

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KERATOPLASTİDE GREFT BAŞARISINI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zülfiye KÖKTAŞ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KERATOPLASTİDE GREFT BAŞARISINI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zülfiye KÖKTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zülfiye KÖKTAŞ'a ait "Keratoplastide Graft Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Mehmet BAYKARA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum yaklaşık 4,5 yıl süren uzmanlık eğitimim süresi içerisinde, Göz Hastalıkları Uzmanı olmamda büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve tezimin planlaması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında çok büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, Doç. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY'a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Değer BİLGEÇ'e ve tez yazım sürecinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY'a, verilerin taranması aşamasında büyük pay sahibi olan çok sevgili asistan arkadaşlarıma, istatistik aşamasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Muzaffer BİLGİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Köktaş, Z. Keratoplastide Greft Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Bu uzmanlık tezinde, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde penetran keratoplasti yapılan hastalara ait veriler retrospektif olarak incelenerek, cerrahi endikasyon dağılımları, greft sağkalımı (cerrahi başarı) ve greft sağkalımına etki eden faktörlerin değerlendirmesi amaçlandı. 1993-2017 yılları arasında penetran keratoplasti (PKP) ameliyatı yapılan ve takipleri olan 294 hasta çalışmaya alındı. Hastaya ve donöre ait bilgiler ile PKP cerrahi işlemi ve PKP cerrahisi sonrasında ait bilgiler değerlendirildi. Penetran keratoplasti endikasyonları arasında ilk dört sırada psödotakik/afakik büllöz keratopati (%45,0), enfeksiyonlar (%15,7), mekanik travmalar (%13,6) ve keratokonus (%13,1) sırası ile yer almaktaydı. Yıllar içerisinde psödotakik/afakik büllöz keratopati endikasyonu yüzdesinin azaldığı, enfeksiyon endikasyonu yüzdesinin arttığı görüldü. Tüm PKP'lerin 1, 2 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %87,1, %72,4 ve %59,2 olarak bulundu. Endikasyonlara göre greft saydamlığı yüzdesi değerlendirildiğinde; keratokonus olgularında %91,8, kornea distrofilerinde %70,3, kronik inflamasyon nedeniyle cerrahi yapılan olgularda %54,2, psödotakik/afakik büllöz keratoplastide %51,2, travma (mekanik ve kimyasal) tanılı grubunda %50 ve enfeksiyon tanılı grubunda %43,6 olarak saptandı. Kronik inflamasyon tanılı grubunun %33,3'ünde, enfeksiyon tanılı grubunun %32,2'sinde ve psödotakik/afakik büllöz keratopati tanılı grubunun %31,1'inde ameliyat sonrası glokom geliştiği saptandı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, PKP öncesi düşük görme seviyesi varlığının, oküler cerrahi öyküsünün bulunması ve afaki'nin greft başarısızlığı riskini artırdığı görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise; primer kornea hastalığı (OR aralığı: 4,48-13,32) ve cerrahi sonrası glokom varlığı (OR: 1,68, p=0,04) greft sağkalımına etki eden anlamlı risk faktörleri olarak saptandı. Primer korneal hastalıklar içerisinde greft başarısızlığı riskini en çok artıran faktör birden fazla kornea patolojisi (OR:13,32) bulunmasıydı.

Anahtar Kelimeler: Penetran Keratoplasti, Keratoplasti Endikasyonları, Greft Sağkalımı, Greft Başarısızlığı, Keratoplastide donör etkisi

ABSTRACT

Koktas, Z. Evaluation of Factors Affecting the Graft Success in keratoplasty, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2018. In this specialist thesis presentation, penetrating keratoplasty operations performed in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Ophthalmology Department Cornea Unit were examined retrospectively and the aims were to evaluate indications of penetrating keratoplasty, graft survival (surgical success) and factors affecting graft survival. Two-hundred-and-ninety-four patients who underwent penetrating keratoplasty (PKP) surgery between 1993-2017, were included in the study. Patient and donor information, intraoperative and the postoperative records were obtained. The first four most common indications were pseudophakic/aphakic bullous keratopathy (45.0%), infection (15.7%), mechanical trauma (13.6%) and keratoconus (13.1%). Over the years, the percentage of indications for pseudophakic/aphakic bullous keratopathy decreased and the percentage of infection indications increased. Overall graft survival rates at the 1st, 2nd and 5th year were 87.1%, 72.4% and 59.2, respectively. The highest graft transparency rate was observed in the keratoconus group (91.8%), followed by the dystrophy group 70.3% in, 54.2% in the chronic inflammation group, 51.2% in pseudophakic/aphakic bullous keratopathy, 50.0% trauma (mechanical and chemical) diagnosis group and in infection diagnosis group was 43.6%. Postoperatively newly developed glaucoma was present in 33.3% of the chronic inflammation group, 32.2% of the infectious group and 31.1% of the pseudophakic/aphakic bullous keratopathy group. According to univariate logistic regression analysis, preoperative low visual acuity, history of ocular surgery and aphakia increased the risk of graft failure. In the multivariable logistic regression analysis; primary corneal disease (OR range: 4,48-13,32) and presence of postoperative glaucoma (OR: 1.68) were significant risk factors for graft failure. In the primary corneal disease group, presence of multiple corneal pathologies had the highest risk for graft failure. (OR: 13,32)

Key Words: Penetrating Keratoplasty, Keratoplasty Indications, Graft Survival Rates, Graft Failure, Donor effect for keratoplasty

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea	3
2.1.1. Kornea Anatomisi	3
2.1.2. Kornea Histolojisi	3
2.1.3. Korneal Saydamlık	7
2.1.4. Kornea Damarlanması	9
2.1.5. Kornea İnnervasyonu	9
2.2. Keratoplasti	11
2.2.1. Tarihçe	11
2.2.2. Keratoplasti Teknikleri	13
2.2.3. Penetran Keratoplasti	14
2.2.4. Penetran Keratoplastinin Anatomik Endikasyonları	17
2.2.5. Penetran Keratoplastinin Klinik Endikasyonları	18
2.2.6. Donör Korneaya ait Özellikler	21
2.2.7. Keratoplastide Prognoz ve Greft Reddi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABK	Afakik Büllöz Keratopati
AK GİL	Arka Kamara Göz İçi Lens
AK	Astigmatik Keratotomi
ALK	Automated Lamellar Keratoplasty
ATP	Adenosin Trifosfat
AVE	Ortalama Hücre Alanı
CCTS	The Collaborative Corneal Transplantation Studies
CD	Hücre Yoğunluğu
CDS	Cornea Donor Study
CV	Varyasyon (değişkenlik) katsayısı
D	Diyoptri
DALK	Derin Anteriyor Lameller Keratoplasti
DMEK	Descemet Membran Endotelyal Keratoplasti
DMSO	Dimetilsülfoksil
DSAEK	Descemet Soyucu Otomatize Endotelyal Keratoplasti
DSEK	Descemet Soyucu Endotelyal Keratoplasti
EBAA	Eye Bank Association of America
EKC	Epidemic Keratoconjunctivitis
EKKE	Ekstrakapsüler Katarakt Ekstraksiyonu
GİB	Göz İçi Basıncı
GİL	Göz İçi Lens

HLA	Human Leukocyte Antigen
İKKE	Intrakapsüler Katarakt Ekstraksiyonu
KP	Keratoplasti
LASIK	Laser-Assisted in Situ Keratomileusis
LK	Lamellar Keratoplasti
MAX	En Büyük
MHC	Major Histocompatibility Complex
MİN	En Küçük
MK	McCarey Kaufman
mm	Milimetre
OR	Odds Ratio
ÖK GİL	Ön Kamara Göz İçi Lens
PBK	Psödotakik Büllöz Keratopati
PKP	Penetran Keratoplasti
PRK	Photorefractive Keratectomy
RA	Romatoid Artrit
RK	Radyal Keratotomi
SD	Standart Sapma
SEP	Subepitelyal pleksus
SMAS	Specular Microscopy Ancillary Study
SSS	Santral Sinir Sistemi
μ	Mikron

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kornea Histolojisi	7
2.2. Kornea İnnervasyonu	10
2.3. Speküler Mikroskopinin Kantitatif Verileri	29
2.4. Penetran Keratoplasti sonrası stromal greft reddi–Subepitelyal İnfiltratlar	32
2.5. Penetran Keratoplasti sonrası greft reddi – Alıcı yatağı vaskülarize olan bir olguda keratik presipitatlar ve stromal ödem	33
4.1. Greft sağkalım analizi	39
4.2. Greft sağkalımı cinsiyet ilişkisi	40
4.3. Greft sağkalımı yaş ilişkisi	40
4.4. 2001 yılı öncesi ve sonrasında endikasyonların dağılımı	42
4.5. Endikasyonlara göre greft saydamlığı oranı	44
4.6. Greft sağkalımı PKP öncesi oklüler cerrahi sayısı ilişkisi	51
4.7. Donör ölüm nedeni dağılımı	52
4.8. Donör-alıcı cinsiyeti karşılaştırması ile greft sağkalımı ilişkisi	54
4.9. Greft sağkalımı greft çapı (mm) ilişkisi	55
4.10. PKP öncesi ve sonrası görme keskinliği dağılımı	57

TABLOLAR

	Sayfa
4.1. PKP Endikasyonu	41
4.2. Primer Korneal Hastalık Dağılımı	42
4.3. Primer Korneal hastalık ile greft saydamlığı ilişkisi	43
4.4. PKP öncesi görme keskinliği dağılımı	44
4.5. PKP öncesi görme keskinliği ile greft saydamlığı ilişkisi	45
4.6. PKP öncesi ve sonrası glokom tanısı varlığı	45
4.7. PKP öncesi glokom tanısı olan hastaların primer korneal hastalığa göre dağılımı	46
4.8. PKP sonrası yeni glokom tanısı alan hastaların primer korneal hastalığa göre dağılımı	46
4.9. Glokom ile greft saydamlığı ilişkisi	47
4.10. PKP sonrası kullanılan antiglokomatöz molekül sayısı ile greft saydamlığı ilişkisi	47
4.11. PKP sonrası glokomu olan hastalarda medikal tedavi ve glokom cerrahisinin greft saydamlığı ile ilişkisi	48
4.12. PKP Öncesi Lens Durumu	48
4.13. PKP öncesi lensin durumu ile greft saydamlığı arasındaki ilişki	49
4.14. PKP öncesi geçirilmiş keratoplasti sayısı	49
4.15. PKP öncesi geçirilmiş oküler cerrahi sayısı	50
4.16. PKP öncesi geçirilmiş keratoplasti sayısının greft saydamlığına etkisi	50
4.17. PKP öncesi geçirilmiş oküler cerrahi sayısının greft saydamlığı ile ilişkisi	50
4.18. Donörlerin özelliklerine göre dağılımı	52
4.19. Donör-Alıcı cinsiyeti kıyaslamasına göre dağılım	53
4.20. Donör yaşı ve cinsiyeti ile greft saydamlığı ilişkisi	53
4.21. Donör cinsiyeti ve donör-alıcı cinsiyeti karşılaştırması ile greft saydamlığı ilişkisi	53
4.22. Donör kornea greft çapı dağılımı	54
4.23. Donör kornea greft çapının greft saydamlığı ile ilişkisi	55
4.24. Kullanılan sütür teknikleri	55

	Sayfa
4.25. Sütür tekniğı ile greft saydamlığı ilişkisi	56
4.26. Penetran Keratoplastiye ek olarak yapılan cerrahi girişimler	56
4.27. PKP Sonrası Görme Keskinliği dağılımı	57
4.28. PKP sonrası lens durumu	57
4.29. PKP sonrası immunsupresif kullanımı ile greft saydamlığı ilişkisi	58
4.30. Penetran keratoplastide greft başarısızlığına etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	60



1. GİRİŞ

Kornea avasküler, saydam, optik kırıcılığı yüksek ve ışığın retinaya yönlenmesini sağlayan önemli bir doku penceresidir. Retina üzerinde keskin bir hayalin oluşması ve görme keskinliğinin korunmasının ilk şartı saydam ve kırıcılık gücü uygun korneanın varlığıdır. Korneada ülserler gelişmesi, skar oluşması, dejenerasyonlar ve distrofiler gibi patolojiler, saydam olan korneanın özelliklerinin bozulmasına ve geri dönüşümsüz görme azalmasına neden olur. Görsel rehabilitasyonun sağlanabilmesi için patolojik kornea tabakasının sağlıklı bir doku ile değiştirilmesi gerekir.

Keratoplasti (kornea nakli), dünya çapında en eski ve en yaygın olarak uygulanan insan doku nakilleri arasında yer almaktadır. İlk başarılı keratoplasti, 1906'da Eduard Konrad Zirm tarafından uygulanmıştır.[1] Tam kat kalınlıkta kornea dokusunun çıkartılarak yerine tam kat kalınlıktaki sağlıklı kornea dokusunun nakledildiği cerrahi işleme Penetran Keratoplasti (PKP) denir. Her ne kadar son yıllarda lameller cerrahi teknikleri ön plana çıkmaya başlamışsa da, PKP kornea opaklığı için altın standart tedavi olmaya devam etmektedir.

PKP'nin endikasyonları ve sonuçları, dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde keratokonus ve kornea distrofileri birinci sırada endikasyon nedeni iken, gelişmekte olan ülkelere enfeksiyon ve psödotakik /afakik büllöz keratopati PKP endikasyonu oluşturmaktadır.[2-4] Gelişmiş ülkelerdeki greft sağkalımı ve başarılı prognoz endikasyondaki bu farklılık ile açıklanabilir.[5-7]

PKP, ülkemizin birçok kliniğinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, greft yetmezliğinin PKP'de önemli bir sorun olduğu bildirilmiştir.[8-10] Greft yetmezliği, immün ve/veya immünolojik olmayan nedenler ile gelişebilir. Greft sağkalımına etki eden faktörlerin bilinmesi, görme ve prognoz beklentisi açısından önemli olup, olguların detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu neden ile greft sağkalımını etkileyen faktörleri saptamak, PKP cerrahi sonrası dönemdeki takip ve tedavi planını belirlemeye yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın amacı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde yapılan penetran keratoplasti cerrahilerinin; endikasyon dağılımlarını, greft sağkalımını (cerrahi başarı) ve greft sağkalımına etki eden faktörleri değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Kornea Anatomisi

Kornea gözün ön kısmının merkezinde yer alan çevresindeki diğer dokulardan farklı olarak saydam, damarsız bir dokudur. Korneanın ön yüzü gözyaşı film tabakası ile arka yüzü aköz ile temas halindedir. Prekorneal gözyaşı film tabakası ortalama 7 μ m kalınlıktadır.[11] Gözyaşı film tabakası en dışta göz kapağındaki meibomian bezler tarafından üretilen lipid tabaka, ortada lakrimal gland ve yardımcı gözyaşı bezleri tarafından üretilen aköz tabaka ve en içte konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilen mukoprotein tabakadan oluşur. Düzensiz olan kornea ön yüzü gözyaşı film tabakası ile ıslandığında düzgün bir optik yüzey elde edilmiş olur. Her göz kırpma hareketiyle kornea ön yüzeyi gözyaşı ile tekrardan ıslatılmaktadır. Havadaki serbest oksijen gözyaşında çözünmektedir ve bu durum damarsız olan santral korneanın oksijenlenmesinde ve beslenmesinde hayati öneme sahiptir. Kalınlığı santralde yaklaşık 0,52 mm'dir. Kenara gidildikçe 0,65 mm kalınlığa kadar çıkmaktadır. Yeni doğanda kornea çapı 10 mm'dir. Erişkin çapına 2 yaşında ulaşır.[12, 13] Ön çapı horizontalde 11–12 mm, vertikalde 9–11 mm'dir. Arka yüzeyde ise her iki çap ortalama 11,7 mm'dir. Merkezi 1/3'lük kısım optik zondur. Ön eğrilik yarıçapı 7,5-8 mm iken, arka eğrilik yarıçapı ortalama 6,8 mm'dir. Korneanın ön yüzünün de, arka yüzünün de optik fonksiyonu vardır. Toplam kırıcılık gücü, bu iki yüzeydeki kırıcılık güçlerinin toplamıdır. Buna göre hava-gözyaşı (+44 D), gözyaşı-kornea (+5 D), kornea-ön kamara sıvısı (-6 D) gibi ortamlar arası kırıcılıklar toplandığında, korneanın refraktif gücü + 43 D olur.[14]

2.1.2. Kornea Histolojisi

Kornea histolojik olarak beş tabakadan oluşmaktadır. Tabakalar önden arkaya; epitel, Bowman membranı, stroma, Descemet membranı ve endotel şeklinde sıralanmaktadır.

Epitel

Epitel tabakası ortalama 50-60 mikron kalınlığındadır ve kornea kalınlığının % 10'unu oluşturur. Yüzey ektoderm kökenlidir. Epitel hücreleri 3 farklı tipten

oluşur: En alt kısmında Bowman tabakasına dayalı tek kat halinde ortalama $6000/\text{mm}^2$ hücre yoğunluğunda bazal küboidal hücreler vardır. Bazal küboidal hücreler hemidezmosomlarla ve tip VII kollajen yardımıyla bazal laminaya tutunmaktadırlar. Limbustaki kök hücreler mitozla çoğalarak kornea merkezine doğru ilerleyerek bazal kolumnar hücreleri oluştururlar. Kornea epitelinde çoğalma yeteneği sadece bazal kolumnar hücrelerde vardır. Bazal hücreler mitoz ile bölünerek 2-3 sıradan oluşan kanat hücrelerine sonrasında epitel tabakasının en üst katında bulunan 3-4 sıradan oluşan yüzey hücrelerine dönüşür. Epitel hücreleri merkezi korneada 5-7 sıradan oluşur, bu sayı limbusta 15 hücreye kadar artar.[15] Bazal membran derin hücreler tarafından salınan ekstrasellüler bir matriksten oluşmaktadır. Normal durumlarda tip IV kollajen ve laminin bazal membranın ana yapısını oluşturmaktadır. Yaklaşık $0.05\mu\text{m}$ kalınlığındadır ve alttaki Bowman tabakasına sıkıca bağlıdır. Epitel hücrelerinde myelinsiz sinir lifleri sıklıkla bulunup çoğunlukla bazal hücrelerin katındadır.[16]

Bowman Tabakası

8 –14 μm kalınlıktadır. Temel olarak tip I ve III kollajen liflerinin düzensiz diziliminden oluşmuştur ve hücre içermez. Travmaya karşı dirençlidir. Mikroorganizma ve tümör hücrelerinin korneaya invazyonuna karşı bariyer oluşturur. Yenilenme yeteneği yoktur. Travma sonucu iz bırakarak iyileşir.[17]

Stroma

Kornea kalınlığının %90'nını oluşturur, 500 μm kalınlığındadır. Keratositler, kollajen lifler ve ekstrasellüler matriksten oluşur. Yaklaşık % 78'i su ve kuru ağırlığın %70'i kollajen lifler tarafından oluşturulmaktadır. Kollajen liflerin büyük çoğunluğu tip I kollajendir ayrıca tip III, V, VI kollajen de bulunmaktadır. Ön 1/3 stromada daha ince (0,2-1,2 μm kalınlık), daha dar (0,5-30 μm genişlik) olan kollajen lameller ağırlıklı olarak oblik olarak dizilir, dikey dallanmalar yaparak iç içe geçerler. Arka 2/3 stromada daha kalın (1-2,5 μm kalınlık), daha geniş (100-200 μm) olan kollajen lameller paralel olarak dizilirler, bazı kollajen lifleri Descemet membranına girse de önemli bir bağlanma yoktur. Kollajen fibriller arasında glikozaminoglikanlar bulunmaktadır. Kornea stromasındaki glikozaminoglikanların %65,2'ini keratan sülfat geri kalan kısmını ise kondroitin sülfat ve dermatan sülfat oluşturmaktadır. Ön

1/3 stromada dermatan sülfat daha fazla bulunurken, arka 2/3 stromada keratan sülfat daha fazla bulunmaktadır.[18, 19] Kornea stromasının ana hücresi keratositlerdir. Keratositlerin ortalama ömrü 2-3 yıldır. Histolojik kesitlerde ön 1/3 stromada orta ya da arka stromaya göre daha yüksek yoğunlukta hücre bulunduğu ve bu keratositlerin, daha yüksek oksijen geçirgenliği ile korele olarak iki kat fazla mitokondri içerdikleri gösterilmiştir. Arka stromada, ön ve orta stromaya göre daha yüksek hücre hacmi/ekstrasellüler matriks oranı olduğu görülmüştür.[20-22] Keratositler yaralanmalarda fibroblastlara dönüşerek yara onarımını sağlar, bu nedenle travma ve enfeksiyon stromada ödem ve skar dokusuna neden olur.[23]

Descemet Membranı

Descemet membranı endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Descemet membranı iki tabakadan oluşur; yaklaşık 3 µm kalınlığında ön bantlı tabaka, in utero gelişir ve zamanla nispeten sabit kalır. Arka bantsız tabaka, yaşam boyunca endotel hücreleri tarafından salgılanan materyalle oluşturulur, kalınlığı ilerleyen yaş ile birlikte 15-16 µm'ye kadar artar.[24] İridokorneal açıya 2 mm uzaklıkta son bularak Schwalbe çizgisini yapar. Kafes tarzında dizilmiş ince kollajen liflerden oluşur. Yapısında tip IV, tip VIII kollajen ve laminin bulunmaktadır. Descemet membranı stroma arka yüzeyine sıkıca bağlıdır ve stromadaki değişikliklerde Descemet kırışıklıkları oluşur. Descemet membranı yırtıklarında aköz hümör stromaaya diffüze olur ve stromal ödem gelişir.[25] Harminder Singh Dua ve ark. tarafından kornea stroması ve Descemet membranı arasında yer alan 6. tabaka 2013 yılında tanımlanmıştır. Spesifik keratoplasti teknikleri (pre-Descemet teknikler) sırasında korneal bubble oluşturulması işlemleri bu tabakanın varlığının en önemli kanıtı ve kullanım alanıdır. Elektron mikroskopik tekniklerle bu tabaka üzerindeki deneysel veriler elde edilmiştir; Descemet membranı ve stroma arasındaki ince bir tabakadır, kalınlığı yaklaşık 15 mikrondur, stromanın diğer bölgelerine göre daha güçlü ve hava geçirmez yapıdadır.[26]

Endotel

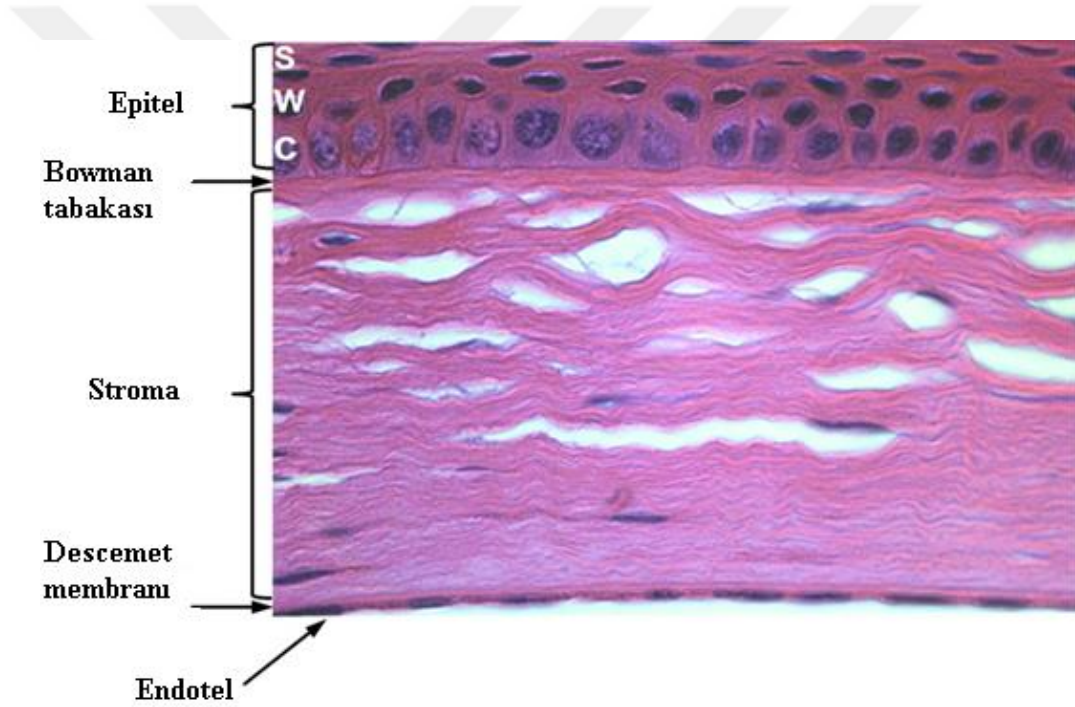
Kornea endoteli Descemet membranı üzerine yerleşmiş tek katlı, altıgen hücrelerden oluşan bir tabakadır, bu hücreler hayat boyu topografi ve yoğunluk açısından değişim göstermektedir. Yeni doğanda endotel hücreleri büyük çekirdekli,

küçük sitoplazmalı ve yuvarlak görünümündedirler. Kornea olgunlaştıkça hücrelerin şekli değişip düzenli altıgen dizilim gösterirler. Bu sayede geometrik ve termodinamik olarak en stabil ve yüzey gerilimi en düşük olan bal peteği görünümlü hücre konfigürasyonu oluşur. Doğumda 10 μm olan hücre yükseklikleri yaşlandıkça yassılaşır ve yetişkinlerde yaklaşık 5 μm 'lik bir yüksekliğe ulaşırlar. Endotel tabakasında yaklaşık 500,000 heksagonal hücre bulunmaktadır ve endotel hücreleri rejenere olamadıkları için bu sayı yaşla beraber azalmaktadır. Yeni doğanda endotel hücre yoğunluğu yaklaşık 5,000 hücre/ mm^2 'dir.[27] Korneadaki büyümeye ve yaşa bağlı hücre ölümleri nedeniyle endotel sayısı 20 yaşında ortalama 3,000 hücre/ mm^2 'dir. Sonraki yıllarda endotel hücreleri yılda ortalama %0,6 oranında azalmaktadır. Her hangi bir nedenden ötürü endotel hücrelerinin sayılarının azalması (600 hücre/ mm^2 'den az) kornea katlarında su miktarının artmasına neden olur.[28-30] Endotel hücreleri 0,1-0,2 μm genişlikte ve 0,5-0,6 μm yükseklikte 20 ila 30 tane mikrovillus içerir. Endotel hücrelerinin ön kamaraya bakan yüzüne apikal, Descemet membranına tutunan yüzüne bazal, birbirlerine bakan yüzlerine lateral yüz adı verilmektedir. Endotel hücreleri kendileri tarafından salgılanan Descemet membranına bazal yüzlerinde bulunan çok sayıda hemidesmozomlar aracılığıyla bağlanırlar. Hücrelerin lateral yüzleri de birbirleriyle tight-junction ve gap-junctionlar ile bağlıdır. Gap junctionların bariyer fonksiyonuna katkıları yoktur, görevleri hücreler arası iletişimi sağlamaktır. Apikal yüzde ise makula okludens ve zonula okludens birleşmeleri mevcut olup bunlar hücreleri tam olarak sarmazlar. Böylece hümör aköz ve stroma arasında sızdıran bir bariyer oluşmaktadır.

Endotel hücrelerinin metabolik aktivitesi çok yüksektir. Dolayısıyla çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı ve serbest ribozomlar içermektedirler. Ana enerji kaynağı aközden alınan glikozdur ve oksijen gereksinimi de aközden karşılanır.[31]

Endotel hücrelerinin başlıca görevleri;

1. Bariyer görevi: Hücreler arasındaki zonula okludensler vasıtasıyla suyun aközden stromaya geçişini kontrollü olarak bir miktar engeller.
2. Aktif pompa görevi: Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesiyle normal kornea hidrasyonunu sağlar. Bariyer ve aktif pompa görevleri sayesinde korneal saydamlığa önemli katkı sağlar.
3. Pinositoz yoluyla aközden partiküllerin veziküller halinde taşınmasını sağlar.
4. Endotelyal stres durumunda Descemet membranı ve endotel hücre tabakası arasında fibroz bir tabaka (arka kollajen tabaka) oluşturur.



Şekil 2.1. Kornea Histolojisi (Griffith ve ark.'dan alınmıştır.[32])

2.1.3. Korneal Saydamlık

Kornea görünen ışığın %90'ını geçirir. Korneal saydamlık için kan ve lenf damarları ile sinir liflerinin etrafındaki miyelin kılıfın eksikliği ve stromanın uygun hidrasyonu gerekir. Epitel ve endotel kaldırıldığında kornea stroması su emer ve şişer. Normal kornealarda, korneanın şişme basıncı 55mmHg'dir. Şişme basıncı kornea kalınlığı ile ters orantılıdır. Korneanın su tutmasının nedeni negatif elektrik

yükü taşıyan glikozaminoglikanların (keratan sülfat, dermatan sülfat, kondroitin sülfat) birbirini itme gücüdür. Uygun hidrasyon sayesinde kornea lamellerinin birbirine çok yakın ve paralel olan seyri muhafaza edilip kırılan ışığın dağılması engellenir.[33, 34]

Kornea saydamlığı epitelin ve endotelin sağladığı şu mekanizmalarla devam ettirilmektedir;

- Epitelin gözyaşına karşı bariyer fonksiyonu
- Kornea yüzeyinden buharlaşma
- Endotelin kornea-aköz bariyeri fonksiyonu
- Endotelin pompa fonksiyonu

Endotel ve epitel su iyonlarının stromaya geçişine karşı bir bariyer oluşturur. Epitelin direnci endotele göre çok daha yüksektir. Endotel-aköz bariyeri tam sızdırmaz değildir. Suyun ve küçük moleküllerin korneanın derinlerine ilerlemesini sağlayarak korneanın metabolik ihtiyacının karşılanmasını sağlamaktadır. Yani endotelyal bariyerin sıvı sızdırması bir gerekliliktir.[35] Endotele ulaşan sıvı, endotel pompasıyla geri pompalanıp kornea su seviyesi sabit tutulmaktadır. Endotel pompası işlevi birkaç mekanizmayla açıklanmaktadır. Endotel hücrelerinin lateral duvarında bol miktarda bulunan Na^+/K^+ -ATPaz enzimi ile hücreler arası aralığa Na^+ iyonu, hücre içine ise K^+ iyonu taşınır. Bu işlem için gerekli olan ATP aerobik ve anaerobik glikolizle üretilir. Hücre sitoplazmasında bulunan karbonik anhidraz enzimi ile de HCO_3^- anyonları oluşturulur. Endotel hücrelerinden ön kamaraya HCO_3^- ve Na^+ iyonları aktif olarak salınır. Sonuç olarak Na^+ iyon konsantrasyonunun stromada düşük olmasından kaynaklanan bir ozmotik fark oluşturulur. Oluşan bu ozmotik farkla da endotel hücrelerinden ön kamaraya pasif su akışı gerçekleşir. Gözyaşından su buharlaşması da kornea dehidratasyonuna katkıda bulunur. Buharlaşmayla birlikte göz yaşı tabakası hipertonic hale gelir ve bunun sonucunda da epitel hücrelerinden ve stromadan dışarıya su çekilmesi gerçekleşir. Kornea hastalıkları, travmaları ve fizyolojik uyku halleri gibi gözün uzun süre kapalı kaldığı durumlarda kornea metabolizması yavaşladığı için kornea kalınlığı tümü ile artar. Ancak fizyolojik uykuda bu artma çok küçük değerde olup (0.01-0.015 mm), uyandıktan hemen sonra,

göz kapaklarının açılıp buharlaşma mekanizmalarının çalışmasıyla eski haline döner.[36, 37]

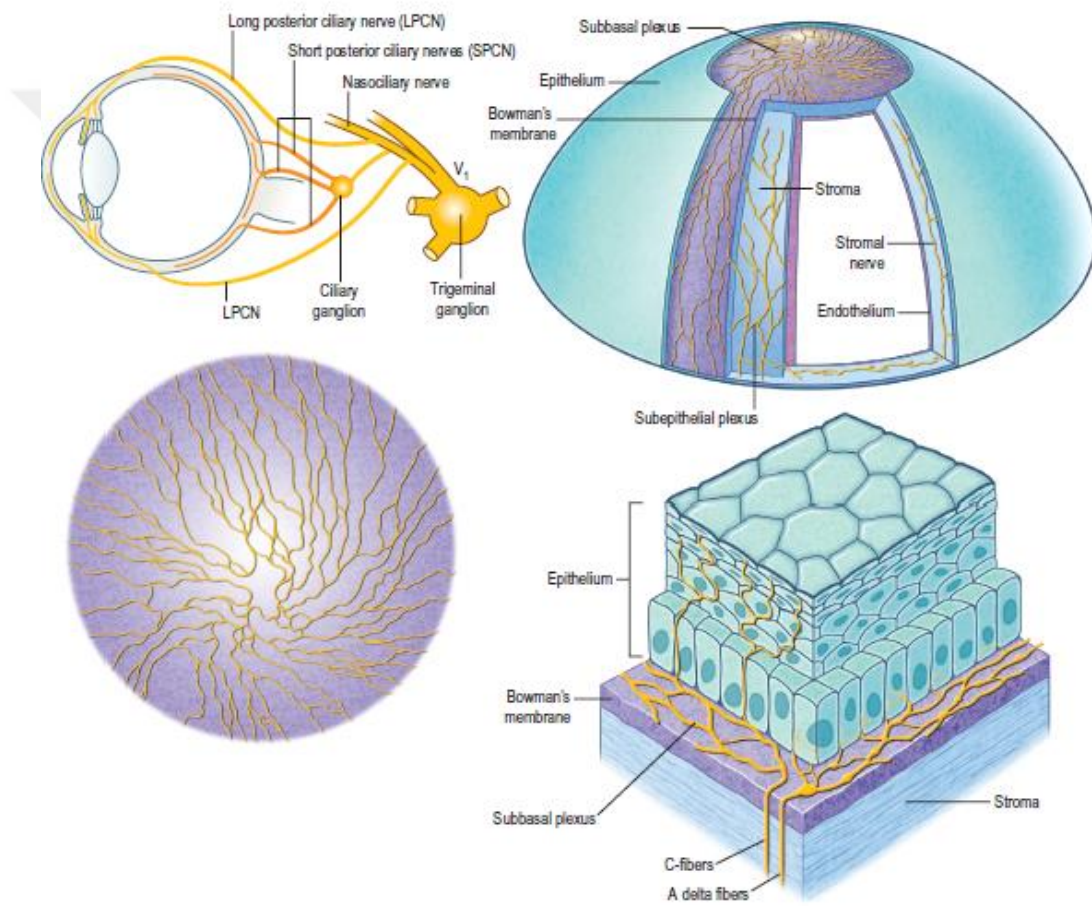
2.1.4. Kornea Damarlanması

Kornea damarsız bir dokudur. Limbusta epitel altında arklar şeklinde ön siliyer damarların episkleral dallarından gelen damarlar yüzeyel marjinal pleksusu oluşturur. Korneanın lenfatik dolaşımı yoktur. Limbus epiteli altında lenfatik ağ mevcuttur. Temporaldakiler kulak önü bezlerinde, nazaldekiler ise çene altı bezlerinde toplanırlar.[38, 39]

2.1.5. Kornea İnervasyonu

Kornea insan vücudunda en fazla innerve olan ve en sensitif olan dokulardan biridir. Sinir uçlarının en yoğun olarak bulunduğu dokudur. Duyarlılığı deriden 300-600 kat fazla olup 1mm^2 'sinde yaklaşık 16000 adet sinir terminali (~2.2 milyon sinir sonlanması) bulunmaktadır.[14, 40] Hem trigeminustan gelen duyu inervasyonu, hem de superior servikal gangliondan gelen adrenerjik sempatik inervasyonu alır. Primer olarak trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanan silier sinirlerin duysal lifleri ile innerve olur. Ortalama çapları 20.3 ± 7.0 mikron olan uzun silier sinirler perilimbal sinir halkasını oluşturur. Korneya giriş yapan bu ana sinir demetleri, daha sonra dallara ayrılarak, midstromal ve subepitelyal pleksusları oluştururlar.[41] Subepitelyal pleksus (SEP), Bowman tabakasını delerek kornea epiteline ulaşan düz ve eğrisel sinirlerden oluşmaktadır. SEP yoğunluğu ve anatomik özellikleri değişkenlik göstermektedir. Kornea periferinde Bowman tabakası penetrasyonu santrale göre daha yoğundur. Bowman tabakasını epitele geçen stromal sinirler, yaklaşık yirmi adet subbazal sinir liflerine ayrılırlar. Subbazal sinir lifleri anastomoz yaparak santralde ve midperiferde subbazal pleksusları oluşturur. Kornea periferinde subbazal pleksus yoğunluğu santrale göre daha azdır. Bu nedenle, santralde kornea duyarlılığı perifere göre daha fazladır. Subbazal pleksustan köken alan tüm intraepitelyal sinir uçları, epitelin tüm katmanlarında sonlanmaktadır.[40, 41] Yüzeyel epitel hücreleri arasında sonlanan sinir uçlarının oküler yüzeye yakın olması, korneayı çevresel maruziyetlere (hava kirliliği, kuruluk, inflamasyon, buharlaşma vb.) bağlı oluşan hasarlara duyarlı hale getirmektedir.[42]

Rosenthal ve Borssok'a göre, kornea içerisinde ağrı (nosiseptör) ile ilişkili farklı tipte sinir lifleri bulunmaktadır. Bunlar mekanik reseptörler (~%20), polimodal reseptörler (~%70) ve soğuk reseptörleri (~%10)'dur.[43] Mekanik tipteki reseptörler uyarıldıklarında çok hızlı ileti oluştururlar ve keskin ağrının oluşumundan sorumludurlar. Polimodal nosiseptörler mekanik kuvvetlerin yanısıra ısı, asidik/bazik koşullar ve kimyasallar gibi diğer uyarılarla da aktive olurlar. Soğuk termoreseptörler ise ısının düşmesiyle uyarılırlar.



Şekil 2.2. Kornea İnnervasyonu[14]

2.2. Keratoplasti

Hasarlanmış korneanın sağlıklı kornea ile değiştirilmesi işlemine kornea transplantasyonu ya da “keratoplasti” denmektedir. Günümüzde en çok yapılan ve başarı oranı en yüksek doku naklidir.[1]

2.2.1. Tarihçe

1813 yılında Almanya’da Dr. K. Himly opak korneası olan bir hayvana, diğer hayvandan aldığı şeffaf korneayı takarak bu fikri ortaya atmıştır. 1824’de F. Reisenger opak insan korneası ile şeffaf hayvan korneasının değiştirilmesi fikrini ortaya atarak ilk olarak keratoplasti terimini kullanmıştır. SLL Bigger hayvanlarda ilk başarılı penetran keratoplastiyi gerçekleştirmiştir. 1872’de Henry Power hayvanlarda ve insanlarda deneysel çalışmalar yapmıştır. İlk olarak uygun greft yerleşimi ve enfeksiyondan kaçınmanın zorunluluğuna, taze donör kullanımının gerekliliğine ve endotelde minimal travma olmasının da önemine dikkat çekmiştir.

1886’da Von Hippel ilk lameller kornea transplantasyonunun sonucunu bildirmiştir. İlk başarılı penetran keratoplasti 1906 yılında Eduard Konrad Zirm tarafından alkali yanıklı bir hastada gerçekleştirilmiştir. Verici ise 11 yaşında göz içi yabancı cisim yaralanması nedeniyle enükle edilen bir çocuktur.

Kornea transplantasyonlarının çoğu 20. Yüzyılın ilk yarısında uygulanmaya başlamış ve son 30 yılda en yüksek seviyelere ulaşmıştır.[44] Böylece kornea anatomisi ve fizyolojisinin anlaşılması, özellikle endotelin önemi, mikrocerrahi teknikler, kornea saklama yöntemindeki gelişmeler, kornea immunolojisindeki çalışmalar ile antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaçların kullanılması ile başarı oranı çok yükselmiştir.

Greft reddi başarıyı sınırlayan önemli bir faktördür. Bu kliniğe Edward Maumence dikkat çekmiş ve klasik bilimsel tanım ve deneysel modeller Khodadoust tarafından gerçekleştirilmiştir.[45]

Townley Paton 1959'da New York'ta ilk göz bankasını kurmuş, 1961'de göz bankaları birliğini oluşturmuştur.[46]

Türkiye'de ilk keratoplasti 1937'de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Joseph Igersheimer tarafından yapılmıştır.[47] Ameliyat tekniği, sütürler ve verici korneanın saklanması konusunda araştırmalar hala devam etmektedir. Ülkemizde de 1979 yılında "Organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli" hakkında kanunun çıkarılması ve bu kanunda 1982'de yapılan değişikliklerden sonra keratoplasti uygulanması (cerrahisi) yaygınlaşmıştır.

Geçtiğimiz yüzyılda, teknolojinin gelişmesi ile birlikte keratoplasti teknikleri oldukça gelişmiştir. Sağlıklı kornea dokusunu koruyabilecek ve tam kat greftleme ile ilişkili risklerden kaçınabilecek seçici doku replasman teknikleri geliştirildi. Anton Elschmig, interstisyel keratit vakası için 1914'de ilk anterior lameller keratoplastiyi gerçekleştirdi. Charles Tillett 1956'da kornea ödemi için ilk başarılı endotel keratoplasti olgusunu gerçekleştirdi. Bununla birlikte, bu tekniklerin uygulanması teknik olarak zordu. 2004 yılında Gerrit Melles ek teknik değişiklikler yaptı ve Descemet membranı ve endotelini Descemetorhexis tekniği ile soyma fikrini sundu. Bu yeni teknik Descemet soyucu endotelial keratoplasti (DSEK) olarak yeniden adlandırıldı. Mark Gorovoy, verici korneanın manuel tabakalı diseksiyonu yerine, otomatik olarak hazırlanması için mikrokeratomu sunduktan sonra, teknik Descemet soyucu otomatik endotel keratoplasti (DSAEK) olarak adlandırıldı. 2006'da Gerrit Melles, Descemet membranının ve endotel greftinin transplantasyonuna izin veren Descemet membran endotelial keratoplasti (DMEK) olarak bilinen ve endotelial yetmezliği olan vakalarında hastalıklı dokunun tam anatomik olarak değiştirilmesini sağlayan bir tekniği tanımladı. Tüm bu gelişmelere rağmen, nakil endikasyonu olan korneal hastalıklarda penetran keratoplasti altın standart tedavi seçeneğidir.[48]

2.2.2. Keratoplasti Teknikleri

Yüzeyel Lameller Keratoplasti

Kornea epiteli ve stromanın parsiyel kalınlıkta eksizyonunu içerir endotel ve derin stroma değişmez. Endikasyonlar; korneal stromanın üçte bir ön yüzeyel bölümünün opaklaşması ve hastalığın tekrarlama potansiyeli taşımaması, rekürren pterjium, Terrien marjinal dejenerasyon ve limbal dermoid veya diğer tümörler gibi marjinal kornea incilmesi veya infiltrasyonu, lokalize incelme veya desmatosel formasyonudur.

Derin Anteriyor Lameller Keratoplasti (DALK)

DALK, Descemet membranı tabakasına kadar tüm opak kornea dokusu uzaklaştırılır. Teorik olarak avantajı red için en büyük hedef olan endotel kaynaklı red riskinin azaltılmasıdır, endotel transplante olmamaktadır. En büyük teknik zorluk perforasyon yapmadan korneayı Descemet membran tabakasına kadar disseke etmektir.

Endikasyonları; endotelin sağlam olduğu kornea kalınlığının %9'luk ön kısmını içeren hastalıklar, yüksek greft reddi riski taşıyan atopik keratokonjonktivit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar olarak sayılabilir. DALK kararı verilebilmesi için Descemet membranında yırtık yada skar olmamalıdır.

Avantajları; epitel/subepitel/stroma red riski olabilir ancak endotel red riski yoktur. Penetran keratoplasti ile karşılaştırıldığında daha az astigmatizma ve yapısal olarak daha dirençli glob bütünlüğü mevcuttur. Endotel kalitesi aranmadığı için greft materyalinin kullanılabilirliği artar.

Dezavantajları; cerrahi zor ve zaman alıcıdır. Özellikle yaşlı hastalarda perforasyon riski yüksektir. Ara yüzey bulanıklığı en iyi final görme keskinliğini azaltır.[8, 49]

Descemet Soymalı Endotelyal Keratoplasti (DSEK)

DSEK kornea-skleral veya korneal insizyondan yaklaşık 9 mm çapında hastalıklı Descemet membran ve endotel kompleksinin çıkarılıp, sağlıklı donör doku ile yer değiştirilmesi tekniğidir. Donör doku 100-200 mikron kalınlıktadır, derin stroma, Descemet membranı ve endoteli içerir. Hava kabarcığı ile alıcı korneanın arka yüzeyine yapıştırılır. Bu prosedürün başka bir versiyonu da Descemet soymalı otomatize endotelyal keratoplasti (DSAEK)'dir. Bu işlemde vericinin hazırlanması otomatik mikrokeratomla yapılmaktadır. Endikasyonları; psödo fakik büllöz keratopati gibi endotel hastalıklarıdır.[49]

Avantajları; göreceli olarak daha az refraktif değişiklik ve yapısal olarak intakt glob, penetran keratoplastiye göre daha hızlı görme rehabilitasyonu, kornea insizyonu suture edilir ancak greft suture yoktur.

Dezavantajları; endotel reddi gelişebilir, görme sonuçları penetran keratoplasti kadar iyi olmayabilir, henüz uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

Descemet Membran Endotelyal Keratoplasti (DMEK)

Alıcının Descemet membran ve endotel tabakası çıkarıldıktan sonra, yalnızca Descemet membran ve endotel içeren donör greft implante edilir. DSAEK yönteminden farklı olarak donör greftte arka stromal doku yoktur. Stromal ara yüzey olmaması nedeniyle görme keskinliğinin daha iyi olması beklenir. Fakat greftin ince olması manipülasyonu zorlaştırır, hazırlık aşamasında greft kaybı gelişebilir ve greft yetmezliği sık görülebilir.[50]

2.2.3. Penetran Keratoplasti

Cerrahi Hazırlık

İlk basamak olarak cerrahi alanın temizlenmesi ve örtülmesi ile steril bir alan sağlanır. Göz kapaklarını açık tutmak için takılan blefarosta globa bası yapmamalıdır. Göz içi basınç artışı, distorsiyon, düzensiz trepanizasyon ve postoperatif astigmatizmaya neden olabilir. Üst ve alt rektuslara dizgin sutureler konarak stabilizasyon sağlanır.

Donör kornea trepanizasyonu

Donör kornea butonun alıcı yatak hazırlanmadan önce kesilmesi önerilir, çünkü buton hasarlanabilir, düzensiz kesilebilir veya kaybolabilir. Hastaya donör hazırlanmasında şu yöntemler kullanılabilir;

- Endotel yüzden greft hazırlanması, skleral rim ile birlikte alınan kornea, trepan yatağına yerleştirilir.
- Epitel yüzden greft hazırlanması, globun enükleasyonu (steril şartlarda) sonrası istenilen büyüklükte trepan kullanılarak epitel yüzden greft hazırlanır.

Endotel yüzden hazırlanan donör kornea, epitel yüzden hazırlanan donör korneaya göre biraz daha küçüktür. Dolayısıyla, donör kornea endotel yüzden hazırlanırsa daha büyük grefte ihtiyaç duyulur. Birçok cerrah 0,25 mm daha büyük greft kullanır. Daha büyük greft kullanımı, daha fazla endotel hücre sayısı içermesi nedeniyle avantaj olarak düşünülmektedir. Donör kornea ve alıcı yatak arasında 0,5 mm'lik büyüklük olması, ameliyat sonrası glokom riskini azaltır, ancak greftin dikliğini ve miyopiyi arttırır. Keratokonus gibi bazı durumlarda, postoperatif miyopi derecesini azaltmaya yardımcı olmak için alıcıyla aynı boyuttaki greftlerin kullanılması tercih edilebilir. Alıcı yatak ile aynı boyutta ya da daha küçük çaplı greft miyopiyi azaltır fakat düz bir kornea oluşturacağından kontakt lens uygulama güçlüğüne neden olur ve aynı zamanda açığı kompresyonu oluşturabileceği için ameliyat sonrası göz içi basınç artışına neden olabilir.

Alıcı yatağına yerleştirilmeden önceki dönemde endotel yüzeyi saklama solüsyonu ile örtülür. Geride kalan korneaskleral parça bakteriyel ve mantar kültürü yapılmak üzere laboratuara gönderilir.

Alıcı korneanın işaretlenmesi

Greftin ortalanması önemlidir, çünkü desantralizasyon; astigmatizma, ön kamara ve açığı hasarı, greft reddi riskini artırabilir. Desantralize greft periferik perforasyon olduğunda tercih edilebilir. Korneanın geometrik merkezi veya pupillanın merkezi işaretlendikten sonra sütür yerleri işaretlenir.

Alıcı korneanın trepanizasyonu

Yuvarlak ve düzgün sınırlı alıcı kornea yatağının hazırlanmasıdır. İşlem sırasında glob hareketini önlemek için tespit edilmesi gerekir. Alıcı yatağın boyutu, kornea anomalisinin yerine ve büyüklüğüne göre belirlenir. Alıcı yatağın santralizasyonu, pupilla düzenli ise pupillanın yerleşim yerine göre ayarlanabilir. Trepan korneanın merkezine yerleştirilir ve epitel trepan ile hafifçe işaretlenir. Alıcı kornea yatağı hazırlanırken trepanın korneanın yüzeyine dik olarak yerleştirilmesine özen gösterilmelidir. Globa hafifçe basınç uygulayarak ve trepanın sağa sola döndürülmesi suretiyle alıcı korneada parsiyel penetran yara yeri oluşturulur. Bu yara yerinden metal yada elmas bıçak yardımıyla girilir. Genellikle 7.5 - 8.5 mm trepan kullanılarak kesif kornea çıkarılır. Bu yöntemde bazı cerrahlar, kornea trepanizasyonunda glob stabilizasyonu için Flieringa halkası kullanmaktadırlar. Genellikle kullanılan vakumlu trepanda, trepan vakum oluşturularak kornea santraline hasarlı korneayı içerecek şekilde tutturulur. İçerisindeki bıçak, el ile saat istikametinde çevrilerek donörden greft hazırlanır ve alıcıdan hasarlı kornea çıkarılır. Son yıllarda kullanıma sunulan motorlu trepan, vakumlu donör ve alıcı trepanları greft hazırlamada ve hasarlı kornea kısmının çıkarılmasında büyük kolaylık sağlamıştır. Motorlu trepanda bıçağın hareketi bir elektrik motoru sayesinde oluşmaktadır. 6.5 mm'den küçük greftler tatminkar sonuç oluşturmamaktadır. Bu greftlerde astigmatizma ve greft kenarlarının kesafeti bu sonucu doğurmaktadır. 8.5 mm'den büyük greftlerde ise vaskülarizasyon, periferik ön sineşi ve glokom gelişebilmektedir.[51]

Penetran Keratoplasti Cerrahisi

Alıcıdan hasarlı kornea çıkarıldıktan sonra iris-lens diyaframına viskoelastik madde konulur; greft, korneal yatağa konulur ve saat 12, 3, 6, 9 kadrantlarından dört adet kardinal sütürle tutturulur (10/0 naylon yada 8/0 ipek). Alıcı korneadan başlamak üzere 10/0 naylon sütür kullanılarak, kontinü (devamlı) yada separe (tek) sütürlerle greft alıcıya nakledilir. En yaygın kullanılan 10/0 ve 11/0 monofilaman naylon sütürlerdir. Gerilme gücü yüksek, dayanıklı, gömülebilin, az doku reaksiyonu yapan sütürlerdir. Uçları açıkta kalınca irritasyon ve vaskülarizasyon yapmaları dezavantajlarıdır. Ayrıca, zamanla hidrolize olduklarından enfeksiyon ve greft

reaksiyonuna yol açmaları nedeniyle belli bir zaman periyodu sonrası alınması gerekmektedir. Sütürler genellikle 1 yıl sonra alınırlar.[52]

2.2.4. Penetran keratoplastinin anatomik endikasyonları

Penetran keratoplasti (PKP) cerrahisi için kullanılacak olan donör korneanın insandan alınıyor olması ameliyat için diğer göz cerrahilerinden ayrı olarak özel hazırlıkların yapılmasını gerektirir. En temel ve basit şekliyle ifade etmek gerekirse penetran keratoplasti cerrahisi doku olmadan yapılamaz. Bu kornea dokusunu kalitatif ve kantitatif açıdan yeterli olacak şekilde temin etmek kompleks göz bankası endüstrisinin gelişmesine neden olmuştur.

Birçok farklı sebep kornea nakli yapılması için endikasyon olabilir. Bu farklı sebepler ve çeşitli yöntemleri olduğundan kornea nakli cerrahisi oftalmoloji alanında ilginç bir işlemdir. Nakil için yeni endikasyonlar ortaya çıkmakla birlikte eskiden beri süregelen endikasyonlar da varlığını devam ettirmektedir. Endikasyonlar optik, tektonik, terapötik, kozmetik olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır.[53, 54]

1. Optik keratoplasti:

Penetran keratoplastinin en sık endikasyonudur. Keratoplastinin esas amacı görme keskinliğini iyileştirmektir. Görme keskinliğini 3/10'un altına düşüren korneal patoloji penetran keratoplasti için kabul edilebilir sınırdır. Optik keratoplasti için en sık endikasyonlar; psödo-fakik büllöz keratopati (PBK), afakik büllöz keratopati (ABK), infeksiyöz keratit sonrası gelişen korneal opasiteler, travma, greft yetmezliği, endotelial ve stromal korneal distrofiler, korneal dejenerasyonlar ve konjenital korneal opasitelerdir.[55] Gelişmiş ülkelerde en sık optik penetran keratoplasti endikasyonu keratokonus, PBK ve Fuchs distrofisi iken, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyona sekonder korneal skar, travma ve malnütrisyonudur.[56]

2. Tektonik Keratoplasti:

Esas amacı bozulmuş korneal yapıyı düzelterek göz bütünlüğünün korunmasını sağlamaktır. Bu endikasyon incelmış kornealar veya ektazilerde, korneal perforasyon veya korneal dokunun kaybında, keratokonus, keratoglobus, pellusid marjinal dejenerasyon, otoimmün bozukluklara bağlı korneal incelme,

korneal fistül ve korneal dokunun travmaya bağlı kaybı durumlarını içerir. Korneal dokuyu onarmada kullanılan bu greft hastanın görme fonksiyonunu iyileştirebilir ve optik greftin sağlamlığı ile göz bütünlüğünü sağlar.

3. Terapötik Keratoplasti:

Esas amacı antimikrobiyal tedaviye cevap vermeyen keratitli gözlerde, enfeksiyöz keratitin enfeksiyöz yükünü uzaklaştırmaktır. En sık, tedaviye cevapsız fungal veya akantamoeba keratitlerinde uygulanır.[57] Korneal trasplantasyon cerrahisinin amacı aktif hastalıklı dokuyu çıkarmaktır. Bununla birlikte görme keskinliğinde iyileşme sağlar. Diğer endikasyonlar arasında ödem, skar ve korneada çeşitli metabolit depolanmaları yer alır. Penetran keratoplasti büllöz keratopatiye bağlı ağrının azaltılması ve ortadan kaldırılmasında çok etkilidir. Retina cerrahisi gerektiren, korneal saydamlığı kaybolmuş hastalarda fundusun görülebilmesi için de terapötik keratoplasti yapılabilir.[58] Terapötik keratoplasti, tüm tedavi modalitelerinin yetersizliği durumunda değerlendirilecek son seçenektir. Terapötik keratoplasti öncesinde uygulanacak konjonktival flep iyileşmeyen korneal ülserlerin tedavisinde başarılı bir alternatiftir. Küçük perforasyonlu korneal ülserlerin siyanoakrilat yapıştırıcılar ve yumuşak bandaj kontakt lenslerle etkin tedavisi mümkündür.[59]

4. Kozmetik Keratoplasti

Esas amaç görme potansiyeli sınırlı olan veya hiç olmayan vakalarda gözün normal görünümünü sağlamaktır. Hastalar greftin tüm vakalarda saydam kalmayacağı ve optik greftlerde uzun dönem ilaç kullanılması gerekeceği konusunda uyarılmalıdır.[60]

2.2.5. Penetran Keratoplastinin Klinik Endikasyonları

Amerika Birleşik Devletleri Göz Bankaları Birliği (EBAA) penetran keratoplasti klinik endikasyonlarını 16 ana başlıkta değerlendirmiştir.

1. Psödöfakik kornea ödemi

- Psödöfakik büllöz keratopati
- Ön kamara lensi
- İrise fikse lens

- Arka kamara lensi
2. Afakik kornea ödemi
 - Afakik büllöz keratopati
 - Vitreo-endotelyal temas sendromu
 3. Kornea stroması Distrofileri
 - Granuler stroma distrofisi
 - Lattice stroma distrofisi
 - Makuler stroma distrofisi
 - Schnyder'in santral kristalin distrofisi
 - Francois'in santral bulutlu distrofisi
 4. Primer kornea endotelyopatileri
 - Fuchs'un endotel distrofisi
 - Konjenital herediter endotel distrofisi
 - Posterior polimorfoz distrofi
 - İridokorneal endotel distrofisi
 - Chandler sendromu
 5. Ektazi/ İncelme
 - Ön Keratokonus
 - Pellusid Marginal dejenerasyonu
 - Keratoglobus
 - Posterior keratokonus
 6. Konjenital Opasiteler
 - Peter anomalisi
 - Glokom/Buftalmus
 - Aniridi
 - Sklerokornea
 7. Viral/Postviral keratit
 - Herpes simpleks virusu
 - Varicella-Zoster virusu
 - Rubeola virusu
 - Adenovirus (EKC)
 8. Mikrobik/postmikrobik keratiti

- Bakteriyel
 - İnfeksiyöz kristalin keratopati
 - Spiroket
 - Sfilitik interstisyel keratitis
 - Klamidyal
 - Trahom
 - Fungal
 - Parazitik
 - Acanthamoeba
9. Optik/Refraktif
- Önceden refraktif cerrahi geçirenler
 - RK, AK, ALK, PRK, LASİK
 - Ametropi, Astigmatizma
 - Cerrahi: PKP, LK
10. Noninfeksiyöz ülseratif keratit veya perforasyon
- Keratokonjunktivitis sicca
 - Sjogren sendromu
 - Romatizmal hastalıklar
 - RA
 - Nöroparalitik/ Nörotrofik Keratopati
 - Açıkta kalma keratopatisi
 - Tiroide bağlı göz hastalıkları
 - Büllöz okülokutanöz hastalıklar
 - Mooren ülseri
 - Sistemik Vaskuliti
11. Korneal dejenerasyonu
- Terrien Marjinal Dejenerasyonu
 - Kalsifik Bant keratopati
 - Polimorfik amiloid dejenerasyon
12. Kimyasal yaralanma
- Alkali

- Asit
 - Petrokimyasal
 - Göz yaşartıcı gaz
13. Mekanik travma, cerrahi dışı
- Travmatik opasite
 - Travmatik kornea ödemi
14. Regreftle ilgili allogreft rejeksiyonu
15. Regreftle ilişkisi olmayan allogreft rejeksiyonu
- Glokom
 - Mikrobial
 - Eski ve yıpranmış greft
 - Primer doku yetmezliği
 - Vitreo-endotelyal temas
16. Kornea opasifikasyon/distorsiyonlarının diğer sebepleri
- Uveitis
 - Glokom
 - Termal yaralanma
 - Fundus laserine bağlı keratopati
 - Göziçi silikon keratopatisi
 - Epitelyal içe yürüme
 - Yukarıdakinden farklı cerrahi/mekanik travma
 - Dekole Descemet membranı[61]

2.2.6. Donör korneaya ait özellikler

Yaş

Donör yaşının genç olmasının greft saydamlığı prognozunu artıracakı düşünülse de, yaşlı bireylerden alınan korneaların da son derece iyi sonuç verdiği görülmüştür. 6 aylık donör korneasının kullanılabileceği ve genç kornealarda yoğun olarak bulunan endotel hücrelerin, perioperatif endotel hücre kaybına karşı yedek olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca genç korneaların esnek olmaları, postoperatif erken dönemde normal kornea kurvatürünün sağlanmasını ve erken vizüel sonuç

alınmasını temin edecektir.[62-64] 18 aylıktan küçük bebeklerden alınan donör kornealarda kornea ektazisi ve yüksek miyopi gelişebilmektedir.[65]

Ölümden korneayı alıncaya kadar geçen süre

Ölümü takiben enükle edilmiş bir insan gözünün kornea endoteli, invitro olarak 37 C°’de 6 saat yaşar. Bu süre aşıldığında hümor aköz ve endotelde glukoz tükenir, nekroz başlar. Gözün ısısı düşürülerek endotel yaşam süresi uzatılabilir. Her 10 C°’lik düşüş için metabolik kullanım yarıya düşer. Sonuç olarak göz 37 °C’de 6 saat, 27 °C’de 12 saat, 17 °C’de 24 saat aynı metabolitleri kullanır. Bu yüzden donör korneasının uzun süre yaşaması için, ölümden sonra en kısa zaman içinde, düşük ısıli bir yere yerleştirilmelidir. Eğer enükleasyon gecikecekse göz kapakları kapatılıp üzerine bir buz torbası yerleştirilmelidir.[66]

Donör Seçimi

1980 yılında Amerikan Göz Bankası Komisyonunda donör seçimiyle ilgili kriterler belirlenmiştir; daha sonra 2016’da güncellenmiştir. Bu klavuza göre;

PKP için kontrendike vericiler

- 1) Nedeni bilinmeyen ölümler
- 2) Tanısı konulmamış nörolojik hastalıklardan ölüm
- 3) Creuzfeldt-Jacob hastalığı
- 4) Subakut sklerozan panensefalit
- 5) Progresif multifokal lökoensefalit
- 6) Konjenital rubella
- 7) Reyes sendromu
- 8) Aktif viral ensefalit veya nedeni bilinmeyen ensefalit veya progresif ensefalit
- 9) Aktif sepsisemi(bakteriyemi, fungemi, viremi)
- 10) Aktif bakteriyel veya fungal endokardit
- 11) Aktif viral hepatit
- 12) Kuduz
- 13) Göz içi hastalıklar
 - a. Retinoblastom

b. Ön segmentin malign tümörleri veya gözde primer/metastatik adenokarsinom

c. Aktif oküler inflamasyon(konjonktivit, sklerit, iritis, üveit, vitritis, korodit, retinit)

d. Yapılacak girişim sonucunu olumsuz etkileyecek konjenital veya edinsel bozukluklar, santral kornea skarı, keratokonus, keratoglobus

e. Pterjium veya diğer konjonktiva yüzey bozuklukları

f. Kornea optik alanının yüzeyini ilgilendiren bozukluklar

14) Ön segmente daha önce cerrahi uygulanmış olması

15) Lösemi

16) Aktif yaygın lenfoma

a. Hodgkin hastalığı

b. Malign lenfoma

c. Burkitt lenfoma

d. Mikozis fungoides

e. Multipl myelom

f. Makroglobulinemi

g. Ağır zincir hastalıkları

17) Hepatit B yüzey antijeni pozitif vericiler

18) 1963-1985 yılları arası insan kaynaklı pituatry büyüme hormonu kullananlar

19) HTLV-I veya HTLV-II enfeksiyonu

20) Hepatit C seropozitif vericiler

21) HIV seropozitif vericiler

PKP için mutlak kontrendike vericiler

1) Multipl skleroz

2) Parkinsonizm

3) Amyotrofik lateral skleroz

4) Diyabet

5) Kronik immunsupresif kullanımı

6) Geçirilmiş göz içi ameliyatı[67]

Greftin Saklanması ve Muhafazası

Korneayı kısa bir süre için (maksimum 7 gün) canlı tutma işlemine saklama, daha uzun süre (ay, yıl) canlı tutma işlemine de muhafaza denir.[66]

1. Kısa süreli saklama

Kısa süreli saklama, korneayı 4 güne kadar saklama imkanı veren yöntemdir. Gözü +4 °C’de saklamak rutinde uygulanan işlemdir. Bu yöntemde globun enükleasyonundan sonra glob nemli kamara olarak adlandırılan özel şişelerin içerisine yerleştirilip, buzdolabında 48 saate kadar saklanabilir. Bu yöntem günümüzde globun enükle edildiği durumlarda göz bankasında korneanın eksize edilmesine kadar geçen sürede saklama yöntemi olarak kullanılmaktadır. 1973 yılında geliştirilen McCarey-Kaufman (MK) saklama solüsyonu korneanın +4 °C’de 4 gün saklanmasına imkan sağlamıştır.[68]

2. Orta süreli saklama

MK ve K-sol solüsyonu teknik olarak daha basit ve güvenilir olmaları nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur. MK solüsyonu, içerdiği dekstranın oluşturduğu kolloid osmotik basınç sayesinde korneanın su emmesini engeller. K-sol ise doku kültürü içinde (TC₁₉₉), % 2.5 kondroitin sülfat içeren bir kornea saklama solüsyonudur. Kondroitin sülfatın bir antioksidan gibi etki yaptığı ve endotelial hücre zarlarını koruduğu iddia edilmektedir.[69] Endotel, 5 gün kadar canlılığını korumaktadır. Daha az oranda primer red reaksiyonu geliştiği bildirilmektedir.[70] Dexol, içerisinde %1.35 oranında kondroitin sülfat ve dextran içeren, orta süreli kornea saklama solüsyonudur. Optisol ise K-sol ve Dexol’ün hibrid şekli olup %2 kondroitin sülfat ve dextran içerir. Korneanın 2 haftaya kadar saklanmasını sağlar.[71]

3. Uzun süreli saklama

Organ kültürlerinde kornealar endotel kaybı olmaksızın 37 °C’ de 3 haftaya kadar saklanabilir. Organ kültürlerinde normal ısı ve pH’ı sürdürebilmek için besiyerini her 3 günde bir değiştirerek metabolitleri ortamdan uzaklaştırmak gerekir. Diğer dezavantajları ise tekniğin pahalı ve zor olması, deneyimli eleman gereksinimi

ve korneanın ödemlenmesidir. Korneanın ödemlendiği durumlarda, çıkarılarak 24 saat MK ortamında tutulması gerekir.[72-74]

4. Kriyoprezervasyon

Korneanın soğukta muhafazasında, buz oluşumunu geciktiren yada önleyen bazı maddeler kullanılır. En sık kullanılan madde dimetilsülfoksil (DMSO)'dir. Ölümünden sonraki ilk 6 saatte alınan kornealar, DMSO'nun farklı konsantrasyonlarında kısa bir süre bekletildikten sonra, alüminyum kap içerisinde -80 °C' ye kadar soğutulur ve -196 °C derin dondurucuda saklanır. Kullanılacağı zaman, taze insan serum albumini ilave edilerek kullanıma hazır hale getirilir. Uzun süre muhafaza için ideal bir yöntem olmakla beraber pahalı olması, yöntemin güç olması, 24 saat mesaide olacak eğitimli bir teknik ekip gerekliliği ve 50 yaşın altında donör kullanımının gerekliliği dezavantajları arasındadır.[75]

Donör Kornea Alımı

Donör kornea alım öncesi, bir ışık kaynağı ya da ideal olanı taşınabilir yarık lamba biyomikroskop yardımıyla değerlendirilir. Epitel defekti, korneal ödem, Descemet membranı kırışıklıkları, anormal kornea şekli, ön kamarada kan veya bulanıklık, korneal skar veya infiltratlar, arkus senilis ve konjonktivit bulguları araştırılır.

Donör kornea alımı enükleasyon veya in situ eksizyon yöntemleriyle yapılabilir. Göz çevresindeki dokulardaki hasarı en aza indirgeyerek donör görünümünü korumak, korneanın distorsiyonunu ve temasını engellemek, böylece epitelyal ve endotelyal hücre kaybını en alt seviyede tutmak donör alımında en önemli aşamalardır. Bununla birlikte hem dışarıdan, hem de göz florasından olacak bakteriyel kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla asepsi-antisepsi kurallarına çok dikkat etmek gerekmektedir.[76]

Preoperatif Donör korneanın değerlendirilmesi

Cerrahiden hemen önce cerrah verici korneayı biyomikroskop ışığı altında incelemelidir. Yapılan değerlendirmede endotelin normal yapıda, stromanın

hidrasyonunun kabul edilebilir düzeyde olması ve infiltrasyon içermemesi gerekmektedir. Saklama ortamının berrak olması, mikroorganizmaların çoğaldığını düşündürecek bulanıklıkta olmaması gerekmektedir. Saklama ortamı olarak sıklıkla kullanılan Optisol, bir pH indikatörü içerir. Pembe renk ortam pH'nın kabul edilebilir sınırlarda olduğunu ve kullanım için uygun olduğunu gösterir. Sarı yada koyu kırmızı renk ortam pH'nın kabul edilebilir sınırlarda olmadığını ve verici kornea materyalinin keratoplasti için kullanıma uygun olmadığını gösterir.[77]

Speküler Mikroskopi

Speküler mikroskop, düzgün kornea yüzeyinin ayna benzeri yansıtma özelliğine sahip olması esasına dayanan, korneal doku yüzeyine yarık ışık düşürüp, yansıyan ışığı bir film düzlemi üzerine toplayarak dokunun görüntüsünü almayı sağlayan cihazdır. Bu prensip ile ön segment yapıları da incelenebilmekte, ancak klinikte speküler mikroskopi en çok kornea endotelinin görsel izlemi ve endotelyal görüntünün morfolojik analizi için kullanılmaktadır.

Optik prensipler

Speküler mikroskop ile kornea arka yüzeyine bir yarık ışık düşürülmektedir. Korneanın saydam olması ve aköz-kornea kırıcılık indisleri farkının çok az olması nedeniyle gönderilen yarık ışığın ancak çok az bir kısmı aköz-kornea bileşkesinden yansımaktadır. Çoğu aköze geçen ışığın, yalnızca yansıyıp geri dönen bu kısmından görüntüler elde edilmektedir. Endotel hücrelerine düşüp yansıyan ışınlar aydınlık bir görüntü oluştururken, hücreler arası sınırlara düşen ışın cihazın kollektör optiklerine geri yansımadığından karanlık görünmektedir.[78, 79] Hücre yüzeyi düzensizse ışınlar buralardan farklı açılarla yansıyacağından hücre sınırları içinde noktacıklar ve koyu çizgiler oluşmaktadır. Fuchs distrofinde bulunan endotel hücre yükseltilerinde ışınlar dağıldığı için bu alanlar koyu renkte görülür. Pigment birikimi gibi düzgün yüzeye sahip oluşumlar ise beyaz renkli bölgeler halinde görülür. Endotele kadar olan kornea yapılarında, stromal veya epitel ödem gibi patolojiler olduğunda ise buradan yansıyan ışınlar görüntülerin birbirine karışmasına neden olup görüntü kalitesini bozar.[80] Speküler mikroskopun nonkontakt ve kontakt uygulama yöntemleriyle çalışan iki tipi kullanılmaktadır. Nonkontakt yöntem hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir ancak, kontakt yönteme göre odaklama ve

santralizasyon daha zayıf olduğu için iyi görüntü elde edilmesi daha zordur. Speküler mikroskopla morfometrik, kalitatif ve kantitatif analiz yapmak mümkündür.[81]

Morfometrik analiz

Hücre alanındaki ve şeklindeki varyasyonun, sadece hücre sayısına göre endotel hücre bütünlüğü ve fonksiyonu hakkında daha iyi fikir verdiği düşünülmektedir.[82] Morfometrik analiz tek başına hücre yoğunluğunun ölçümü ile anlaşılamayan hücre kaybının, hücre boyut ve şekil varyasyonunun ölçümü ile daha hassas ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır.

Kalitatif Analiz

Sağlıklı genç bireylerin speküler mikrografında sınırları belirgin olan, hemen hemen aynı büyüklükte altıgen hücrelerin oluşturduğu endotel hücre mozaigi saptanır. Yaşla birlikte hücrelerin boyutu büyür ve hücre dağılımı çok şekilli hale gelir.

Kantitatif Analiz

Kantitatif analiz; hücre yoğunluğu, hücre şekil ve boyut varyasyonu yüzdesi gibi sayısal değerlerin elde edilmesini sağlar. Speküler mikrografların kantitatif analizi başlıca üç yöntemle yapılmaktadır.

Manüel yöntem

Fotoğraf üzerine standart boyutta karelere bölünmüş çerçeve imajı düşürülerek, hücrelerin sınırları çizilip işaretlenir. Hücre sayıları, geometrik şekilleri belirlenip oranları saptanır. Hücrelerin köşe noktaları ve merkezleri işaretlenerek hücre analizin yapılması için bilgisayar programlarından da yararlanılabilir. Bunun için kullanılan teknik prensipler;

- Sabit alan tekniği; alanı bilinen bir dörtgen içine düşen tüm hücreler teker teker sayılıp analiz yapılır. Çerçeve içindeki yarım ve bütün hücrelerin sayısının toplamı, hücrelerin toplam sayısı olarak kabul edilir. Sayım işleminde genellikle çerçevenin iki kenarı ile kesilen tüm hücreler bütün olarak sayılırken, çerçevenin diğer iki kenarı ile kesilen hücreler sayılmayıp simetri prensibi uygulanır.

- Değişken alan tekniği; ilk olarak bir alanı dolduran birbirine komşu hücre gruplarının çevreleri çizilir, daha sonra her hücre ayrıca işaretlenir. Bu yöntem sabit çerçeve sınırına denk gelen küçük hücrelerin sayımından kaynaklanan yanlışlıkları ortadan kaldırıp, ortalama hücre boyutunun çok daha doğru saptanmasını sağlar.

- Merkez Yöntemi; birbirine komşu hücrenin merkezleri işaretlenir. Daha sonra program istatistiksel karşılaştırmalı olarak hücre yoğunluğunu ve morfolojik parametreleri hesaplar.

Yarı otomatik yöntem

Bilgisayar programının oluşturduğu haritadaki eksik veya fazla hücre sınırlarının uygulayıcı tarafından düzeltilmesiyle oluşturulan endotel haritası, tekrar bilgisayar programıyla incelenir.

Otomatik yöntem

Bilgisayar programı görüntüdeki hücre sınırı ve hücre yüzeyleri arasındaki renk kontrast farkından endotel tabakasının bir haritasını çizer. Bu haritadan hücre sayısı, hücre yoğunluğu, varyasyon katsayısı, hekzagonal hücre sayısı gibi parametreler hesaplanır.

Yöntemler karşılaştırıldığında manuel yöntemin en güvenilir ama daha zor olduğu, yarı otomatik sistem güvenilirliğinin manüel sisteme yakın olmakla birlikte ondan daha kolay ve daha az zaman alan bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. Bu metodların hepsinin güvenilirliği, seçilen bölgenin tüm endoteli yansıtabilmesi ile doğru orantılıdır. Speküler mikroskopinin kantitatif verileri:

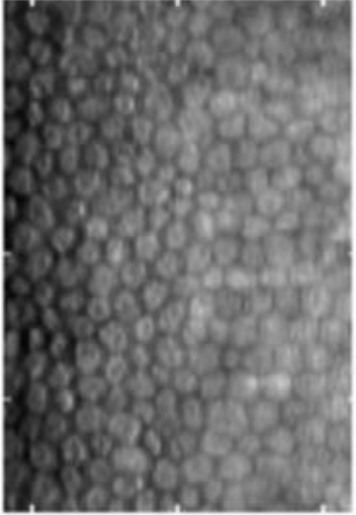
- 1) Sayılan hücre: Değerlendirme çerçevesinin içinde sayılan hücre adeti.
- 2) Toplam alan: Kullanılan çerçevenin içinde kalan toplam alandır(μm^2).
- 3) En büyük hücrenin alanı (MAX): Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en büyüğünün alanıdır(μm^2).
- 4) En küçük hücrenin alanı (MIN): Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en küçüğünün alanıdır(μm^2).
- 5) Ortalama hücre alanı (AVE): İncelenen alanın o alandaki hücre sayısına bölünmesi ile elde edilir. Normalde erişkindeki değeri $150\text{--}350 \mu\text{m}^2$ 'dir.
- 6) Standart sapma (SD): Hücre alanı ortalamasının standart sapmasıdır(μm^2).

7) Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (CV): Hücre alanları arasındaki değişkenliği gösteren polimegatizmin objektif bir ölçütüdür. Hücre alanlarının standart sapmasının, ortalama hücre alanına olan oranıdır. Normal değeri 0.30 (%30) altında olmalıdır (CV: (SD/AVE×100)).

8) Hekzagonalite (6A): Hekzagonal hücrelerin diğer farklı geometrik şekilli hücrelere oranıdır. İdeali bu oranın %100 olmasıdır. Sağlıklı endotel tabakasında bu oran % 60-70 aralığındadır.

9) Hücre yoğunluğu (CD) (hücre dansitesi): 1 mm²'ye düşen hücre sayısıdır. Normal değeri erişkinde ortalama 2400 hücre/ mm²'dir.

Hücre Yoğunluğu	CD /mm ²	2841
Varyasyon Katsayısı	CV	23
Hekzagonalite(6A)	HEX %	63
Kornea Kalınlığı	NUM cells	145
	PACH μ m	556
Ortalama Hücre Alanı	AVE μ m ²	352
	MAX μ m ²	540
	MIN μ m ²	169
Standart Sapma	SD	80



Şekil 2.3. Speküler Mikroskopinin Kantitatif Verileri

2.2.7. Keratoplastide Prognoz ve Greft Reddi

Keratoplastide en büyük sorunlardan biri donör korneanın alıcı tarafından reddedilmesidir. Geliştirilen yeni sütür teknikleri ve topikal ve sistemik kortikosteroidlerin kullanımı ile bu sorun azaltılmaya çalışılmış ayrıca red reaksiyonunun gelişmesinde endotelin büyük rolü olduğu düşüncesinden yola çıkılarak alıcı endotelini korumaya yönelik yeni cerrahi teknikler tanımlanmıştır.

Red reaksiyonunda hümmoral ve hüccresel immüñitenin birlikte rol aldığı düşünölmektedir. Alıcının antijenleri endojen antijenler olarak adlandırılır. En önemli endojen antijenler grubu homolog antijenlerdir. Histokompatibilite antijenleri birçok hüccrenin yüzeyinde bulunan homolog antijenlerdir. Bunlar 6. kromozom üzerinde bulunan major histokompatibilite antijenleri (MHC) olarak bilinen genetik materyalin ifadesidir. İnsanlarda MHC, insan lökosit antijen sistemi (HLA) olarak bilinir. HLA antijenleri tüm çekirdekli hüccrelerin yüzeyinde bulunur. HLA antijenleri birçok antijene duyarlı olduklarından ve organ nakillerinde greft reddinin temelini oluşturdıklarından klinik olarak önemlidirler.[83, 84]

Bazı greftler alıcı ile donör arasında HLA uyumu olsa bile reddedilebilirler. ABO ve Lewis antijenleri gibi minor histokompatibilite antijenleri MHC'ye göre daha az antijenik potansiyele sahip olsa da grefte antijenik özellik kazandırırılar. Bunların doku transplantasyonundaki önemi henüz yeterince bilinmemektedir. Kornea, başarılı olarak nakledilen ilk solid dokudur. Bunda korneanın damarsız bir doku olması önemli rol oynar. Vaskülarize kornealarda yapılan transplantasyonlarda başarı oranı düşüktür.[85]

Erken Greft Başarısızlığı

Ameliyat sonrası 1. günden itibaren grefte bulanıklık görülür. Kusurlu donör epitelinden veya cerrahi travmaya bağı endotel fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır.[86]

Geç Greft Başarısızlığı

Genellikle immün greft reddinin sonucudur. Greft reddi terimi, konakçıya ait donör kornea dokusuna karşı immünolojik cevabı belirtir. Birincil donör yetmezliği gibi bağışıklığa bağlı olmayan diğer greft başarısızlıklarından ayırt edilmelidir. Greft reddi tanısı, ancak donör kornea cerrahiden sonraki ilk 10-14 gün boyunca saydam kalmışsa konulabilir. Hastalar genellikle gözde kızarıklık, ışık hassasiyeti, görme bulanıklığı ve ağrı şikayeti ile başvururlar. Klinik bulgular arasında konjunktival enjeksiyon, greft ödemi, ön kamarada hücre ve alyuvarlar ve bazen eşlik eden GİB yükselmesi bulunmaktadır.[87] Üç tip immünolojik greft reddi tanımlanmıştır: epitelial, stromal ve endotelyal. Çoğu greft reddi ayrı kategorilere girmez, üç reddin çeşitli kombinasyonları görülür.

1. Epitelyal greft reddi

Keratoplasti sonrası genellikle ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkar. Genellikle alıcı ile donör kornea birleşim yerinden başlayan ve günler içerisinde merkeze doğru ilerleyen yüzeyel lineer korneal opasite ile karakterizedir. Donör kornea ile sınırlıdır. Bu lineer opasite floresein veya rose bengal ile boyanır. Donör kornea epitel hücreleri yerine, tamamen alıcı epitel hücreleri yerleştikten sonra, epitel reddi meydana gelmez, dolayısıyla keratoplastiyi takip eden ilk yıldan sonra nadir görülür. Epitel reddi, tüm greft redlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturur.[88] Epitel reddi genellikle asemptomatik ve sınırlıdır, topikal steroid şeklinde tedavi diğer rejeksiyon formlarına ilerlemeyi önlemek için gereklidir.

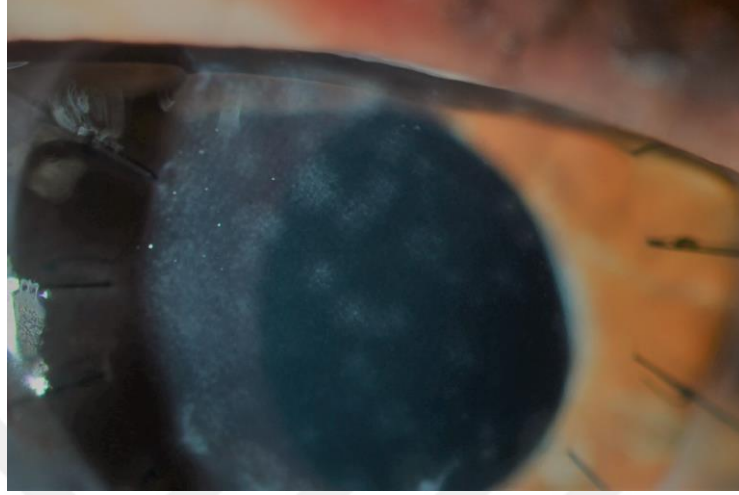
2. Stromal greft reddi

İzole stromal greft reddi az görülür ve genellikle epitelyal veya endotelyal red ile birlikte dir. Stromal ödem ve infiltrasyon mevcuttur ve genellikle vaskülarize bir bölgeye veya periferik sineşi alanına bitişiktir. Agresif şekilde tedavi edilmezse, tam kapsamlı bir kombine stroma ve endotel reddine ilerleyebilir.[87, 88]

Subepitelyal İnfiltratlar

Keratoplasti sonrası ilk bir yıl içinde ortaya çıkar. Subepitelyal bölgede 0,2-0,5 mm'lik beyaz birikintiler şeklinde Bowman tabakasının altında yer alır. Bazı yazarlar bu infiltratları dördüncü bir greft reddi türü olarak ele alırlar. Subepitelyal

infiltratlar genellikle topikal kortikosteroid tedavisi ile geriler, ancak hafif iz bırakabilir. Endotelyal red reaksiyonuna dönüşebileceği için önemlidir.

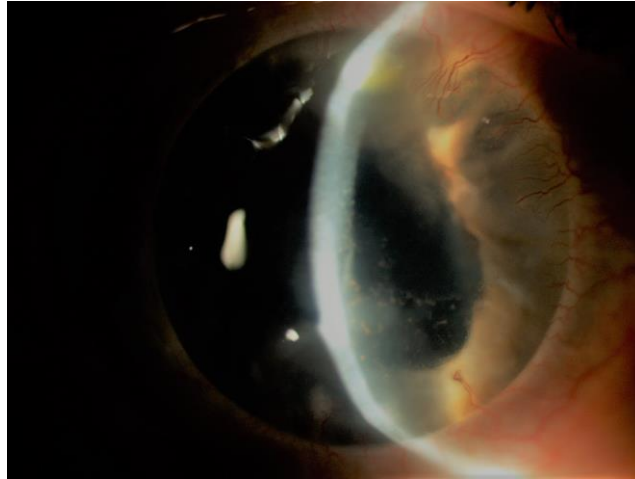


Şekil 2.4. Penetran Keratoplasti sonrası stromal greft reddi – Subepitelyal İnfiltratlar

3. Endotelyal red

Kalıcı korneal ödeme yol açabileceğinden ciddi bir tablodur. İritis ve greft-alıcı birleşim yerinde inflamasyon ile karakterizedir. Sonrasında çizgi halinde yerleşmiş endotelyal presipitatlar (Khodadoust hattı) ve kornea ödemi oluşur. Tedavide saat başı topikal steroid, periokuler steroid enjeksiyonu uygulanır. Ağır vakalarda sistemik steroid tedavisi ve immünsupresif ajanlarla tedavi gerekebilir. [89, 90]

Erken teşhis ve tedavi edilmesi durumunda greft reddi başarıyla geri döndürülebilir. Endotel reddinin belirtileri maksimum tedaviden sonra 3-4 hafta içinde düzelmezse, greft başarısızlığı genellikle geri döndürülemez olarak kabul edilmektedir. Endotel reddinin tersine çevrilmesi olasılığı, reddin ciddiyetine, risk faktörlerine ve tedavinin başlangıç zamanına göre 50% to 91% arasında değişmektedir. Sistemik immünsüpresyonun kullanımı, tekrarlanan greftlerde red riskini azaltmaya yardımcı olur.[91]



Şekil 2.5. Penetran Keratoplasti sonrası greft reddi – Alıcı yatağı vaskülarize olan bir olguda keratik presipitatlar ve stromal ödem

Altta yatan kornea hastalığı penetran keratoplasti başarısının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Vaskülarizasyonu ve aktif enflamasyonu olmayan kornealar ve sağlıklı korneal innervasyon en iyi prognozlu hastalardır. Bunlara keratokonus, korneal skarlar ve granüler distrofi dahildir. Bunun tersine, kornea vaskülarizasyonu, oküler yüzey inflamasyonu ve bozulmuş kornea innervasyonu kötü prognostik faktörlerdir.[92, 93] Stevens-Johnson sendromundan kaynaklanan oküler yüzey hastalığı olan alıcı kornea, kimyasal travma, aktif kornea enfeksiyonu ve nöropatik keratopati kötü prognozlu alıcı korneaya örnek olarak gösterilebilir. Derin kornea vaskülarizasyonunun varlığının greft reddi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ağır göz kuruluğu olan hastalar ameliyat sonrası sorunlara daha yatkındır. Glokom, greft başarısı için en önemli sınırlayıcı faktörlerden biri olarak gösterilmiştir.[94] Bunun gibi, penetran keratoplasti öncesinde ve sonrasında GİB kontrolünün optimizasyonu büyük önem taşımaktadır. Üveit ayrıca greft başarısızlığı riski ile ilişkilidir. Mümkün olduğunda, intraoküler inflamasyon tamamen çözülene kadar cerrahi ertelenmelidir. Önceki ön segment cerrahisi, greft başarısızlığı riskini iki kat arttırmıştır.[95]

Tekrarlayan keratoplasti, greft saydamlığını etkileyen önemli bir faktördür. İki veya daha fazla sayıda keratoplasti geçirmiş olan hastalarda, greft reddine bağlı greft başarısızlığı oranı %40 gibi yüksek oranlarda görülebilir.[96] Büyük greftlerde ve eksantrik yerleşimli greftlerde, limbal vaskülatüre daha yakın oldukları için

antijenik yükten dolayı greft reddi riski yüksektir. Ayrıca, büyük greftler periferik anterior sineşi ve glokom açısından da risk oluşturmaktadır.[97]



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 09.11.2017 tarihli ve 80558721/G-298 sayılı Etik Kurulu Onayı ile, 1993-2017 yılları arasında penetran keratoplasti ameliyatı yapılan ve takipleri olan 294 hastaya ait dosya retrospektif olarak incelendi.

Hastaya ait bilgiler; yaşı, cinsiyeti, PKP endikasyonu, primer korneal hastalıkları, PKP öncesi görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB), glokom tanısı olup olmadığı, korneal vaskülarizasyonu, PKP öncesi lens durumu (fakik, afakik, psödo-fakik), arka segment muayene bulguları, B-scan ultrasonografi ve VEP (visual evoked potential) değerlendirmeleri, geçirilmiş inflamasyon öyküsü, daha önceki greft sayısı, diğer gözde keratoplasti (KP) varlığı ve sayısı, kan transfüzyonu hikayesi, daha önce geçirdiği intraoküler cerrahiler (keratoplasti, limbal kök hücre nakli, pterjium cerrahisi, katarakt cerrahisi, glokom cerrahisi, perforasyon cerrahisi, vitrektomi ve silikon çıkarımı),

Donöre ait bilgiler; yaşı, cinsiyeti, ölümden kornea alımına kadar geçen süre,

PKP cerrahisine ait; kullanılan trepan ve punch büyüklüğü, suture tekniği (tek tek, devamlı, tek tek+devamlı), birlikte uygulanan cerrahi,

PKP cerrahisi sonrası ile ilgili; görme keskinliği, greftin saydamlığı, ameliyat sonrası lens durumu (fakik, afakik, psödo-fakik), GİB, arka segment muayenesi, antiglokomatöz kullanımı, immunsüpresif kullanımı, herhangi bir oftalmolojik patoloji nedeniyle ek cerrahi gereksinimi olup olmadığı, takip süresi kayıtlardan elde edildi.

PKP öncesi ve sonrası takiplerde GİB Goldmann aplanasyon tonometrisi ile, yüzey düzensizliği olan olgularda ise hava üflemleri tonometri, Icare tonometre ile ölçülmüş idi.

Tüm hastalar genel anestezi altında ameliyat edildi. Ameliyat öncesi %10'luk betadin (Batticon, Adeka) ile kapak ve cilt temizliği yapıldı. Oküler yüzey ve fornikslere %5'lik betadin solüsyonu 3 dakika uygulandı. Göz çevresi %10'luk povidin iyot ile temizlendi. Göz çevresine steril torbalı drape yapıştırıldı. Göz kapakları blefarosta ile açıldı. Alt ve üst rektus kaslarına dizgin sütürler kondu. Vitrektomize, afakik yada çocuk olgularda sklera destek halkası (Flieringa) skleraya sütüre edildi. Donör kornea 1 mg/ml dozunda hazırlanmış vankomisin solüsyonu içinde 5 dakika bekletildi. Alıcı kornea merkezi, pupil baz alınarak ya da pupil düzensizliği olan hastalarda korneanın merkezi ölçülerek işaretlendi. Alıcı yatak için uygun olan trepan boyutu saptandı. Donör kornea punch trepanla kesilerek hazırlandı. Alıcı yatak manuel veya vakum trepan yardımıyla kesildi. Alıcı yatak hazırlanması aşamasında hastalara venöz yoldan 300 cc %20'lik mannitol verildi. Donör kornea alıcı yatağa 10/0 monoflaman nylon sütür yardımıyla sütüre edildi.

Alıcı yatakta yara iyileşmesini etkileyecek nekrotik alanlar ve vaskülarizasyon varlığında, enfeksiyonlu olgularda, çocuk hastalarda, ve tektonik/terapötik amaçlı ameliyatlarda tek tek sütür tekniği, keratokonus veya büllöz keratopati gibi alıcı korneanın her kadranda düzgün kalınlıkta ve avasküler olduğu korneal patolojilerde genellikle devamlı sütür tekniği veya refraktif amaçla keratoplasti yapılan keratokonus hastalarında ameliyat sonrası astigmatizma yönetimi, seçici sütür alımı avantajı nedeniyle tek tek+devamlı sütür tekniği tercih edildi. Astigmatik disk ile yüzey kontrolü sağlanıp gerektiğinde sütür ayarlaması yapıldı. Ameliyat, yara yeri sızıntı kontrolü yapıp, konjonktiva altına sefazolin sodyum (Sefazol, Mustafa Nevzat) ve deksametazon (Onadron, İbrahim Etem Ulagay) enjeksiyonu ile sonlandırıldı.

Donör korneaların büyük çoğunluğu hastanemiz ve Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi kornea bankasından temin edildi. Donör kornea aseptik şartlarda alındı. Alınan donör kornealar Optisol GS kornea saklama solüsyonu içinde +4°C' de muhafaza edildi.

Ameliyat sonrası hastalara 4x1 %1'lik deksametazon (Onadron, İbrahim Etem Ulagay), moksifloksasin (Vigamox, Alcon) ve gerekli hastalara asetazolamid

(Diazomid, Sanofi) tedavisi başlandı. Ameliyat sonrası greft reddi riski olan olgulara erken dönemde sistemik metil prednisolon (Prednol, Mustafa Nevzat) ve/veya ağızdan siklosporin (Sandimmun, Novartis) tedavisi eklendi. Herpes simpleks keratit tanısıyla ameliyat edilen olgulara nüksü önlemek amacıyla 800 mg/gün dozunda ağızdan asiklovir (Asiviral, Terra) verildi. Hastalar ameliyat sonrası 1. gün, 1. hafta, 6. aya kadar ayda bir, daha sonra 2 ayda bir kontrole çağrılarak ayaktan takip edildi. Hastaların sütür alımları 12-18 ayda yapıldı.

Geçirilmiş korneal inflamasyon öyküsü içinde; keratit/korneal abse, üveit/keratoüveit, endoftalmi, silikon maruziyeti, kimyasal yanık, kuru göz, atopik/vernal konjonktivit, sempatik oftalmi, greft reddi değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızda korneal vaskülarizasyon, alıcı korneada 2 kadran ve üzerinde derin stromal damarlanma olarak tanımlamıştır.[98]

PKP sonrası glokom; klinik olarak epitelyal ödemi, keratoplasti sütürlerinin gömülü görünmesi gibi GİB yüksekliğini düşündüren bulgularla birlikte, GİB'in en az 2 vizitte 21 mmHg ve üzerinde olması ve glokomatöz optik sinir başı değişikliklerin eşlik etmesi olarak tanımlandı.[99] Bırakılmış viskoelastik materyale bağlı geçici ameliyat sonrası GİB yükselmesi tanıma dahil edilmedi. Ameliyat sonrası glokom gelişen olgularda tek molekül ile tedaviye başlanmış olup, cevapsız olgularda molekül sayısı arttırılmış idi. Glokom gelişen hastalarda kullanılan molekül sayısı kaydedildi.

Greft başarısı; donör korneanın 3.5 mm merkez açıklığından ön segment detayları ve irisin seçilebilirliğini sağlayan greft saydamlığı olarak değerlendirildi. [95, 100] Greft reddine rağmen takiplerde greft saydamlığı korunan hastalar greft başarılı olarak kabul edildi. Bu tanım dışında kalan olgular greft başarısızlığı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS 21.0 biyoistatistik programı kullanılmıştır. Veri analizi Ki-Kare testi ile yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier fonksiyonu oluşturuldu, aradaki farkların değerlendirilmesi için log-rank istatistiği kullanıldı. Greft başarısızlığına etki eden

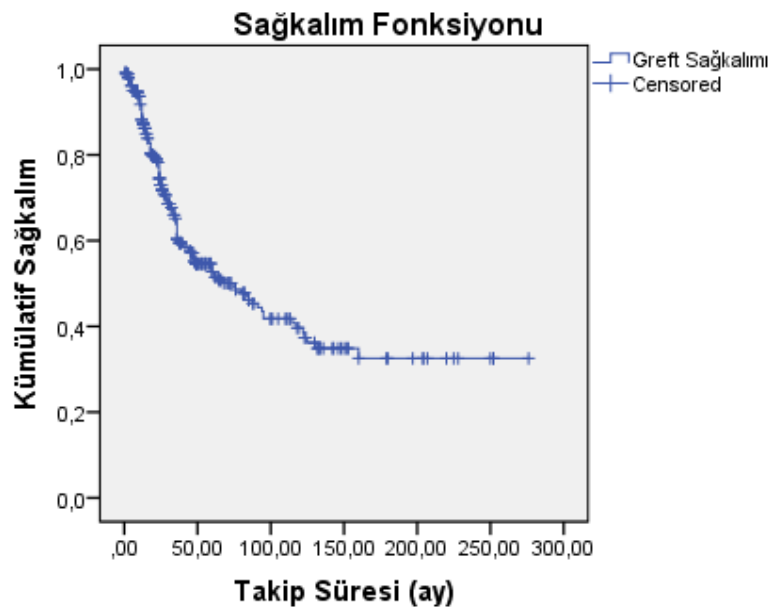
faktörlerin araştırılması amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı ve Olasılık Oranı (Odds Ratio) elde edildi. Tekli değişken analizinde istatistik anlamlılığı $p < 0,05$ olan değişkenler çoklu değişkenler için çoklu değişken lojistik regresyon analizi yapıldı.



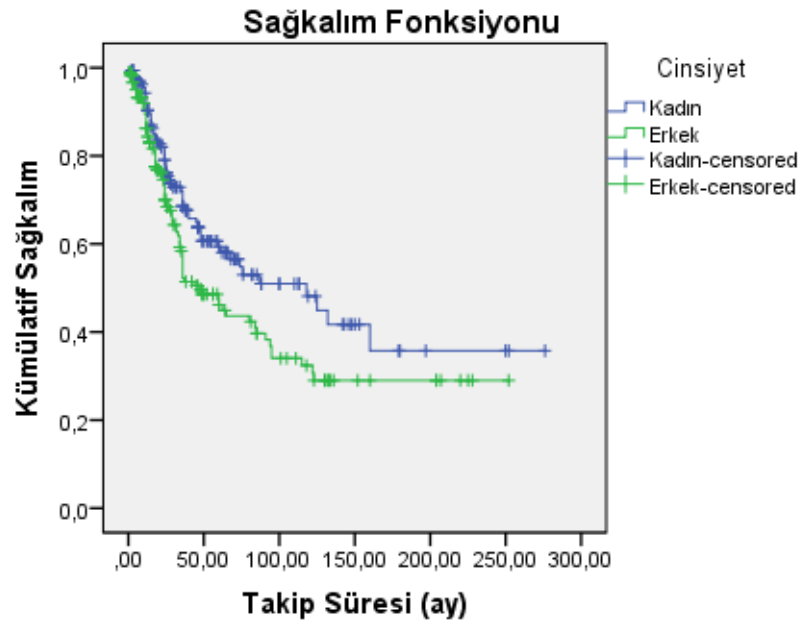
4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 1993 ile Ekim 2017 tarihleri arasında 136 kadın (%46,3) ve 158 erkek (%53,7) hastanın 375 gözüne keratoplasti ameliyatı yapıldı. Hastaların yaş aralığı 1ay-89 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $55,73 \pm 19,96$ 'dır. 193 (%51,5) gözün sağ, 182 (%48,5) gözün sol olduğu görüldü.

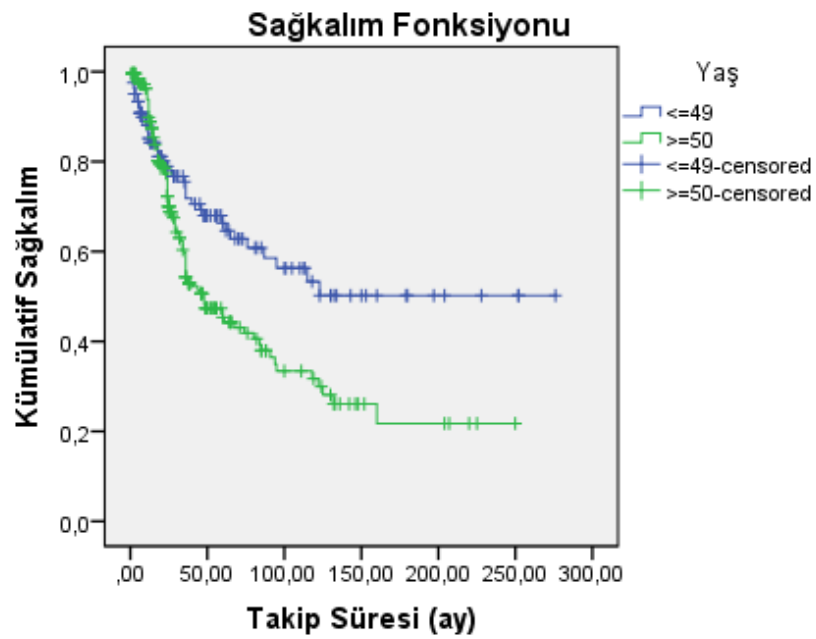
Hastaların takip süreleri ortalama $3,87 \pm 4,18$ yıl idi. 352 hastanın greft saydamlığı değerlendirildi. 23 hastanın (%6,1) ameliyat sonrası bulgularına erişilemedi. 1 yıllık greft sağkalımı %87,1, 2 yıllık greft sağkalımı %72,4 ve 5 yıllık greft sağkalımı %59,2 olarak bulundu. Cinsiyet ile greft saydamlığı arasında ilişki bulunmadı. (Şekil 4.1) 50 yaş altı 123 hastada greft saydamlığı oranı %66,7 iken, 50 yaş ve üzeri 229 hastada %52,8 olarak bulundu ($p=0,012$). (Şekil 4.2)



Şekil 4.1. Graft sağkalım analizi



Şekil 4.2. Greft sağkalımı cinsiyet ilişkisi



Şekil 4.3. Greft sağkalımı yaş ilişkisi

PKP endikasyonu 343 (%91,5) hastada görmeyi artırmak, 20 (%5,3) hastada terapötik, 12 (%3,2) hastada kozmetik amaç için yapıldı.(Tablo 4.1)

Tablo 4.1. PKP Endikasyonu

PKP Endikasyonu	Sayı	Yüzde(%)
Görmeyi artırmak	343	91,5
Terapötik	20	5,3
Kozmetik	12	3,2

Ameliyat öncesi değerlendirmelere göre hastaların keratoplasti endikasyonu aldıkları primer korneal hastalıkları; psö dofakik/afakik büllöz keratopati, enfeksiyon, keratokonus, mekanik travma, kimyasal travma, distrofi, kronik inflamasyon ve etiyolojisi bilinmeyen olmak üzere sekiz ana grupta toplandı. Katarakt cerrahisi sonrası kornea dekompanseasyonu olan olgular; Fuchs'un endotel distrofisiyle uyumlu histopatolojik bulgular (Descemet membranının kalınlaşması ve kornea guttata) varlığında Fuchs'un endotel distrofisi olarak sınıflandırıldı, Fuchs'un endotel distrofisi ile uyumlu değişiklikler yoksa ve psö dofakik ise psö dofakik büllöz keratopati, afakik ise afakik büllöz keratopati olarak sınıflandırıldı. Fuchs'un endotel distrofisi, distrofi grubu içerisinde değerlendirildi. Primer korneal hastalık dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Primer Korneal Hastalık Dağılımı

Primer Korneal Hastalık	Sayı	Yüzde(%)
Psödofakik/afakik büllöz keratopati	168	45,0
Enfeksiyon	59	15,7
Herpes simplex virus	17	4,5
Bakteriyel enfeksiyon	26	6,9
Fungal enfeksiyon	4	1,0
Diğer enfeksiyonlar	3	0,8
Mikst enfeksiyon	9	2,4
Mekanik travma	51	13,6
Keratokonus	49	13,1
Distrofi	39	10,4
Lattis distrofi	5	1,3
Maküler distrofi	9	2,4
Granüler distrofi	6	1,6
Diğer distrofiler	12	3,2
Fuchs endotelyal distrofi	7	1,9
Kronik inflamasyon	24	6,4
İnterstisyel keratit	5	1,3
Diğer kronik inflamasyonlar	19	5,1
Kimyasal travma	10	2,7
Etiyolojisi bilinmeyen	9	2,4



Şekil 4.4. 2001 yılı öncesi ve sonrasında endikasyonların dağılımı**

*KP: Keratoplasti

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Bankası 2001 yılında açıldığı için 2001 yılı baz alınmıştır.

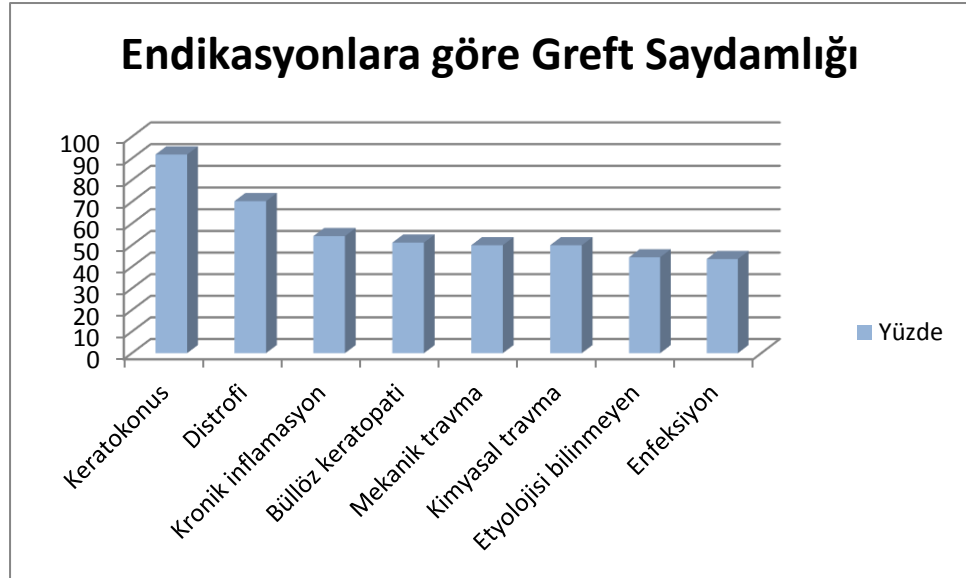
2001 yılı öncesinde endikasyonların büyük bir kısmını bullöz keratopatiler oluşturmaktaydı (%63,3). Bunu sırasıyla mekanik travmalar (%16,3), keratokonus (%14,3), distrofiler (%8,2), enfeksiyon (%8,2) ve kronik inflamasyon (%2,0) takip etmekte idi. 2001 yılı sonrasında endikasyonların dağılımlarına bakıldığında yine en sık endikasyonu oluşturan bullöz keratopatilerin azaldığı (%44,2), keratokonusun benzer oranda kaldığı (%12,9), enfeksiyonların büyük oranda arttığı (%16,9) görüldü. Distrofilerin (%10,7) artış gösterdiği ve mekanik travma grubunun benzer oranda kaldığı (13,2) görüldü.(Şekil 4.3)

2001 yılı öncesinde tekrarlayan keratoplasti oranı %10,2 iken, 2001 yılı sonrasında tekrarlayan keratoplasti sayısının büyük oranda arttığı (%24,2) görüldü (p=0,044).(Şekil 4.3)

Endikasyonlara göre greft başarı oranı incelendiğinde başarı sırasına göre; keratokonus tanı grubunda %91,8, distrofi tanı grubunda %70,3, kronik inflamasyon tanı grubunda %54,2, psödo fakik/afakik bullöz keratopati tanı grubunda %51,2, mekanik travma tanı grubunda %50, kimyasal travma tanı grubunda %50 etiyojisi bilinmeyen grupta %44,4 ve enfeksiyon tanısı olan grupta %43,6 başarı oranı saptandı.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Primer Korneal hastalık ile greft saydamlığı ilişkisi

Primer Korneal Hastalık	Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Keratokonus	49	45	91,8
Distrofi	37	26	70,3
Kronik inflamasyon	24	13	54,2
Psödo fakik/afakik bullöz keratopati	164	84	51,2
Mekanik travma	44	22	50
Kimyasal travma	10	5	50
Etyolojisi bilinmeyen	9	4	44,4
Enfeksiyon	55	24	43,6



Şekil 4.5. Endikasyonlara göre greft saydamlığı oranı

Hastalar görme keskinliklerine göre 5 gruba ayrıldı. Görme keskinliği 1 hastada P- (%0,2), 27 hastada P+ (%7,3), 161 hastada el hareketi (%42,9), 162 hastada parmak sayma (%43,2) ve 23 hastada 0,1 ve üzerinde idi. 1 hastanın PKP öncesi görme keskinliği bilgisine ulaşılamadı.(Tablo 4.4)

Tablo 4.4. PKP öncesi görme keskinliği dağılımı

Görme Keskinliği	Sayı	Yüzde(%)
P-	1	0,2
P+	27	7,5
El hareketi	161	42,9
Parmak sayma	162	43,2
0,1 ve üzeri	23	6,1
Değerlendirilemeyen	1	0,3

PKP öncesi görme keskinliği, 0,1 ve üzerinde olan hastalarda greft saydamlığı oranı %82,6 iken, parmak sayma düzeyindeki hastalarda %67,5, el hareketi düzeyindeki hastalarda %47,7, P+ hastalarda %31,8'e düşmekte idi. Başlangıç görme seviyesi ile greft saydamlığının doğru oranda ilişkili olduğu görüldü. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. PKP öncesi görme keskinliği ile greft saydamlığı ilişkisi

Görme Keskinliği	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)	p değeri
P-	1	0	0	<0,001
P+	22	7	31,8	
El hareketi	149	71	47,7	
Parmak sayma	157	106	67,5	
0,1 ve üzeri	23	19	82,6	

PKP öncesi glokom tanısı var olan 82 (%21,9) hasta mevcuttu. Penetran keratoplasti sonrası takiplerde 98 hastada (%26,1) daha glokom geliştiği görüldü.(Tablo 4.6) Ameliyat sonrası glokom gelişmiş olan olguların yaş ortalaması $58,97 \pm 18,90$ idi. Hastaların 53'ü kadın (%54,1), 45'i erkek (% 45,9) idi. Ameliyat sonrası glokom tanısı olan tüm hastalar içinde göz içi basınç kontrolü 100 hastada (%55,5) bir veya iki molekül ile, 14 hastada (%7,7) üç ve üzeri molekül ile sağlanmış idi. 37 hastada (%20,0) maksimum topikal ve oral glokom tedavisine rağmen göz içi basınç yüksekliği gelişmesi üzerine penetran keratoplasti sonrası glokom cerrahisi uygulanmış idi.

Tablo 4.6. PKP öncesi ve sonrası glokom tanısı varlığı

Glokom tanısı	PKP öncesi	Ameliyat sonrası
Yok	291 (%77,6)	195 (%52,0)
Var	82 (%21,9)	180 (%48,0)

Tablo 4.7. PKP öncesi glokom tanısı olan hastaların primer korneal hastalığa göre dağılımı

Primer Korneal Hastalık	Toplam Hasta Sayısı	PKP öncesi Glokom Tanısı olan Hasta Sayısı	PKP öncesi Glokom Tanısı olanlar içerisinde Yüzde(%)
Psö dofakik/afakik büllöz keratopati	168	42	51,2
Enfeksiyon	59	15	18,3
Mekanik travma	49	15	18,3
Kronik inflamasyon	24	8	9,8
Distrofi	39	6	7,3
Kimyasal travma	10	4	4,9
Keratokonus	49	2	2,4
Etiyolojisi bilinmeyen	9	1	1,2

Tablo 4.8. PKP sonrası yeni glokom tanısı alan hastaların primer korneal hastalığa göre dağılımı

Primer Korneal Hastalık	Toplam Hasta Sayısı	Ameliyat sonrası glokomu olan hasta sayısı	Primer Korneal Hastalık içerisinde Yüzde (%)	Glokomu olan hastalar içerisindeki Yüzde (%)
Kronik inflamasyon	24	8	33,3	8,2
Enfeksiyon	59	19	32,2	19,4
Psö dofakik/afakik büllöz keratopati	168	52	31,1	53,1
Keratokonus	49	12	25,5	12,2
Mekanik travma	51	10	20,4	10,2
Kimyasal travma	10	2	20	2
Distrofi	39	4	10,3	4,1
Etiyolojisi bilinmeyen	9	1	11,1	1,0

PKP öncesi glokom tanısı olmayan olgularda başarı oranı %59,5 iken, PKP öncesi glokomu olan hastalarda %51,3 idi. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü(p=0,196).(Tablo 4.9)

Ameliyat sonrası glokomu olmayan olgularda başarı oranı %67,0 iken, ameliyat sonrası glokomu olan hastalarda %48,3 idi($p<0,001$). PKP öncesi ve sonrasında glokomu olmayan hastalar grup dışında bırakıldığında, PKP öncesinde glokomu olmayıp sonrasında glokom tanısı alan hastalarda greft başarı oranı %45,9, PKP öncesi ve sonrasında glokom tanısı olan hastalarda ise %51,3 olarak bulundu. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü($p=0,479$). (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Glokom ile greft saydamlığı ilişkisi

Glokom tanısı	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde(%)	p değeri
PKP öncesi yok	247	163	59,5	0,196
PKP öncesi var	78	40	51,3	
Ameliyat sonrası yok	176	118	67,0	<0,001
Ameliyat sonrası var	176	85	48,3	
PKP öncesi yok/sonrası var	98	45	45,9	0,479
PKP öncesi ve sonrası var	78	40	51,3	

Ameliyat sonrası glokom nedeniyle antiglokomatöz kullanan hastalarda molekül sayısı ile greft saydamlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bir ve iki molekül kullanan 100 hastada %49,0 üç ve üzerinde molekül kullanan 14 hastada %35,7 greftin takip boyunca saydam kaldığı görüldü. Kullanılan molekül sayısı arttıkça greft saydamlığının azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü($p=0,159$). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. PKP sonrası kullanılan antiglokomatöz molekül sayısı ile greft saydamlığı ilişkisi

Molekül Sayısı	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde(%)	p değeri
1 ve 2	100	49	49,0	0,351
3 ve üzeri	14	5	35,7	

Ameliyat sonrası ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan olgularda glokom cerrahisi yapılmış idi. Ameliyat sonrası glokom cerrahisi yapılan hastalarda greft saydamlığı %40,5 olarak bulundu($p=0,288$). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. PKP sonrası glokomu olan hastalarda medikal tedavi ve glokom cerrahisinin greft saydamlığı ile ilişkisi

Glokom Tedavisi	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde(%)	p değeri
Medikal Tedavi	139	70	50,4	0,288
Cerrahi Tedavi	37	15	40,5	

Hastaların 138'inde (%36,8) korneal vaskülarizasyon, 97'sinde (%25,9) korneal inflamasyon öyküsü mevcuttu. Korneal vaskülarizasyon değerlendirildiğinde, vaskülarizasyonu olmayan 223 hastada başarı oranı %61,0, iki ve üzeri kadranda vaskülarizasyonu olan 101 hastada ise %54,5 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,268$). Geçirilmiş korneal inflamasyon öyküsü greft saydamlığı üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü($p=0.906$).

Greft öncesi lens durumu Tablo 4.12'de sunulmuştur. 1 hastanın PKP öncesi lens durumu ile ilgili bilgiye ulaşılamadı.

Tablo 4.12. PKP Öncesi Lens Durumu

PKP öncesi lens durumu	Sayı	Yüzde(%)
Fakik	144	38,4
Psödofakik	178	47,5
AK GİL*	136	36,3
ÖK GİL**	38	10,1
Skleral fiksasyonlu GİL***	4	1,1
Afakik	52	13,9
Bilinmeyen	1	0,3

*AK GİL: Arka kamara göz içi lens

**ÖK GİL: Ön kamara göz içi lens

***GİL: Göz içi lens

PKP öncesi lens durumu ile greft saydamlığı arasındaki ilişki değerlendirildi. PKP öncesi fakik olan 137 hastada başarı %68,6, 169 psö dofakik hastada %55,6 ve 45 afakik hastada %33,3 olarak bulundu($p<0,001$). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. PKP öncesi lensin durumu ile greft saydamlığı arasındaki ilişki

PKP öncesi lensin durumu	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde(%)	p değeri
Fakik	137	94	68,6	<0,001
Psö dofakik	169	94	55,6	
AK GİL*	132	78	59,1	
ÖK GİL**	33	14	42,4	
Skleral fiksasyonlu GİL***	4	1	25,0	
Afakik	45	15	33,3	

Hastaların 291'i (%77,6) daha önce vaka yapılacak gözden keratoplasti olmamış, 65'i (%17,3) bir kez ve 19'u (%5,1) ise birden fazla kez keratoplasti operasyonu geçirmiş idi. Diğer gözden geçirilen keratoplastiye bakılacak olursa 324'ü (%86,4) daha önce keratoplasti olmamış, 45'i (%12,0) bir defa ve 6'sı (%1,6) birden fazla keratoplasti operasyonu geçirmiş idi. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. PKP öncesi geçirilmiş keratoplasti sayısı

PKP Öncesi Keratoplasti Sayısı	Sayı	Yüzde (%)
Aynı göz		
0	291	77,6
1	65	17,3
2 ve üzeri	19	5,1
Diğer göz		
0	324	86,4
1	45	12,0
2 ve üzeri	6	1,6

Hastaların keratoplasti ameliyatı öncesinde geçirmiş oldukları oküler cerrahiler sayısal olarak değerlendirildi. Keratoplasti, limbal kök hücre nakli, pterjium cerrahisi, katarakt cerrahisi, glokom cerrahisi, perforasyon cerrahisi, vitrektomi ve silikon çıkarımı değerlendirmeye alındı. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. PKP öncesi geçirilmiş oküler cerrahi sayısı

Cerrahi Sayısı	Sayı	Yüzde(%)
0	116	30,9
1-2	217	57,9
3 ve üzeri	42	11,2

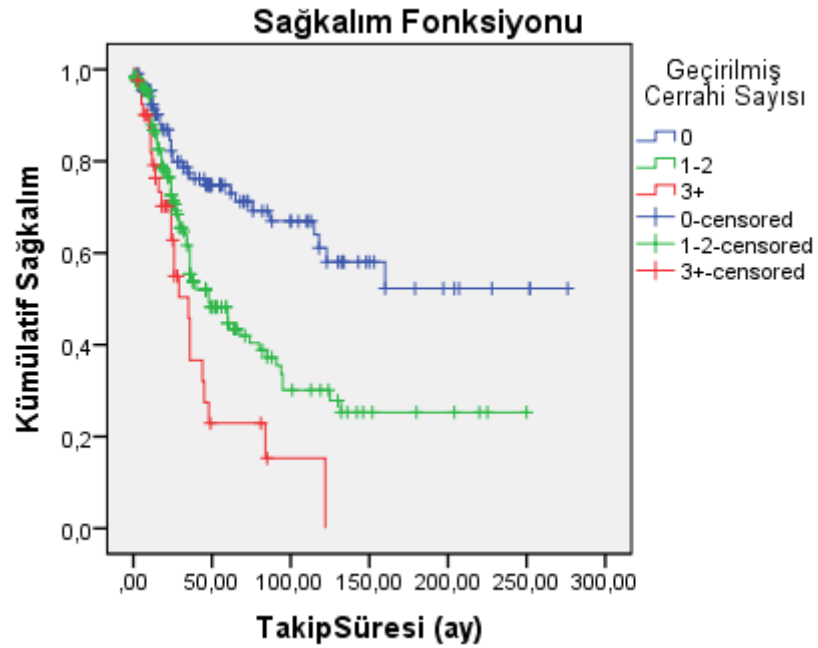
PKP öncesi oküler cerrahi öyküsü olmayan 270 hastada greft saydamlığı %59,3, bir kez keratoplasti cerrahisi geçirmiş 63 hastada greft saydamlığı %52,4, iki ve üzerinde keratoplasti geçirmiş 19 hastada greft saydamlığı %52,6 olarak saptandı. PKP öncesi geçirilmiş tüm cerrahi sayılarına bakıldığında cerrahi öyküsü olmayan 111 hastada greft saydamlığı %72,1, bir veya iki cerrahi geçirmiş olan 200 hastada %53,0, üç ve üzerinde cerrahi geçirmiş olan 41 hastada greft saydamlığı %41,5 olarak saptandı. Hastaların daha önce geçirilmiş keratoplasti sayısının greft saydamlığına etkisinin anlamlı olmadığı ($p=0,534$) ancak, daha önce geçirilmiş cerrahi sayısının greft saydamlığına etkisinin anlamlı olduğu görüldü($p=0,001$). (Tablo 4.16, Tablo 4.17)

Tablo 4.16. PKP öncesi geçirilmiş keratoplasti sayısının greft saydamlığına etkisi

PKP öncesi Keratoplasti Sayısı	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)	p
0	270	160	59,3	0,541
1	63	33	52,4	
2 ve üzeri	19	10	52,6	

Tablo 4.17. PKP öncesi geçirilmiş oküler cerrahi sayısının greft saydamlığı ile ilişkisi

Cerrahi Sayısı	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)	p değeri
0	111	80	72,1	0,001
1-2	200	106	53,0	
3 ve üzeri	41	17	41,5	



Şekil 4.6. Greft sağkalımı PKP öncesi oküler cerrahi sayısı ilişkisi

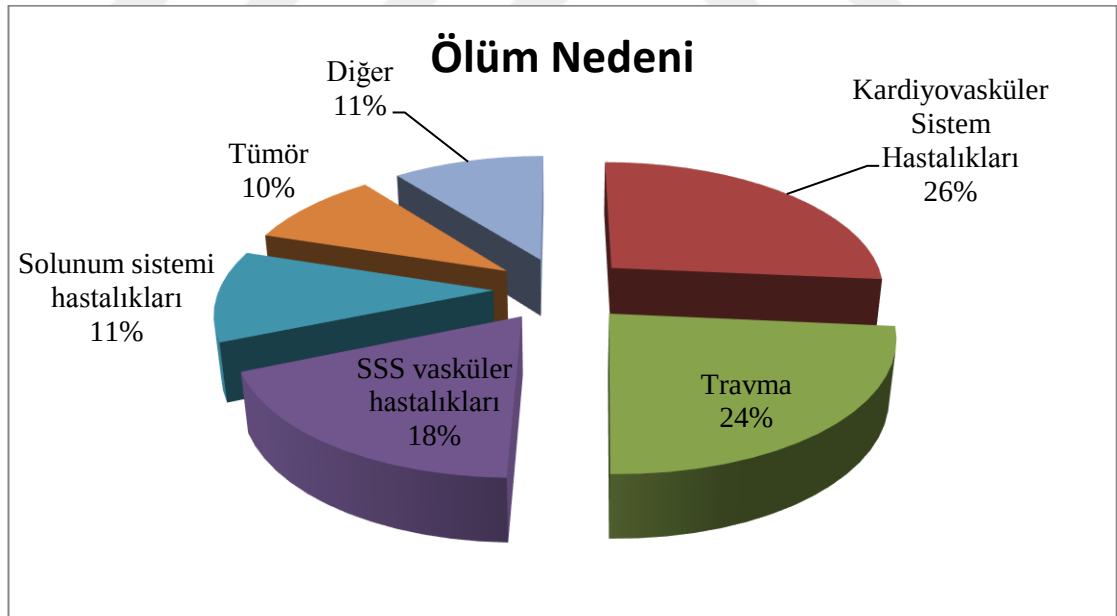
Donör bilgileri değerlendirildiğinde, olguların yaş aralığı 7 ile 78 arasında değişmekte olup ortalama yaş $46,93 \pm 13,95$ 'tir. 89 donör 35 yaş altında (%23,7), 276 donör 35 yaş ve üzerinde (%73,6) idi. 10 donörün (%2,7) yaş bilgisine ulaşamadı. Değerlendirmeye alınan 375 donörün 113'ü kadın (%30,1), 243'ü erkek (%64,8) idi. 19 olgunun (%5,1) cinsiyet bilgisi mevcut değildi.

Donör kornea alım süreleri (ölümden kornea alıncaya kadar geçen süre) 10 dakika ile 12 saat arasında değişmekte olup ortalama süre $3,47 \pm 2,48$ saat olarak saptandı.

Ölüm nedenlerine göre dağılımlara bakıldığında; Kardiyovasküler sistem hastalıkları sebebiyle ölen 95 olgu (%25,3), travma nedeni ile ölen 86 olgu (%22,9), santral sinir sistemi (SSS) vasküler hastalıkları nedeniyle ölen 66 olgu (%17,6), solunum sistemi hastalıkları sebebiyle ölen 40 olgu (%10,7), solid tümörler sebebiyle ölen 34 olgu (%9,1) ve diğer sebeplerden ölen 38 olgu (%10,1) mevcuttu. 16 donörün (%4,3) ölüm nedeni bilgisine ulaşamadı.(Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Donörlerin özelliklerine göre dağılımı

		Min – Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		7-78	46,93±13,95
Kornea alım süresi (saat)		0,16-12	3,47±2,48
		Sayı	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kadın	113	30,1
	Erkek	243	64,8
	Bilinmeyen	19	5,1
Ölüm nedeni	Kardiyovasküler sistem hastalıkları	95	25,3
	Travma	86	22,9
	SSS vasküler hastalıkları	66	17,6
	Solunum sistemi hastalıkları	40	10,7
	Tümör	34	9,1
	Diğer	38	10,1
	Bilinmeyen	16	4,3



Şekil 4.7. Donör ölüm nedeni dağılımı

Donör cinsiyeti ile alıcı cinsiyeti kıyaslandı. 201 vakada aynı cinsiyete (%53,6), 100 vakada erkekten kadına (%26,7) ve 55 vakada kadından erkeğe (%14,7) nakil yapıldığı görüldü.(Tablo 4.19)

Tablo 4.19. Donör-Alıcı cinsiyeti kıyaslamasına göre dağılım

Alıcı Donör Cinsiyeti	Sayı	Yüzde (%)
Aynı cinsiyete	201	53,6
Erkekten kadına	100	26,7
Kadından erkeğe	55	14,7

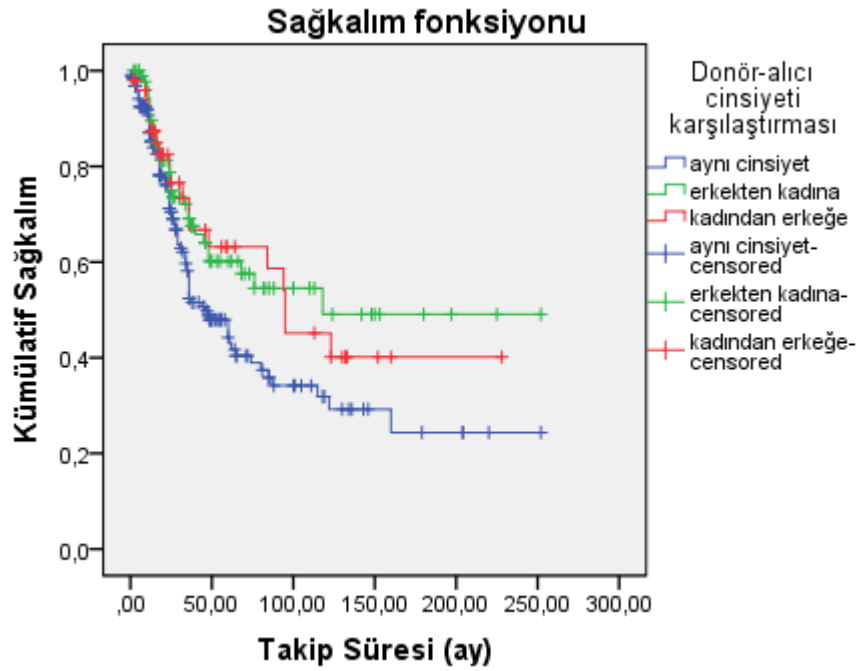
Donör yaşı 35'in altında olan greftlerde başarı oranı %69,5 iken, 35 yaş ve üzeri donörlerde %54,4 olarak bulundu($p=0,016$). Donör cinsiyeti ile greft saydamlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı($p=0,619$). Donör cinsiyeti ile alıcı cinsiyeti karşılaştırıldığında, aynı cinsiyete nakil yapılan 195 hastada greft saydamlığı %54,4, erkekten kadına nakil yapılan 95 hastada greft saydamlığı %64,2 ve kadından erkeğe nakil yapılan 50 hastada greft saydamlığı %62,0 olarak saptandı($p=0,230$). (Tablo 4.20, Tablo 4.21)

Tablo 4.20. Donör yaşı ve cinsiyeti ile greft saydamlığı ilişkisi

Donör Yaşı	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)	p
35 yaş altı	82	57	69,5	0,016
35 yaş ve üzeri	261	142	54,4	

Tablo 4.21. Donör cinsiyeti ve donör-alıcı cinsiyeti karşılaştırması ile greft saydamlığı ilişkisi

Cinsiyet	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)	p
Kadın	108	65	60,2	0,619
Erkek	232	133	57,3	
Aynı cinsiyet	195	106	54,4	0,230
Erkekten kadına	95	61	64,2	
Kadından erkeğe	50	31	62,0	



Şekil 4.8. Donör-alıcı cinsiyeti karşılaştırması ile greft sağkalımı ilişkisi

Greft çapı 3 grupta incelendi. 10 hastada 7 mm (%2,7), 316 hastada 7-8 mm arasında (%84,3) ve 39 hastada 8mm üzerinde (%10,4) idi. 10 hastanın greft çapı bilgisine ulaşılamadı (%2,7).(Tablo 4.22)

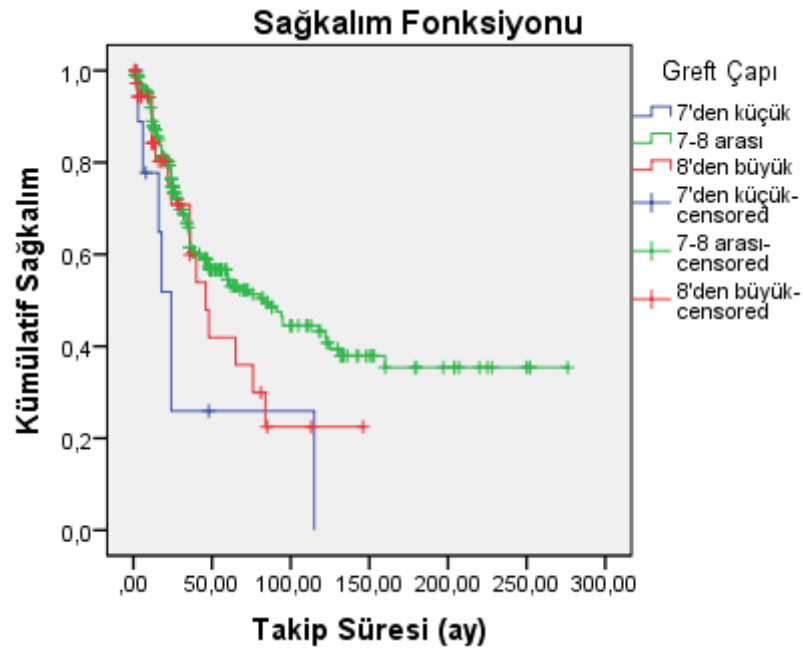
Tablo 4.22. Donör kornea greft çapı dağılımı

Greft çapı (mm)	Sayı	Yüzde(%)
<7	10	2,7
7-8	316	84,3
>8	39	10,4
Bilinmeyen	10	2,7

Greft saydamlığı, 7mm'den küçük greft kullanılan 10 hastada daha düşük olarak bulundu(%30,0). 7-8 mm arasında greft kullanılan 303 hastada başarı %58,7, 8 mm üzerinde 38 hastada %57,9 olarak bulundu(p=0,194).(Tablo 4.23)

Tablo 4.23. Donör kornea greft çapının greft saydamlığı ile ilişkisi

Greft Çapı(mm)	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde(%)	p değeri
<7	10	3	30,0	0,194
7-8	303	178	58,7	
>8	38	22	57,9	



Şekil 4.9. Graft sağkalımı greft çapı (mm) ilişkisi

Kullanılan suture teknikleri 3 grupta incelendi. 127 hastada tek tek (%33,9), 102 hastada tek tek ve devamlı (%27,2), 64 hastada devamlı sutureasyon (%17,2) yapılmış idi. 82 hastanın (%21,8) suture tekniği bilgisi değerlendirilemedi.(Tablo 4.24)

Tablo 4.24. Kullanılan suture teknikleri

Suture tekniği	Sayı	Yüzde(%)
Tek tek	127	33,9
Tek tek + devamlı	102	27,2
Devamlı	64	17,1
Bilinmeyen	82	21,8

Kullanılan sütür tekniğinin greft saydamlığı üzerine etkisi değerlendirildiğinde, kombine (tek tek+devamlı) teknik kullanılan 102 hastada %69,6, devamlı teknik kullanılan 61 hastada %55,7, tek tek sütür tekniği kullanılan 126 hastada %51,6 greft saydamlığı görüldü($p=0,019$). (Tablo 4.25)

Tablo 4.25. Sütür tekniği ile greft saydamlığı ilişkisi

Sütür Tekniği	Toplam Hasta Sayısı	Greft saydam Hasta Sayısı	Yüzde (%)	p
Tek tek + devamlı	102	71	69,6	0,019
Devamlı	61	34	55,7	
Tek tek	126	65	51,6	

PKP cerrahisi sırasında 82 hastaya ek cerrahis uygulanmış idi. PKP sırasında birlikte uygulanan cerrahiler Tablo 4.26’da listelenmiştir.

Tablo 4.26. Penetran Keratoplastiye ek olarak yapılan cerrahi girişimler

Birlikte uygulanan cerrahi	Sayı	Yüzde(%)
EKKE* + GİL	27	7,2
GİL çıkarılması	28	7,5
Sulcusa GİL	21	5,6
Ön vitrektomi	11	2,9
Pupilloplasti	10	2,7
Skleral fiksasyonlu GİL	6	1,6
İKKE**	2	0,5
ÖK GİL	2	0,5
GİL reposisyonu	5	1,3
İris kıskaçlı GİL	6	1,6
Glokom cerrahisi	2	0,5
Diğer	8	2,1

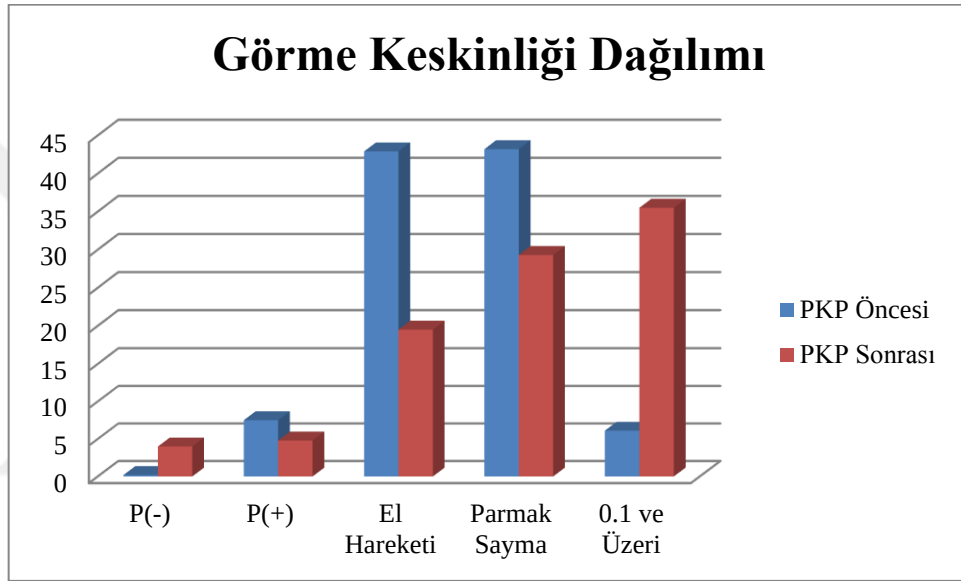
*EKKE: Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu

**İKKE: İntrakapsüler katarakt ekstraksiyonu

PKP sonrası görme keskinliği 15 hasta P- (%4,0), 18 hastada P+ (%4,8), 73 hastada el hareketi (%19,5), 110 hastada parmak sayma (%29,3) ve 133 hasta 0,1 ve üzeri düzeyde idi. 26 hastanın (%6,9) ameliyat sonrası görme keskinliği bulgusuna erişilemedi. (Tablo 4.27)

Tablo 4.27. PKP Sonrası Görme Keskinliği dağılımı

Görme Keskinliği	Sayı	Yüzde (%)
P-	15	4,0
P+	18	4,8
El hareketi	73	19,5
Parmak sayma	110	29,3
0,1 ve üzeri	133	35,5
Bilinmeyen	26	6,9



Şekil 4.10. PKP öncesi ve sonrası görme keskinliği dağılımı

PKP sonrası lens durumu Tablo 4.28’de özetlenmiştir.

Tablo 4.28. PKP sonrası lens durumu

Ameliyat sonrası lens durumu	Sayı	Yüzde(%)
Psödo fakik	199	53,1
Fakik	105	28,0
Afakik	68	18,1
Bilinmeyen	3	0,8

PKP sonrası rejeksiyon profilaksisi için immunsupresif ilaç kullanımı değerlendirildiğinde 161 hastada (%42,9) metilprednisolon/prednisolon, 2 hastada

(<%0,01) siklosporin ve 5 hastada (%0,01) hem metilprednisolon hem siklosporin kullanılmış olduğu görüldü. İmmüsupresif ilaç kullanımı ile greft saydamlığı değerlendirildiğinde; metilprednisolon/prednisolon verilen hastalarda greft saydamlığı %53,9, siklosporin başlanan iki hastada %0 ve hem metilprednisolon hem siklosporin başlanan 4 hastada %100 olduğu görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,059$). (Tablo 4.29)

Tablo 4.29. PKP sonrası immüsupresif kullanımı ile greft saydamlığı ilişkisi

İmmüsupresif İlaç	Toplam Hasta Sayısı	Greft Saydam Hasta Sayısı	Yüzde(%)	p değeri
Yok	190	116	61,0	0,059
Metilprednisolon /prednisolon	154	83	53,9	
Siklosporin	2	0	0	
Metilprednisolon +Siklosporin	4	4	100	

Keratoplastide greft başarısızlığına etki eden faktörlerin araştırıldığı yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, greft başarısızlığı ile ilgili faktörler: 50 yaş ve üzerinde olmak (OR: 1,86; $p=0,008$), PKP öncesi görme keskinliğinin P-/P+ (OR: 9,43; $p=0,002$), el Hareketi (OR: 4,16; $p=0,01$) olması, daha önce cerrahi geçirmiş olmak (1-2 cerrahi OR: 1,96; $p=0,01$; üç ve üzerinde cerrahi OR: 3,11; $p=0,004$), PKP öncesi afakik olmak (OR: 3,79; $p<0,001$) ve ameliyat sonrası glokom varlığı (OR: 2,12; $p=0,001$) olarak tespit edildi.

Primer korneal hastalıklar içerisinde keratokonus referans alınarak yapılan değerlendirmede çoklu hastalık tanı grubu 19,03 ($p<0,001$), psödo-fakik/afakik büllöz keratopati tanı grubunun 12,44 ($p<0,001$), kronik inflamasyon tanı grubunun 11,64 ($p<0,001$), enfeksiyon tanı grubunun 10,47 ($p<0,001$), travma tanı grubunun 10,07 ($p<0,001$), distrofi tanı grubunun 4,45 ($p=0,03$) kat daha riskli olduğu bulundu. Fuchs endotelyal distrofi tanı grubu ile keratokonus tanı grubu arasında risk açısından anlamlı bir fark bulunmadı.(OR: 4,93, $p=0,11$)

Tek değişkenli analiz içerisinde anlamlı bulunan faktörler ($p<0.05$) ok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Primer korneal hastalığın ve ameliyat sonrası glokom varlığının keratoplasti sonrası greft başarısızlığınaetki eden bağımsız faktörler olduğu tespit edildi. (Tablo 4.30)



Tablo 4.30. Penetran keratoplastide greft başarısızlığına etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Bağımsız Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (95% GA)	p değeri	OR (95% GA)	p değeri
Yaş (yıl)				
<50 (referans)	1		1	
≥50	1,86(1,17-2,96)	0,008	0,93(0,48-1,78)	0,82
Cinsiyet				
Kadın (referans)	1		1	
Erkek	1,43(0,93-2,21)	0,100	1,29(0,77-2,15)	0,32
Primer Korneal Hastalık				
Keratokonus (referans)	1		1	
Fuchs endotelyal distrofi	4,93 (0,69-35,18)	0,11	5,38(0,68-42,41)	0,11
Distrofi	4,45 (1,15-17,15)	0,03	4,48(1,14-17,68)	0,03
Travma	10,07 (2,99-33,90)	<0,001	6,23(1,55-25,00)	0,01
Enfeksiyon	10,47 (2,87-38,19)	<0,001	6,58(1,65-26,22)	0,008
Kronik İnflamasyon	11,64 (3,08-43,96)	<0,001	7,27(1,71-30,95)	0,007
Psödofakik/afakik büllöz keratopati	12,44 (3,81-40,58)	<0,001	9,62(2,34-39,46)	0,002
Çoklu Korneal Patoloji*	19,03 (5,26-68,86)	<0,001	13,32(3,01-58,87)	0,001
PKP öncesi Görme Keskinliği				
0,1 ve üzeri (referans)	1		1	
Parmak sayma	1,95 (0,62-6,14)	0,25	0,83(0,23-3,04)	0,78
El hareketi	4,16 (1,32-13,14)	0,01	1,53(0,41-5,69)	0,52
P-/P+	9,43 (2,29-38,72)	0,002	2,63(0,53-12,93)	0,23
Geçirilmiş KP sayısı				
0 (referans)	1			
1	1,20 (0,68-2,11)	0,52		
2 ve üzeri	1,19 (0,46-3,06)	0,72		
Geçirilmiş cerrahi sayısı				
0 (referans)	1		1	
1-2	1,96 (1,14-3,38)	0,01	0,98(0,39-2,49)	0,98
3 ve üzeri	3,11 (1,44-6,74)	0,004	1,26(0,38-4,16)	0,69
PKP öncesi Lens Durumu				
Fakik (referans)	1		1	
Psödofakik	1,52(0,90-2,58)	0,11	0,74(0,30-1,83)	0,52
Afakik	3,79(1,81-7,93)	<0,001	1,93(0,67-5,53)	0,21
Greft Çapı				
7-8 arası (referans)	1			
8'den büyük	1,11(0,55-2,24)	0,76		
7'den küçük	3,91(0,96-15,82)	0,06		
Ameliyat Sonrası Glokom Varlığı	2,12(1,37-3,29)	0,001	1,68(1,02-2,80)	0,04
Donör yaşı				
<35 (referans)	1			
≥35	1,62(0,93-2,81)	0,08		
*: Birden çok korneal hastalığı olan grup, örneğin; enfeksiyon+psödofakik/afakik büllöz keratopati				

5. TARTIŞMA

PKP uygulanan hastalarda greft başarısını etkileyen faktörleri araştırdığımız çalışmamızda; yaş ortalaması $55,73 \pm 19,96$ idi. 50 yaş altı hasta grubunda greft saydamlığı %66,7 iken, 50 yaş ve üzerinde %52,8'e düşmekteydi ($p=0,012$). (Şekil 4.3) Birçok çalışmada, küçük alıcı yaşı, greft reddi riskini artıran önemli faktörler arasında tanımlanmıştır.[95, 101-104] Williams ve ark. 18686 hasta ile yaptıkları çalışmada alıcı yaşı ile ilgili anlamlı risk bildirmemişlerdir.[5] Alıcının 50 yaş ve üzerinde olmasının tek değişkenli analizde greft başarısızlığı riskini 1,86 kat arttırdığı ($p=0,008$), çok değişkenli analizde ise anlamlı risk oluşturmadığı görülmüştür.(Tablo 4.30)

Çalışmamızda 24 yılda yapılan tüm PKP'ler için en sık endikasyonları; 1. sırada psödofakik/afakik büllöz keratopati (%45,0), 2. sırada enfeksiyonlar (%15,7) 3. sırada mekanik travmalar (%13,6) ve 4. sırada keratokonus (%13,1) oluşturmakta idi.(Tablo 4.2)

Dünyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda sekonder psödofakik/afakik büllöz keratopati endikasyonu %5 ile %41 arasında değişmektedir.[2, 54-56, 93, 105-132] Psödofakik/afakik büllöz keratopati Fransa, Hollanda, Danimarka gibi Avrupa ülkelerinde, Kuzey Amerika ve Kanada'da en sık endikasyon olarak bildirilmiştir.[2, 129, 133-137]

Psödofakik/afakik büllöz keratopatinin ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde bu kadar yüksek olmasının birden fazla sebebi vardır. Gözde; katarakt ameliyatı öncesi ve sonrası glokom hastalığının olması, kornea endotelinde endotelial guttata varlığı, daha önce oküler cerrahi geçirmiş olması, ameliyat sonrası şiddetli enflamasyon ortaya çıkması ve ameliyat sırasında endotel travması meydana gelmesi bunların başlıcalarıdır. Uygulanan göz içi lensinin tipi de psödofakik endotelial yetmezliğin sıklığını etkiler. Ön kamara göz içi lensleri, özellikle de sert materyalden üretilmiş olanlar, kornea endoteli üzerinde en olumsuz etkiye sahiptir. 1990'ların ikinci yarısında fakoemülsifikasyon tekniğinin uygulamaya girmesiyle, özellikle de fakoemülsifikasyon tekniğinin öğrenilme aşamasında ortaya çıkan mekanik ve

kimyasal endotelial travmanın, psödöfakik/afakik büllöz keratopati sıklığının artmasında önemli etkisi olduğu düşünülmektedir.[138-141]

Katarakt cerrahisi tekniklerinin ilerlemesiyle birlikte, ameliyat sırasında meydana gelen cerrahi komplikasyonlar ve ön kamara göz içi lenslerinin kullanımı azalmıştır. Kornea endotelini koruyucu etkileri geliştirilmiş viskoelastiklerin kullanıma girmesiyle fakoemülsifikasyon sırasında oluşan kornea endotel travması asgari düzeylere çekilmiştir. Göz içi lens teknolojisinin ilerlemesiyle günümüzde korneaların daha iyi tolere edebileceği göz içi lensler kullanılmaktadır. Tüm bu gelişmeler eşliğinde psödöfakik/afakik endotelial yetmezliğin zamanla azalacağı düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda da, 2001 yılı sonrasında psödöfakik/afakik büllöz keratopati endikasyonunda oransal olarak azalma mevcuttur. Bu azalmanın bir nedeni de gelişen teknolojiler ile birlikte, endotelial yetmezliği olan hastalarda son yıllarda DMEK ve DSEK keratoplasti yöntemlerinin sıklıkla tercih edilmesi olabilir.[142-144]

Enfeksiyonlar çalışmamızda %15,7 oranla ikinci en sık endikasyonu oluşturmaktadır. Gelişmekte olan özellikle Çin ve Hindistan gibi Asya ülkelerinde keratite ikincil kornea skarı endikasyonu ilk sırada yer almakta, bu ülkelerden yapılan çalışmalarda enfeksiyon endikasyonu %27 ile %51 arasında değişmektedir.[114, 145-150] Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda enfeksiyon endikasyonunun yıllar içerisinde azaldığı görülmektedir.[116, 151-155] Çalışmamızda 2001 yılı öncesinde daha az (%8,2) sıklıkta görülen enfeksiyon endikasyonu, 2001 yılı sonrasında artış (%16,9) göstermiştir. 2001 yılında kornea bankamızın kurulması ile birlikte, dirençli enfeksiyon vakalarında terapötik endikasyon ile erken müdahale etme şansının artması, daha yüksek aciliyet derecesine sahip bu hastaların öncelikli olarak tercih edilmesi bu oranın artmasında önemli faktörlerdir.

Mekanik travmalar çalışmamızda %13,6 oranla üçüncü en sık endikasyon idi. Bu hastaların %84,3'ü erkek, %15,7'si kadın hastalardan oluşmaktaydı. Travma vakalarının genelinin iş kazalarına bağlı olduğu görüldü. Gelişmekte olan ülkeler olan Nepal, Çin gibi Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarla benzer sıklıkta

görüldü.[125, 156] Gelişmiş ülkelerde travma endikasyon oranı çok az sıklıkta görülmektedir.

Keratokonus çalışmamızda %13,1 oranla dördüncü en sık endikasyon idi. dünyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda keratokonusun sıklığı %7 ile %48 arasında değişmektedir.[157-160] Gelişen teknolojiler ile birlikte keratokonus hastalarının sert kontakt lense uyumunun artması, kollajen çapraz bağlama tedavisinin keratokonus hastalarında başarılı sonuçlar vermesi ve mikrocerrahinin gelişmesiyle ülkemizde de yapılmaya başlanan ve gittikçe daha da yaygınlaşan lameller keratoplastiye yönelme, keratokonus için PKP endikasyonunun azalmasını açıklayacaktır.[161-166]

Hastanemizin üçüncü basamak sağlık merkezi olması ve dolayısıyla çevre illerden erken dönemde tedavi ve kontrol altına alınamayan enfeksiyon hastalarının ve travma vakalarının tedavi amacıyla kliniğimize yönlendiriliyor olması endikasyon dağılımının diğer çalışmalara göre farklı olmasını açıklayacak bir faktör olabilir.

Endikasyonlara göre greft saydamlığı değerlendirildiğinde; keratokonus tanı grubunda %91,8, distrofi tanı grubunda %70,3, kronik inflamasyon tanı grubunda %54,2, Psödo fakik/afakik büllöz keratopati tanı grubunda %51,2, travma (mekanik ve kimyasal) tanı grubunda %50 ve enfeksiyon tanı grubunda %43,6 olarak görülmüştür.(Tablo 4.3) Yapılan çalışmalarda da keratokonusun başarı oranının diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmüştür.[101, 167-169] Çalışmamızda da keratokonus referans grup olarak alınarak, primer korneal hastalığın greft başarısızlığı riskine bakıldığında, Fuchs endotelyal distrofi tanı grubunda risk artışının anlamlı olmadığı (OR: 4,93, p=0,11) görüldü. Keratokonusa göre risk artışının en fazla olduğu gruplar; birden çok hastalık tanı grubunda en yüksek olmak üzere (OR: 19,03), psödo fakik/afakik büllöz keratopati (OR: 12,44), kronik inflamasyon (OR: 11,64) ve enfeksiyon (OR: 1,47) tanı grupları idi.(Tablo 4.30)

Çalışmamızda 24 yılda yapılan tüm PKP'lerin 1 yıllık greft sağkalımı %87,1, 2 yıllık greft sağkalımı %72,4 ve 5 yıllık greft sağkalımı %59,2 olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda, düşük riskli korneal transplantasyon olarak adlandırılan, inflamasyonu ve vaskülarizasyonu olmayan alıcılarda 1 yıllık greft sağkalımının %71-90 arası, 15 yıllık sağkalımın yaklaşık %55 seviyelerinde olduğu

gösterilmiştir.[168, 170, 171] Yüksek riskli korneal transplantasyon olarak adlandırılan, geçirilmiş inflamasyon öyküsü olan vaskülerize alıcı hastalarda 5 yıllık greft sağkalımı oranı % 35'in altında bildirilmiştir.[172, 173] PKP endikasyonlarına göre greft saydamlığı değerlendirildiğinde, en düşük oran %43,6 ile yüksek riskli korneal transplantasyon olarak adlandırılan enfeksiyon grubunda; en yüksek oran %91,8 ile düşük riskli korneal transplantasyon olarak düşünülen keratokonus grubunda idi. Çalışmamızda, greft sağkalımı yıllar içerisinde azalmakla birlikte, yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda PKP öncesi glokom oranı %21,9 idi. Ameliyat sonrası glokom tanısı olan hasta oranı ise %48,0 idi.(Tablo 4.6) Metodumuzda da belirttiğimiz gibi PKP öncesi glokom tanısı mevcut olan hastalar da bu grup içine dahil edilmiş idi. PKP sonrası glokom oranı dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda %5,5 ile %47,9 arasında değişmektedir.[88, 174-180] Çalışmalarda keratoplasti ameliyatı öncesi, sırasında veya sonrasında yüksek göz içi basıncının, greft saydamlığına olumsuz etkide bulunduğu bildirilmiştir. PKP öncesi glokom varlığı, PKP sonrası göz içi basınç yüksekliği, glokom gelişimi için en önemli risk faktörü olarak çalışmalarda belirtilmiştir.[115, 175, 181-185] Çalışmamızda PKP öncesi glokom tanısının olmasının greft saydamlığına etkisinin anlamlı olmadığı görüldü.(Tablo 4.9) Reinhard ve ark.'nın çalışmasında üç yıllık greft sağkalımı oranı glokom öyküsü olan hastalarda %71, daha önce glokomu olmayan hastalarda %89 olarak bildirmiştir.[186] Ing ve ark.'nın çalışmasında 10 yıldaki greft sağkalım oranını mevcut glokomu olan hastalarda %58, daha önce glokomu olmayan hastalarda %80 olarak bildirmiş, PKP öncesi glokom tanısı varlığının riski 2,5 kat artırdığını belirtmiştir.[92] Benzer şekilde bizim çalışmamızda da greft saydamlığı, PKP öncesinde glokomu olan hastalarda %51,3, daha önce glokomu olmayan hastalarda %59,5 olarak bulundu. Kliniğimizde PKP öncesi glokom tanısı olan hasta grubunda medikal veya cerrahi tedavi ile göz içi basıncının kontrol altında tutulması; çalışmamızda PKP öncesinde glokom tanısı olan ve glokom tanısı olmayan hasta grupları arasındaki farkın anlamlı olmamasını açıklayıcı bir faktör olabilir. Greft saydamlığı oranı PKP sonrası glokom olmayan grupta %67,0 iken, PKP sonrası glokom tanısı olan grupta %48,3 idi. Diğer çalışmalara göre başarı oranımız düşük olmakla birlikte, Huber ve ark. (greft sağkalımı %59) ve Sihota ve ark. (greft

sağkalımı %49,4) çalışmaları ile benzerdi.[174, 179] Çalışmamızda ameliyat sonrası glokom varlığının tek değişkenli lojistik analize göre 2,001 kat riski artışına neden olduğu görülmüştür($p=0,004$). Çok değişkenli lojistik analizde de risk artışının tek başına da anlamlı olduğu görülmüştür.(OR:1,75, $p=0,04$)(Tablo 4.30)

PKP sonrası GİB yüksekliği olan, glokom tanısı alan hastalarda topikal tedavi birinci basamak tedavi olup, çoğu vakada topikal tedavi ile göz içi basıncı başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilmektedir. Çalışmamızda topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan postoperatif glokom tanılı hastaların %20,0'sinde glokom cerrahisi uygulanmış idi. Sihota ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde %29,1 oranında glokom cerrahisi uygulanmış idi.[179] Çalışmamızda topikal tedavi ile göz içi basıncı kontrol altına alınmış olan hastalarda, kullanılan molekül sayısı arttıkça greft saydamlığının azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.(Tablo 4.10)

Çalışmamızda PKP öncesi lens durumunun greft saydamlığı ile anlamlı ilişkisi olduğu görüldü($p<0,001$).(Tablo 4.12) Greft saydamlığının en yüksek olduğu gruba, fakik hastalar (%68,6) oluşturmakta idi. PKP öncesi lens durumunun greft başarısızlığına etkisine bakıldığında; tek değişkenli lojistik analiz ile psödo-fakik olmanın riski anlamlı bulunmadı. Afakik olmanın, riski 3,79 kat artırdığı ($p<0,001$); çok değişkenli lojistik analizde ise afakik olmanın greft başarısızlığı ile ilişkili olmadığı görüldü. Rastikerdar ve ark. çalışmalarında, greft başarısızlığı olan hastalar içerisinde ÖK GİL hasta grubu yüzdesinin daha fazla olduğunu belirtmişler.[187] Williams ve ark. çalışmalarında, greft başarısızlığı riskini PKP öncesi psödo-fakik olmanın 2,99 kat, afakik olmanın 4,93 kat artırdığını belirtmişlerdir.[188] Inoue ve ark. çalışmalarında, greft başarısızlığı riskini PKP öncesi psödo-fakik olmanın 3,02 kat, afakik olmanın 2,17 kat artırdığını bildirmişlerdir.[85] Fakik hastaların büyük çoğunluğunun primer kornea patolojisinin keratokonus olması ve cerrahiye bağlı ön segment sorunlarının eşlik etmemesi önemli bir nedendir.

The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS)'e göre, iki veya daha fazla kadranda derin stromal vaskülarizasyona sahip kornealar yüksek risk olarak adlandırılmaktadır.[95] Çalışmamızda avasküler kornealarda greft saydamlığı daha yüksek iken (%61,0), vaskülarizasyonu olan hastalarda daha düşük olarak

(%54,5) bulunmuştur ($p=0,268$). Yapılan çalışmalarda korneal vaskülarizasyonun greft başarısızlığı riskini 1,15 ila 2,70 kat arttırdığı gösterilmiştir.[103, 189-193] Çalışmamızda ise, korneal vaskülarizasyon ile greft başarısızlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Korneal greft başarısızlığının önemli bir risk faktörü inflamasyon varlığıdır. Ön segmentteki her inflamasyon reaksiyonu, greft reddini tetikleyebilir. Otoimmün hastalıklar, üveit, oküler pemfigus, gözle ilişkili kollajen vasküler bozukluklar, Steven Johnson sendromu ve atopik keratokonjonktivit red açısından yüksek risk içerir. İnflamatuvar olayları takiben gelişebilecek üç veya dört kadran ön iris sineşisi greft reddi riskini artırabilir. Ön sineşisi olan gözlerde glokom insidansı da artmaktadır. Sineşi tarafından indüklenen glokom ve traksiyon kornea endotel hücre kaybına ve greft başarısızlığına neden olabilir.[88, 95] Çalışmamızda geçirilmiş korneal inflamasyon öyküsü değerlendirildiğinde, greft saydamlığına etkisinin anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmamızda PKP öncesi vaskülarizasyon ve/veya inflamasyon varlığının greft sağkalımına etkisinin anlamlı olmaması, bu hastaların takiplerinde, greft reddi açısından iyi değerlendirilmeleri, erken tanı ve tedavi sonucu, inflamasyonun etkin bir şekilde bastırılarak greft saydamlığı sağlanmış olması ile açıklanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, keratoplasti endikasyonları içinde regreft %8-41 oranında bildirilmiştir.[145, 155, 194] Bizim çalışmamızda daha tekrarlayan KP öyküsü olan hasta %22,4 idi. Bu oranın %5,1'ini 2 ve üzeri sayıda keratoplastiler oluşturmakta idi. Çalışmamızda tekrarlayan KP'nin, greft saydamlığını etkileyen faktörler içerisinde olmadığı görülmüştür.(Tablo 4.16) Çalışmamızda 2001 yılı öncesinde daha az görülen tekrarlayan KP öyküsü (%10,2), 2001 yılı sonrasında anlamlı artış (%24,2) göstermektedir($p=0,044$).(Şekil 4.4) Son yıllarda regreft sıklığında birçok çalışmada artış olduğu görülmektedir. Bu da kornea nakli sıklığının artmasına bağlanabilir.[2, 118, 195-197]

Çalışmamızda daha önce oküler cerrahi geçirmiş olmanın, cerrahi sayısı ile doğru orantılı olarak, greft saydamlığına olumsuz etki ettiği görüldü.(Tablo 4.17) 1 veya 2 cerrahi geçirmiş olmanın riski 1,96 kat ($p=0,01$), 3 ve üzerinde cerrahi geçirmiş olmanın riski 3,79 kat artırdığı ($p=0,004$) görülmüştür. Ancak, çok

değişkenli lojistik analizde, cerrahi sayısının riskinin tek başına anlamlı olmadığı görülmüştür.(Tablo 4.30) CCTS çalışmaları greft sağkalımı ile önceki göz içi cerrahisinin etkileşimini göstermiştir.[95] Greft başarısızlığı için kabul edilen risk faktörleri; lensektomi, vitrektomi ve göz içi basıncını düşürmek için herhangi bir prosedürü içermektedir. Keratoplasti ile eşzamanlı vitrektominin immünolojik red riskinde artışa neden olduğu öne sürülmektedir.[198]

Çalışmamızda donör yaşı 35 yaş altı olan greftlerde başarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Specular Microscopy Ancillary Study (SMAS) ve Cornea Donor Study (CDS) çalışmalarına göre 12-65 yaş arası donörlerde endotelyal hücre kaybının, 66-75 yaş arası donörlere göre daha az olduğu görülmüş, ancak PKP tekniğinde, 10 yıllık greft saydamlığında aralarında fark olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmalarda 12-33 yaş arası donörlerden alınan kornealarda hücre kaybının, 34-75 yaş arası donörlere göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.[62, 198-200] Vail ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PKP cerrahisi yapılan 2777 hasta 4 yıl boyunca, Williams ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PKP cerrahisi yapılan 8611 hasta 1 ile 13 yıl arasında izlenmiş her iki çalışmada greft saydamlığına donör yaşının tek başına anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir.[53, 201](Tablo 4.20)

Donör cinsiyeti ile alıcı cinsiyeti kıyaslandığında erkek donörden kadın alıcıya nakilde greft saydamlığının daha yüksek olduğu ancak bunun anlamlı olmadığı görüldü.(Tablo 4.21) Völker-Dieben ve ark.'nın 539 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 1 yıl sonunda, kadın donör kadın alıcı grubunun, kadın donör erkek alıcı grubuna göre greft sağkalımının daha yüksek olduğu bildirilmiş.[101] Hopkinson ve ark.'nın 18171 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, erkek donör kadın alıcı grubunun, erkek donör erkek alıcı grubuna göre greft reddi ve başarısızlığı riskinin arttığı bildirilmiş. Ancak kadın donör erkek alıcı grubunda risk artışı gözlemlenmemiştir.[202]

Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 7 mm altında greft kullanımının saydam greft oranını azalttığı görüldü.(Tablo 4.23) CCTS çalışmalarına göre de, 8mm altında greft kullanımının greft saydamlığını düşürdüğü bildirilmiştir.[95] Tragakis ve ark.'nın yaptığı çalışmada da küçük greft kullanımının

greft saydamlığını düşürdüğü belirtilmiştir.[203] Bazı çalışmalarda, büyük greftlerin, limbal damarlara daha yakın olması ve daha fazla antijenik materyalle karşılaşması nedeniyle daha riskli olduğu söylenmektedir.[188] Kirkness ve ark. çapı 10 mm veya daha fazla olan 17 greftte 4 yıllık sağkalım olasılığını %46 olarak bulmuştur.[204] Skeens ve ark. yaptıkları çalışmada 35 gözde geniş çaplı penetran keratoplastide (greft boyutu 8,75- 10,0mm) takip süresi sonunda 32 greftin saydam kaldığını bildirmişlerdir.[205] Greft çapının, greft sağkalımına etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[206-209]

Çalışmamızda tek tek+devamlı sütür tekniği kullanılan vakalarda greft saydamlığı daha yüksek olarak bulunmuştur(%69,6, p=0,019).(Tablo 4.25) Yamagami ve ark. çalışmalarında devamlı sütür tekniği kullanılan gruptaki riskin 2,34 kat arttığını[210], Maguire ve ark. çalışmalarında tek tek sütür tekniği kullanılan grupta riskin 1,46 kat arttığını bildirmişlerdir.[95] Inoue ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sütür tekniği anlamlı risk faktörü olarak belirtilmemiştir.[85] Çalışmamızda tek tek + devamlı sütür tekniğinin daha başarılı olması bu tekniğin uygulandığı olguların niteliğiyle ilgili olabilir. Zira en düşük başarı oranına sahip tek tek sütür tekniği yüksek riskli kabul edilebilecek enfeksiyonlu olgularda, çocuk hastalarda, vaskülerize olgularda ve tektonik/terapötik amaçlı PKP yapılan olgularda tercih edilmekte idi.

Çalışmamızda ameliyat sonrası görme keskinliğinin P- olduğu hasta grubunda artış olduğu görülmüştür (Ameliyat öncesi 1 hasta, ameliyat sonrası 15 hasta).(Şekil 4.10) Kliniğimizde, hastanın görme potansiyelinin değerlendirilmesinde hastanın ifadesi ve özellikle de ışık hissi şüpheli pozitif hastalarda VEP baz alınmaktadır. VEP, korneal hastalıklara bağlı arka segment muayenesinin yapılamadığı hastalarda, görme potansiyelini ön gördürmeye yardımcı bir testtir, ancak her zaman kesin sonuç vermemektedir.[211] Çalışmamız sonucunda, hastaların ifadelerinin güvenilirliğinin az olması, yapılan elektrofizyolojik testlerin her zaman kesin sonuç ifade etmemesi nedeniyle, görmenin cerrahi öncesi en az el hareketi düzeyinde olmasının daha iyi bir kriter olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PKP cerrahisi sonrası profilaktik olarak sistemik metilprednisolon/prednisolon başlanan hastalarda greft saydamlığı %53,9 idi.

Yapılan çalışmalarda yüksek riskli vakalarda greft reddi profilaksisi için, tek doz pulse metilprednisolon ya da oral prednisolon tekli ya da çoklu tedavi olarak kullanıldığı belirtilmiştir.[212-214] Tedavi dozu 40-80 mg/gün, süresi ise 1 günden 12 aya kadar değişmektedir.[212] Son yıllarda profilaktik sistemik kortikosteroid kullanımı artmış olsa da, henüz doz ve süre açısından bir görüş birliği yoktur.[215, 216]

Sistemik kortikosteroidlerin ve immünosüpresif ilaçların kullanılması greft reddinin önlenmesinde kısmen etkili olsa da; enfeksiyon, katarakt oluşumu ve glokom dahil olmak üzere geniş bir oftalmolojik yan etkilerinin olması yanı sıra potansiyel sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır.[217-220]

PKP cerrahisi sonrası greft reddi profilaksisi amacıyla siklosporin başlanan ve greft yetmezliği görülen iki hastaya ilişkin yüksek risk özellikleri şu şekilde idi. 1. hastada; genç yaş, atopik keratokonjonktivit, opere korneaskleral perforasyon, opere Ahmed Glokom Valv implant, 4 kadranda derin stromal vaskülarizasyon mevcuttu. 2. hastada; 4 kadranda derin stromal vaskülarizasyon, daha önce KP öyküsü olması, bakteriyel keratit öyküsü, ameliyat sonrası göz içi basınç yüksekliği mevcuttu.(Tablo 4.29)

Shimazaki ve ark., Poon ve ark. ve Inoue ve ark.'nın çalışmalarında oral siklosporin kullanılan grup ile kontrol grubu arasında greft reddi ve greft yetmezliği oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır.[218, 221, 222]

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde penetran keratoplasti yapılan hastaların endikasyon dağılımlarını, greft sağkalımını ve greft sağkalımına etki eden faktörleri değerlendirdik. 136 kadın (%46,3) ve 158 erkek (%53,7) hastanın 375 gözüne keratoplasti ameliyatı yapılmış idi. Hastaların yaş ortalaması yaş 55,73 idi. 50 yaş ve üzeri hastalarda greft saydamlığının (%52,8), 50 yaş altı hastalara (%66,7) göre daha düşük olduğu görüldü.

Penetran keratoplasti endikasyonları arasında ilk dört sırada psö dofakik/afakik büllöz keratopati (%45,0), enfeksiyon (%15,7), mekanik travmalar (%13,6) ve keratokonus (%13,1) yer almakta idi. 2001 yılı temel alındığında, yıllar içerisinde psö dofakik/afakik büllöz keratopati endikasyonu yüzdesinin azaldığı (%63,3'ten %44,2'ye), enfeksiyon endikasyonunun yüzdesinin arttığı (%8,2'den %16,9'a) görüldü.

Olguların 1 yıllık greft sağkalımı %87,1, 2 yıllık greft sağkalımı %72,4 ve 5 yıllık greft sağkalımı %59,2 idi. Primer korneal hastalığı; keratokonus ve distrofi tanı grubu gibi düşük riskli keratoplastilerde %91,8 ve %70,3 gibi yüksek oranlarda greft sağkalımı olduğu görüldü. Çoklu korneal hastalığı olan olgularda riskin tek başına anlamlı derecede yüksek (OR: 13,32, $p=0,001$) olduğu görüldü.

Kronik inflamasyon tanı grubunun %33,3'ünde, enfeksiyon tanı grubunun %32,2'sinde ve psö dofakik/afakik büllöz keratopati tanı grubunun %31,1'inde ameliyat sonrası yeni gelişen glokom mevcut idi.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre PKP öncesi; görme seviyesinin düşük olması, oküler cerrahi geçirmiş olmak ve afak olmanın greft başarısızlığı riskini artırdığı görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise; primer kornea hastalığı (OR: 4,48-13,32, $p<0,05$) ve cerrahi sonrası glokom varlığı (OR: 1,68, $p=0,04$) greft sağkalımına etki eden önemli risk faktörleri olmakla birlikte, olguda birden fazla kornea patolojisinin bulunması greft başarısızlığı için en yüksek riski oluşturmaktaydı.(OR: 13,32, $p=0,001$).

Alıcı korneanın primer tanısı ve eşlik eden diğer oküler patolojiler ile ameliyat sonrası glokom tanısı greft sağkalımını ve cerrahinin başarısını sınırlamaktadır. Hastaların PKP cerrahisi sonrasında sık aralıklarla ve uzun süre takibi, gelişebilecek komplikasyonlar açısından erken ve etkin tedavi planlaması için önemlidir.

PKP, değişen keratoplasti tekniklerine rağmen halen dünyada ve ülkemizde nakil gerektiren kornea hastalıkları için en sık uygulanan, altın standart tedavi yöntemidir.



KAYNAKLAR

1. Özdemir Ö. Kornea transplantasyonu. Medikal Network Oftalmoloji Dergisi 1995. 2(1), 6-9.
2. Siganos, C.S., et al., Changing indications for penetrating keratoplasty in Greece, 1982-2006: a multicenter study. Cornea, 2010. 29(4): p. 372-4.
3. Patel, S.V., et al., Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol, 2010. 128(4): p. 418-25.
4. Tan, D.T., et al., Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. Ophthalmology, 2008. 115(6): p. 975-982 e1.
5. Williams, K.A., et al., Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. Transplantation, 2008. 86(12): p. 1720-4.
6. Dunn, S.P., et al., Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study. Cornea, 2014. 33(10): p. 1003-9.
7. Joshi, S.A., et al., Outcome of optical penetrating keratoplasties at a tertiary care eye institute in Western India. Indian J Ophthalmol, 2012. 60(1): p. 15-21.
8. Bozkurt, T.K., et al., An 11-Year Review of Keratoplasty in a Tertiary Referral Center in Turkey: Changing Surgical Techniques for Similar Indications. Eye Contact Lens, 2017. 43(6): p. 364-370.
9. Karadag, R., et al., Survival of Primary Penetrating Keratoplasty in Children. Am J Ophthalmol, 2016. 171: p. 95-100.
10. Kocluk, Y. and E.A. Sukgen, Results of therapeutic penetrating keratoplasty for bacterial and fungal keratitis. Int Ophthalmol, 2016.
11. Nishida, T., Cornea. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). Cornea, 2005. Volume 1. 2nd ed.(Philadelphia Elsevier Inc): p. 3-22.
12. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. Arch Ophthalmol 1985; 103(6):785–789.

13. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Muller A et al. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the elderly, and assessment of its possible importance in clinical measures of intra-ocular pressure. *Ophthal Physiol Optics* 2002; 22(6):491–504.
14. JS Pepose, J.U., Cornea and Sclera. *Adler's Physiology of the Eye*, 2003. 10th ed(St. Louis Mosby): p. 59-92.
15. AA Farjo, H.S., Kornea Epiteli. Yanoff M, Duker JS (Eds.), 2007. *Bavdek T(Çeviri editörü)(Ofthalmoloji. 2. baskı, İstanbul Hayat Yayıncılık)*: p. 413-21.
16. Katryn, A., Fundamentals and principles of Ophthalmology. *American Academy Of Ophthalmology. Src 2*: p. 46.
17. Wilson, S.L., A.J. El Haj, and Y. Yang, Control of scar tissue formation in the cornea: strategies in clinical and corneal tissue engineering. *J Funct Biomater*, 2012. 3(3): p. 642-87.
18. Komai, Y. and T. Ushiki, The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991. 32(8): p. 2244-58.
19. Dawson, D.G., et al., Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis? *J Refract Surg*, 2008. 24(1): p. S90-6.
20. Niederer, R.L., et al., Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol*, 2007. 91(9): p. 1165-9.
21. Patel, S., et al., Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. 42(2): p. 333-9.
22. Hahnel, C., et al., The keratocyte network of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea*, 2000. 19(2): p. 185-93.

23. Kim, E.K., et al., The mucinous layer of corneal endothelial cells. *Yonsei Med J*, 2000. 41(5): p. 651-6.
24. Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1402–1415.
25. Marquardt, R. and W. Doden, [Histological examinations on changes of the endothelium of the descemet in cases of cornea guttata and fuch's combined edematous corneal dystrophy (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1974. 165(5): p. 709-14.
26. Dua, H.S., et al., Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013. 120(9): p. 1778-85.
27. Doughman, D.J., et al., Endothelium of the human organ cultured cornea: an electron microscopic study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1973. 71: p. 304-24; discussion 325-8.
28. Mencucci, R., et al., Corneal endothelial damage after cataract surgery: Microincision versus standard technique. *J Cataract Refract Surg*, 2006. 32(8): p. 1351-4.
29. Storr-Paulsen, A., et al., The influence of viscoelastic substances on the corneal endothelial cell population during cataract surgery: a prospective study of cohesive and dispersive viscoelastics. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007. 85(2): p. 183-7.
30. Wilczynski, M., et al., Evaluation of early corneal endothelial cell loss in bimanual microincision cataract surgery (MICS) in comparison with standard phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol*, 2006. 16(6): p. 798-803.
31. Mishima, S., Clinical investigations on the corneal endothelium. *Ophthalmology*, 1982. 89(6): p. 525-30.
32. Griffith, G.L., A. Kasus-Jacobi, and H.A. Pereira, Bioactive Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Corneal Wounds and Infections. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017. 6(6): p. 175-190.
33. Tuft, S.J. and D.J. Coster, The corneal endothelium. *Eye (Lond)*, 1990. 4 (Pt 3): p. 389-424.

34. Meyer, K., et al., The mucopolysaccharides of bovine cornea. *J Biol Chem*, 1953. 205(2): p. 611-6.
35. Bates, A.K., H. Cheng, and R.W. Hiorns, Pseudophakic bullous keratopathy: relationship with endothelial cell density and use of a predictive cell loss model. A preliminary report. *Curr Eye Res*, 1986. 5(5): p. 363-6.
36. Benetz, B.A., et al., Specular microscopy ancillary study methods for donor endothelial cell density determination of Cornea Donor Study images. *Curr Eye Res*, 2006. 31(4): p. 319-27.
37. Fogagnolo, P., et al., Circadian variations in central corneal thickness and intraocular pressure in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2006. 90(1): p. 24-8.
38. Mc Neill JI. Indications and outcomes. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: surgery of the cornea and conjunctiva*. Vol 2. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2005. p. 1413-22.
39. Chen, L., Ocular lymphatics: state-of-the-art review. *Lymphology*, 2009. 42(2): p. 66-76.
40. Muller, L.J., et al., Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*, 2003. 76(5): p. 521-42.
41. Marfurt, C.F., et al., Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res*, 2010. 90(4): p. 478-92.
42. Rosenthal, P. and D. Borsook, The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf*, 2012. 10(1): p. 2-14.
43. Belmonte, C. and J. Gallar, Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(6): p. 3888-92.
44. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale keratoplastik (A successful total keratoplasty).1906. 1989;5(4): 258-261.
45. Mannis, M.J, Krachmer, J.h. Keratoplasty a historical perspective. *Surv of Ophthalmol*. 1981, 25,215-233.

46. Paton, D., The founder of the first eye bank: R. Townley Paton, MD. *Refract Corneal Surg*, 1991. 7(2): p. 190-4; discussion 194-5.
47. Yazar N. *Keratoplasti Komplikasyonları, Uzmanlık Tezi*, 1965.
48. Donaghy CL, Visliser JM, Greiner MA. An Introduction to Corneal Transplantation. May 21, 2015; Available from: <http://EyeRounds.org/tutorials/cornea-transplant-intro/>.
49. Duman, F., et al., Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients. *Am J Ophthalmol*, 2013. 156(3): p. 600-7 e2.
50. Burcu, A., Özel Keratoplasti Yöntemleri. *Temel Göz Hastalıkları*, 2015. 3: p. 339-53.
51. Miller AC. Routine management. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: surgery of the cornea and conjunctiva*. Vol. 2., 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2005. p. 1499-511.
52. Rintelen R. Zur geschichte der keratoplastik. *Klin. Monatsbl. Augenheild* 1974. 165, 214-222.
53. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF. How successful is corneal trasplantation? A report from the Australian corneal graft register. *Eye* 1995; 9:219-227.
54. Hyman L, Wittpen J, Yang C. İndications and techniques of penetrating keratoplasties. *Cornea* 1992; 11:573.
55. Haamann P, Jensen OM, Schimidt P. Changing indications for penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 1994; 72:443.
56. C. Banu Cosar, M.S. Shidhar, Elisabeth J. Cohen, Evan L. Held, Paulo de Tarso S. Alvim, Christopher J. Rapuano, Irving M. Raber, Peter R. Laibson. İndications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996 – 2000. *Cornea* 2002; 21(2):148-151.
57. Li C, Zhao G-Q, Che C-Y, et al. Effect of corneal graft diameter on therapeutic penetrating keratoplasty for fungal keratitis. *Int J Ophthalmol* 2012;5(6):698–703.

58. Sukhija J, Jain AK. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in infectious keratitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):303–309.
59. Vajpayee RB. Corneal transplantation. First edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 2002:3-128.
60. Deocampo, G., J.D. Peczon, and M.R. Fojas, On Cosmetic Keratoplasty. *Philipp J Surg Surg Spec*, 1963. 18: p. 269-73.
61. Eye Bank Association of America Statistical Reports 1983-1999. Washington, DC: EBAA, 1999.
62. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research, G., et al., The effect of donor age on penetrating keratoplasty for endothelial disease: graft survival after 10 years in the Cornea Donor Study. *Ophthalmology*, 2013. 120(12): p. 2419-27.
63. Cornea Donor Study Investigator, G., et al., The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology*, 2008. 115(4): p. 620-626 e6.
64. Al-Muammar, A. and W.G. Hodge, Donor age as a predictor of cornea transplant success. *Can J Ophthalmol*, 2005. 40(4): p. 460-6.
65. Smolin G, Thoft RA: Penetrating Keratoplasty. In: *Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice*. 4th edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;1021-8.
66. Özdemir Ö. Keratoplasti, Tipleri, Donör Göz kaynakları, Göz bankacılığı. VI. Ulusal Oftalmoloji Kursu Ankara. 1986, 63.
67. EBAA Procedures Manual June 2016.
68. Rijneveld, W.J., et al., Prospective clinical evaluation of McCarey-Kaufman and organ culture cornea preservation media: 14-year follow-up. *Cornea*, 2008. 27(9): p. 996-1000.
69. Fong, L.P., D. Gladstone, and T.A. Casey, Corneo-scleral rim cultures: donor contamination a case of fungal endophthalmitis transmitted by K-Sol stored cornea. *Eye (Lond)*, 1988. 2 (Pt 6): p. 670-6.

70. Kaufman, H.E. Corneal preservation. *Arch. Ophthalmol.* 1986, 104,1285.
71. Haug, K., et al., Donor cornea transfer from Optisol GS to organ culture storage: a two-step procedure to increase donor tissue lifespan. *Acta Ophthalmol*, 2013. 91(3): p. 219-25.
72. Campolmi, N., et al., Comparison of endothelial cell density of organ cultured corneas with cornea donor study. *Cornea*, 2014. 33(6): p. 597-603.
73. Thuret, G., et al., Prospective, randomized clinical and endothelial evaluation of 2 storage times for cornea donor tissue in organ culture at 31 degrees C. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121(4): p. 442-50.
74. Doughman, D.J., Prolonged donor cornea preservation in organ culture: long-term clinical evaluation. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1980. 78: p. 567-628.
75. Bower TN, R.G., Antimicrobial effect of cryopreservation on donor ocular tissue. *Cornea*, 2014. Apr;33(4): p. 355-8.
76. Rosenwasser, G. O. D., & Nicholson, W. J. In-situ excision. *Introduction to eye banking: a handbook and atlas.* (1st ed.), 2003: p. 57-63.
77. John, T., *Corneal Endothelial Transplant: DSAEK, DMEK & DLEK*, 2010. 1st Ed.: p. 335.
78. Benetz, B.A., et al., Specular microscopy ancillary study methods for donor endothelial cell density determination of Cornea Donor Study images. *Curr Eye Res*, 2006. 31(4): p. 319-27.
79. Holliday, J.N., C.R. Buller, and W.M. Bourne, Specular microscopy and fluorophotometry in the diagnosis of epithelial downgrowth after a sutureless cataract operation. *Am J Ophthalmol*, 1993. 116(2): p. 238-40.
80. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE: Examination techniques for the external eye and cornea. *The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 8 External Disease and Cornea.* San Francisco: The foundation of AAO 2007; 2:15-51.

81. Manea G, Stanca HT. [Specular microscopy and clinical correlations]. *Oftalmologia*. 2011;55(3):22-9.
82. Balaram, M., et al., Noncontact specular microscopy of human lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. 41(2): p. 474-81.
83. Bohringer, D., et al., [HLA matching in keratoplasty: lessons learned from lamellar techniques]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2013. 230(5): p. 490-3.
84. Ignatius, R. and F. Hoffmann, [Typing for HLA matching. Advantages for keratoplasty]. *Ophthalmologe*, 2007. 104(3): p. 213-8.
85. Inoue, K., et al., Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001. 79(3): p. 251-5.
86. Patricia Durán Ospina: The Complications After Keratoplasty, *Keratoplasties - Surgical techniques and complications*, Dr. Luigi Mosca (Ed.), ISBN: 978-953-307-809-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/keratoplasties-surgical-techniques-and-complications/the-complications-after-keratoplasty>.
87. Streilein, J.W., New thoughts on the immunology of corneal transplantation. *Eye (Lond)*, 2003. 17(8): p. 943-8.
88. Wilson, S.E. and H.E. Kaufman, Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol*, 1990. 34(5): p. 325-56.
89. Ohguro, N., et al., Effects of penetrating keratoplasty rejection on the endothelium of the donor cornea and the recipient peripheral cornea. *Am J Ophthalmol*, 2000. 129(4): p. 468-71.
90. Shi, W.Y., X. Wang, and L.X. Xie, [Clinical study on the endothelial immune rejection after penetrating keratoplasty]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2005. 41(2): p. 145-9.
91. Hodkin MJ: Complications of penetrating keratoplasty. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, eds. *The cornea*. 2nd edn. St Louis, MO: Butterworth-Heinemann; 1998.

92. Ing, J.J., et al., Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 1998. 105(10): p. 1855-65.
93. Cosar, C.B., et al., Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea*, 2002. 21(2): p. 148-51.
94. Kuchle, M., et al., Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002. 240(7): p. 580-4.
95. Maguire, M.G., et al., Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*, 1994. 101(9): p. 1536-47.
96. Tham, V.M. and R.L. Abbott, Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin*, 2002. 42(1): p. 105-13.
97. Sit, M., et al., Corneal graft outcome study. *Cornea*, 2001. 20(2): p. 129-33.
98. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992;110(10): 1392-1403.
99. Yildirim, N., et al., Glaucoma after penetrating keratoplasty: incidence, risk factors, and management. *J Ophthalmol*, 2011. 2011: p. 951294.
100. Sihota R, Sharma N, Panda A, Aggarwal HC, Singh R. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: Risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:305-9.
101. Volker-Dieben, H.J., et al., Different influences on corneal graft survival in 539 transplants. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1982. 60(2): p. 190-202.
102. Arentsen, J.J., Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1983. 81: p. 361-402.
103. Boisjoly, H.M., et al., Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology*, 1993. 100(11): p. 1728-35.

104. Batchelor, J.R., et al., HLA matching and corneal grafting. *Lancet*, 1976. 1(7959): p. 551-4.
105. Wang J, Hasenpus A, Schirra F, Bohle RM, Seitz B, Szentmáry N. Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010--histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):797-802.
106. Robin, J,B, Gindi, J.J, chenzlin, D.J, Rao, N.A, York, K.K, Smith, R.E. An update of the indications of penetrating keratoplasmy, 1979 through 1989. *Arch. Ophthalmol*. 1990, 104,87.
107. Ayalew, M., et al., Penetrating Keratoplasty at a Tertiary Referral Center in Ethiopia: Indications and Outcomes. *Cornea*, 2017. 36(6): p. 665-668.
108. Chaudhry, T.A., et al., A 10-year review of indications for penetrating keratoplasty in a tertiary care setting in Karachi Pakistan. *J Pak Med Assoc*, 2016. 66(Suppl 3)(10): p. S84-S86.
109. Raj, A., et al., Indications and Visual Outcome of Penetrating Keratoplasty in Tertiary Eye Care Institute in Uttarakhand. *J Clin Diagn Res*, 2016. 10(6): p. NC01-4.
110. Jankowska-Szmul, J., et al., Changes in Technique and Indications for Keratoplasty in Poland, 1989 to 2014: An Analysis of Corneal Transplantations Performed at Saint Barbara Hospital, Trauma Center, Sosnowiec, Poland. *Transplant Proc*, 2016. 48(5): p. 1818-23.
111. Rezaei Kanavi, M., et al., Trends in Indications and Techniques of Corneal Transplantation in Iran from 2006 to 2013; an 8-year Review. *J Ophthalmic Vis Res*, 2016. 11(2): p. 146-52.
112. Park, C.Y., et al., Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*, 2015. 122(12): p. 2432-42.
113. Tan, J.C., et al., Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: a 10-year review. *Cornea*, 2014. 33(3): p. 252-6.

114. Pan, Q., X. Li, and Y. Gu, Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in a tertiary hospital in the developing world. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012. 40(3): p. 232-8.
115. Rahman, I., et al., Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye (Lond)*, 2009. 23(6): p. 1288-94.
116. Ghosheh, F.R., et al., Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens*, 2008. 34(4): p. 211-4.
117. Ghosheh, F.R., et al., Trends in penetrating keratoplasty in the United States 1980-2005. *Int Ophthalmol*, 2008. 28(3): p. 147-53.
118. Pahor, D., et al., [Changing indications for penetrating keratoplasty over a 20-year period, 1985-2004]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2007. 224(2): p. 110-4.
119. Al-Mezaine, H., M.D. Wagoner, and G. King Khaled Eye Specialist Hospital Cornea Transplant Study, Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol*, 2006. 90(3): p. 324-7.
120. Amaral Cde, S., et al., [Indications for penetrating keratoplasty in Pernambuco]. *Arq Bras Oftalmol*, 2005. 68(5): p. 635-7.
121. Vanathi, M., et al., Indications and outcome of repeat penetrating keratoplasty in India. *BMC Ophthalmol*, 2005. 5: p. 26.
122. Sony, P., et al., Indications of penetrating keratoplasty in northern India. *Cornea*, 2005. 24(8): p. 989-91.
123. Zhang, C. and J. Xu, Indications for penetrating keratoplasty in East China, 1994-2003. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005. 243(10): p. 1005-9.
124. Al-Yousuf, N., et al., Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. *Br J Ophthalmol*, 2004. 88(8): p. 998-1001.
125. Tabin, G.C., et al., Penetrating keratoplasty in Nepal. *Cornea*, 2004. 23(6): p. 589-96.
126. Randleman, J.B., C.D. Song, and D.A. Palay, Indications for and outcomes of penetrating keratoplasty performed by resident surgeons. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(1): p. 68-75.

127. Chaidaroon, W., et al., Clinical indications for penetrating keratoplasty in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, 1996-1999. *J Med Assoc Thai*, 2003. 86(3): p. 206-11.
128. Dobbins KR, P.F.J., Whitson WE., Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea*, 2000 19(6): p. 813-6.
129. Dobbins, K.R., F.W. Price, Jr., and W.E. Whitson, Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea*, 2000. 19(6): p. 813-6.
130. Inoue, K., et al., A 10-year review of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*, 2000. 44(2): p. 139-45.
131. Liu, E. and A.R. Slomovic, Indications for penetrating keratoplasty in Canada, 1986-1995. *Cornea*, 1997. 16(4): p. 414-9.
132. Brady, S.E., et al., Clinical indications for and procedures associated with penetrating keratoplasty, 1983-1988. *Am J Ophthalmol*, 1989. 108(2): p. 118-22.
133. Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea*. 2000 Jan;19(1):7-11.
134. Muraine, M., et al., Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003. 241(7): p. 571-576.
135. Poinard, C., et al., [The French national waiting list for keratoplasty created in 1999: patient registration, indications, characteristics, and turnover]. *J Fr Ophtalmol*, 2003. 26(9): p. 911-9.
136. Haamann, P., O.M. Jensen, and P. Schmidt, Changing indications for penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1994. 72(4): p. 443-6.
137. Beekhuis, W.H., Current clinician's opinions on risk factors in corneal grafting. Results of a survey among surgeons in the eurotransplant area. *Cornea*, 1995. 14(1): p. 39-42.

138. Agapitos, P.J., Cataract surgical techniques. *Curr Opin Ophthalmol*, 1993. 4(1): p. 39-43.
139. Bourne, R.R., et al., Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*, 2004. 111(4): p. 679-85.
140. Chanis, R.A., Jr., [Phacoemulsification. Towards a cataract surgery without sutures]. *Rev Med Panama*, 1993. 18(3): p. 161-5.
141. Kugu, S., et al., A clinical comparison of safety and efficacy in phacoemulsification with versus without ophthalmic viscoelastic device. *Semin Ophthalmol*, 2015. 30(2): p. 96-100.
142. Yahalom, C., et al., Forty years of changing indications in penetrating keratoplasty in Israel. *Cornea*, 2005. 24(3): p. 256-8.
143. Altay, Y., et al., Changing indications and techniques for corneal transplantations at a tertiary referral center in Turkey, from 1995 to 2014. *Clin Ophthalmol*, 2016. 10: p. 1007-13.
144. Girbardt, C., P. Wiedemann, and A. Nestler, [Triple Descemet membrane endothelial keratoplasty. Indications, variations and results]. *Ophthalmologie*, 2016. 113(3): p. 213-6.
145. Dasar, L., et al., Indications of penetrating keratoplasty in southern India. *J Clin Diagn Res*, 2013. 7(11): p. 2505-7.
146. Wang, J.Y., et al., Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol*, 2011. 4(5): p. 492-7.
147. Xie L, Qi F, Gao H, et al. Major shifts in corneal transplantation procedures in north China: 5316 eyes over 12 years. *Br J Ophthalmol*. 2009;93: 1291–1295.
148. Chen WL, Hu FR, Wang IJ. Changing indications for penetrating keratoplasty in Taiwan from 1987 to 1999. *Cornea*. 2001;20:141–144.
149. Bersudsky, V., U. Rehany, and S. Rumelt, Risk factors for failure of simultaneous penetrating keratoplasty and cataract extraction. *J Cataract Refract Surg*, 2004. 30(9): p. 1940-7.

150. Inoue K, Amano S, Oshika T, et al. A 10-year review of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:139–145.
151. Sheldon, C.A., J.M. McCarthy, and V.A. White, Correlation of clinical and pathologic diagnoses of corneal disease in penetrating keratoplasties in Vancouver: a 10-year review. *Can J Ophthalmol*, 2012. 47(1): p. 5-10.
152. Huang, P.T., Penetrating keratoplasty in infants and children. *J AAPOS*, 2007. 11(1): p. 5-6.
153. Godeiro, K.D., et al., Histopathological diagnosis of corneal button specimens: an epidemiological study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007. 14(2): p. 70-5.
154. Damji, K.F., et al., Changing indications for penetrating keratoplasty in Vancouver, 1978-87. *Can J Ophthalmol*, 1990. 25(5): p. 243-8.
155. Lindquist, T.D., et al., Indications for penetrating keratoplasty: 1980-1988. *Cornea*, 1991. 10(3): p. 210-6.
156. Hong, J.X., et al., Pediatric penetrating keratoplasty in Shanghai: a retrospective multiple centre study from 2003 to 2007. *Chin Med J (Engl)*, 2008. 121(19): p. 1911-4.
157. Keane, M.C., et al., The influence of Australian eye banking practices on corneal graft survival. *Med J Aust*, 2013. 199(4): p. 275-9.
158. Wang, J., et al., Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010--histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013. 251(3): p. 797-802.
159. Omar, N., C.T. Bou Chacra, and K.F. Tabbara, Outcome of corneal transplantation in a private institution in Saudi Arabia. *Clin Ophthalmol*, 2013. 7: p. 1311-8.
160. Jonas, J.B., R.M. Rank, and W.M. Budde, Visual outcome after allogenic penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002. 240(4): p. 302-7.

161. Zhang, Y.M., S.Q. Wu, and Y.F. Yao, Long-term comparison of full-bed deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in treating keratoconus. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013. 14(5): p. 438-50.
162. Yuksel, B., et al., Comparison of visual and topographic outcomes of deep-anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Int J Ophthalmol*, 2017. 10(3): p. 385-390.
163. Yildiz, E.H., et al., Quality of life in keratoconus patients after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2010. 149(3): p. 416-22 e1-2.
164. Pedrotti, E., et al., Refractive outcomes of penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty in fellow eyes for keratoconus. *Int Ophthalmol*, 2017. 37(4): p. 911-919.
165. Mazzotta, C., et al., Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea*, 2018.
166. Li, W. and B. Wang, Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking surgery versus standard corneal collagen crosslinking surgery for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*, 2017. 17(1): p. 262.
167. Price, F.W., Jr., W.E. Whitson, and R.G. Marks, Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 1991. 98(3): p. 322-8.
168. Thompson, R.W., Jr., et al., Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 2003. 110(7): p. 1396-402.
169. Williams, K.A., et al., How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation*, 2006. 81(6): p. 896-901.
170. Faraj, L.A., et al., The changing face of corneal graft rejection. *Br J Ophthalmol*, 2012. 96(8): p. 1049-50.
171. Niederkorn, J.Y. and D.F. Larkin, Immune privilege of corneal allografts. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010. 18(3): p. 162-71.

172. Zhang, X., et al., Depletion of passenger leukocytes from corneal grafts: an effective means of promoting transplant survival? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. 50(7): p. 3137-44.
173. Zhu, S.N., et al., ICAM-1 deficiency suppresses host allosensitization and rejection of MHC-disparate corneal transplants. *Transplantation*, 2000. 69(5): p. 1008-13.
174. Huber, K.K., et al., Glaucoma in penetrating keratoplasty: risk factors, management and outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013. 251(1): p. 105-16.
175. Karadag, O., et al., Incidence of and risk factors for increased intraocular pressure after penetrating keratoplasty. *Cornea*, 2010. 29(3): p. 278-82.
176. Kirkness, C.M. and C. Moshegov, Post-keratoplasty glaucoma. *Eye (Lond)*, 1988. 2 Suppl: p. S19-26.
177. Meyer, R.F. and D.C. Musch, Assessment of success and complications of triple procedure surgery. *Am J Ophthalmol*, 1987. 104(3): p. 233-40.
178. Sekhar, G.C., et al., Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 1993. 41(4): p. 181-4.
179. Sihota, R., et al., Post-penetrating keratoplasty glaucoma: risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1998. 26(4): p. 305-9.
180. Wagoner, M.D., et al., Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea*, 2009. 28(4): p. 385-94.
181. Gilvarry, A.M., et al., The management of post-keratoplasty glaucoma by trabeculectomy. *Eye (Lond)*, 1989. 3 (Pt 6): p. 713-8.
182. Kirkness, C.M. and L.A. Ficker, Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea*, 1992. 11(5): p. 427-32.
183. Kirkness, C.M., Y. Ling, and N.S. Rice, The use of silicone drainage tubing to control post-keratoplasty glaucoma. *Eye (Lond)*, 1988. 2 (Pt 5): p. 583-90.

184. Lee, H.S. and M.S. Kim, Influential factors on the survival of endothelial cells after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*, 2009. 19(6): p. 930-5.
185. Simmons, R.B., et al., Elevated intraocular pressure following penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1989. 87: p. 79-91; discussion 91-3.
186. Reinhard, T., et al., The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997. 235(9): p. 553-7.
187. Rastikerdar E, P.S., Cheema DP, Graft Survival Post Penetrating Keratoplasty (PKP): A Consecutive Series at McGill University. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 2011. 52(14): p. 355.
188. Williams, K.A., et al., Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology*, 1992. 99(3): p. 403-14.
189. Dandona, L., et al., Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. *Br J Ophthalmol*, 1997. 81(9): p. 726-31.
190. Dandona, L., et al., Indications for penetrating keratoplasty in India. *Indian J Ophthalmol*, 1997. 45(3): p. 163-8.
191. Price, M.O., R.W. Thompson, Jr., and F.W. Price, Jr., Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121(8): p. 1087-92.
192. Jager, M.J., et al., Follow-up of corneal transplantations at the Academic Medical Center of Amsterdam. *Doc Ophthalmol*, 1988. 70(2-3): p. 137-44.
193. Sellami, D., et al., Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc*, 2007. 39(8): p. 2609-11.
194. Tan, D., et al., Development of Selective Lamellar Keratoplasty within an Asian Corneal Transplant Program: The Singapore Corneal Transplant Study (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2015. 113: p. T10.

195. Zare, M., et al., Changing indications and surgical techniques for corneal transplantation between 2004 and 2009 at a tertiary referral center. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2012. 19(3): p. 323-9.
196. Yalniz-Akkaya, Z., et al., Repeat penetrating keratoplasty: indications and prognosis, 1995-2005. *Eur J Ophthalmol*, 2009. 19(3): p. 362-8.
197. Ting, D.S., et al., Changing trends in keratoplasty in the West of Scotland: a 10-year review. *Br J Ophthalmol*, 2012. 96(3): p. 405-8.
198. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research, G., et al., Factors associated with corneal graft survival in the cornea donor study. *JAMA Ophthalmol*, 2015. 133(3): p. 246-54.
199. Cornea Donor Study Investigator, G., et al., Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. *Specular microscopy ancillary study results. Ophthalmology*, 2008. 115(4): p. 627-632 e8.
200. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research, G., et al., Donor age and factors related to endothelial cell loss 10 years after penetrating keratoplasty: *Specular Microscopy Ancillary Study. Ophthalmology*, 2013. 120(12): p. 2428-35.
201. Vail, A., et al., Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Collaborating Surgeons. Br J Ophthalmol*, 1997. 81(8): p. 631-6.
202. Hopkinson, C.L., et al., The Influence of Donor and Recipient Gender Incompatibility on Corneal Transplant Rejection and Failure. *Am J Transplant*, 2017. 17(1): p. 210-217.
203. Tragakis, M.P. and S.I. Brown, The significance of anterior synechiae after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*, 1972. 74(3): p. 532-3.
204. Kirkness, C.M., et al., Large corneal grafts can be successful. *Eye (Lond)*, 1989. 3 (Pt 1): p. 48-55.
205. Skeens, H.M. and E.J. Holland, Large-diameter penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea*, 2010. 29(3): p. 296-301.

206. Jonas, J.B., R.M. Rank, and W.M. Budde, Immunologic graft reactions after allogeneic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2002. 133(4): p. 437-43.
207. Bersudsky, V., et al., The profile of repeated corneal transplantation. *Ophthalmology*, 2001. 108(3): p. 461-9.
208. Sanfilippo, F., et al., Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high-risk corneal transplantation. *N Engl J Med*, 1986. 315(1): p. 29-35.
209. Rahman, I., et al., The influence of donor and recipient factors in allograft rejection of the human cornea. *Eye (Lond)*, 2010. 24(2): p. 334-9.
210. Yamagami, S., et al., [Multivariate analysis of risk factors of rejection in penetrating keratoplasty]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1994. 98(11): p. 1097-100.
211. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, Tormene AP; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*. 2016 Aug;133(1):1-9.
212. Koay, P.Y., W.H. Lee, and F.C. Figueiredo, Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United kingdom. *Cornea*, 2005. 24(3): p. 292-6.
213. Abudou, M., et al., Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): p. CD007603.
214. Hill, J.C., R. Maske, and P. Watson, Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology*, 1991. 98(3): p. 329-33.
215. Randleman, J.B. and R.D. Stulting, Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns (2004). *Cornea*, 2006. 25(3): p. 286-90.
216. Kharod-Dholakia, B., et al., Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns of the Cornea Society (2011). *Cornea*, 2015. 34(6): p. 609-14.

217. Hill, J.C., Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: long-term results. *Eye (Lond)*, 1995. 9 (Pt 4): p. 422-8.
218. Poon, A.C., et al., Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study. *Br J Ophthalmol*, 2001. 85(12): p. 1464-9.
219. Rumelt, S., et al., Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation. *Br J Ophthalmol*, 2002. 86(9): p. 988-92.
220. Uchiyama, E., et al., Side-effects of anti-inflammatory therapy in uveitis. *Semin Ophthalmol*, 2014. 29(5-6): p. 456-67.
221. Inoue, K., et al., Long-term outcome of systemic cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*, 2001. 45(4): p. 378-82.
222. Shimazaki, J., et al., Prospective, randomized study of the efficacy of systemic cyclosporine in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*, 2011. 152(1): p. 33-39 e1.

