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2002 Jan;86(1):35–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801500>
 160. Inoue K, Kimura C, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Corneal endothelial cell changes twenty years after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46(2):189–92.
 161. Reinhard T, Böhringer D, Hüschen D, Sundmacher R. [Chronic endothelial cell loss of the graft after penetrating keratoplasty: influence of endothelial cell migration from graft to host]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002 Jun;219(6):410–6.
 162. Thompson RWJ, Price MO, Bowers PJ, Price FWJ. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1396–402.
 163. Fukuoka S, Honda N, Ono K, Mimura T, Usui T, Amano S. Extended long-term results of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2010 May;29(5):528–30.
 164. Mannis MJ, Holland EJ, Gal RL, Dontchev M, Kollman C, Raghinaru D, Dunn SP, Schultze RL, Verdier DD, Lass JH, Raber IM, Sugar J, Gorovoy MS, Sugar A, Stulting

- RD, Montoya MM, Penta JG, Benetz BA, Beck RW. 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.
165. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1633–8.
 166. Joshi SA, Jagdale SS, More PD, Deshpande M. Outcome of optical penetrating keratoplasties at a tertiary care eye institute in Western India. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2012;60(1):15–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22218240>
 167. 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.
 168. Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye (Lond)*. 2009 Jun;23(6):1288–94.
 169. Olson RJ, Pingree M, Ridges R, Lundergan ML, Alldredge CJ, Clinch TE. Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complications. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Jul;26(7):987–91.
 170. Kubaloglu A, Koytak A, Sari ES, Akyol S, Kurnaz E, Ozerturk Y. Corneal endothelium after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus: A four-year comparative study. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2012;60(1). Available from: https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2012/60010/Corneal_endothelium_after_deep_anterior_lamellar.7.aspx
 171. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Aug;44(8):3326–31.
 172. Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Franch A, Birattari F, Carito G, Cucco F, Prosdocimo G, Sala M, Delle Noci N, Primavera V, Frigo AC, Grigoletto F, Ponzin D. 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.
 173. Arundhati A, Chew MC, Lim L, Mehta JS, Lang SS, Htoon HM, Tan DT. Comparative Study of Long-term Graft Survival Between Penetrating Keratoplasty and Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2021 Apr;224:207–16.
 174. Sarnicola V, Toro P, Sarnicola C, Sarnicola E, Ruggiero A. Long-term graft survival in deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2012 Jun;31(6):621–6.
 175. Williams KA, Lowe MT, Bartlett CM, Kelly L, Coster DJ. the Australian Corneal Graft Registry 2007 Report. 2007; Available from: <http://hdl.handle.net/2328/1723>
 176. Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jul;(7):CD009700.
 177. Salouti R, Masoumpour M, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Ghoreyshi M, Melles GRJ. Changes in corneal endothelial cell profile measurements after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2013 Jun;32(6):751–6.
 178. 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.

179. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):159–65.
180. Al-Swailem SA, Al-Rajhi AA, Wagoner MD. Penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy. *Ophthalmology* [Internet]. 2005;112(2):220–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642004014642>
181. Arslan OS, Ünal M, Tuncer I, Yücel I. Deep anterior lamellar keratoplasty using big-bubble technique for treatment of corneal stromal scars. *Cornea*. 2011 Jun;30(6):629–33.
182. Khattak A, Nakhli FR, Al-Arfaj KM, Cheema AA. Comparison of outcomes and complications of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty performed in a large group of patients with keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2018;38(3):985–92.
183. Liu H, Chen Y, Wang P, Li B, Wang W, Su Y, Sheng M. Efficacy and safety of deep anterior lamellar keratoplasty vs. penetrating keratoplasty for keratoconus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(1):e0113332.
184. Wu S, Xu J. Incidence and risk factors for postpenetrating keratoplasty glaucoma: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):1–13.
185. Sugar A, Tanner JP, Dontchev M, Tennant B, Schultze RL, Dunn SP, Lindquist TD, Gal RL, Beck RW, Kollman C, Mannis MJ, Holland EJ. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study. *Ophthalmology*. 2009 Jun;116(6):1023–8.
186. Griffin B, Walkden A, Okonkwo A, Au L, Brahma A, Carley F. Microbial Keratitis in Corneal Transplants: A 12-Year Analysis. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2020 Oct 29;14:3591–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154618>
187. Huang OS, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT, Wong TT. Incidence and Risk Factors of Elevated Intraocular Pressure Following Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2016 Oct;170:153–60.
188. Liu S, Wong YL, Walkden A. Current Perspectives on Corneal Transplantation. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2022 Mar 4;16:631–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35282172>
189. Den S, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Impact of the descemet membrane perforation on surgical outcomes after deep lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2007 May;143(5):750–4.
190. Unal M, Bilgin B, Yucel I, Akar Y, Apaydin C. Conversion to deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): learning curve with big-bubble technique. *Ophthalmic surgery, lasers imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2010;41(6):642–50.