T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BEYOĞLU GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KORNEA STROMA DİSTROFİLERİNDE DERİN ANTERİOR LAMELLAR KERATOPLASTİ (DALK) VE PENETRAN KERATOPLASTİ (PKP) AMELİYAT YÖNTEMLERİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cem SARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BEYOĞLU GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KORNEA STROMA DİSTROFİLERİNDE DERİN ANTERİOR LAMELLAR KERATOPLASTİ (DALK) VE PENETRAN KERATOPLASTİ (PKP) AMELİYAT YÖNTEMLERİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cem SARI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Özgür ÇUBUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Teorik ve cerrahi açıdan iyi bir göz hekimi olarak yetişmemiz için en iyi şartları sağlayan, her zaman bize destek olan ve Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin önemli bir değer olması için çalışan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Muhittin Taşkapılı'ya;

Akademik ve teorik açıdan bilgi ve deneyimlerini her fırsatta bizimle paylaşan etik ve insani açıdan iyi biri hekim olarak yetişmemize katkı sağlayan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Tekin Yaşar'a;

Bilgi birikimi, etik yaklaşımı, akademik donanımı ve çalışma disiplini ile her zaman hayran olduğumuz ve örnek aldığımız, cerrahiye ilk adımlarımızda yanımızda olan, her sorunumda kapısını çalmaktan çekinmediğim, asistanı olmaktan gurur duyduğum, eğitim sürecimiz boyunca üzerimizde sonsuz emeği olan ve bize her daim sahip çıkan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Altan'a;

Sonsuz bilgi birikimi, tecrübeleri, cerrahi bakış açısı ile bizlere rehber olan retina cerrahisine ilgi duymamızı sağlayan, donanımlı bir göz hekimi olarak yetişmemiz için fikirlerini her fırsatta bizimle paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Halil Özgür Artunay'a;

Akademik ve cerrahi olarak idol aldığım, tez sürecimde yanımda olan, değerli abim ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Özgür Çubuk'a;

Tezimdeki verilerin oluşabilmesini sağlayan keratoplastileri büyük bir özenle yapan, cerrahi gelişimimizde büyük emekleri olan başta Sayın Doç. Dr. Ahmet Kırgız ve Sayın Doç Dr. Nilay Kandemir Beşek olmak üzere tüm ön segment hocalarıma ve uzmanlarıma;

İlk yayınımı yapabilmem için elimden tutup her aşamasında destek olan, akademik ve cerrahi nosyon elde etmemi sağlayan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Neşe Alagöz'e;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübeleriyle ve cerrahi olarak gelişimime her daim destek olan tüm değerli hocalarım ve uzmanlarıma;

Uzmanlık eğitimimizin ilk gününden beri her zaman yanımda olan her zorluğu birlikte aştığımız kıymetli eşkıdemlerime, bir aile gibi hissetmemi sağlayan birlikte eğitim aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım ameliyathane ve servis hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personellerimize;

Her koşulda desteklerini hissettiğim, bütün hayatım ve eğitim sürecimde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve sonsuz emekleri olan değerli annem Filiz Sarı, değerli babam Hüseyin Sarı ve değerli kardeşim Oğuz Sarı'ya;

En içten teşekkür, sevgi ve saygılarımla..

Dr. Cem SARI

İçindekiler

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ vi
TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 KORNEA 2
2.1.1 EPİTEL 3
2.1.2 BOWMAN TABAKASI 4
2.1.3 STROMA 5
2.1.4.DUA TABAKASI 6
2.1.5.DESCEMET MEMBRANI 6
2.1.6 ENDOTEL TABAKASI 7
2.1.7 KORNEAL İNERVASYON 8
2.2 STROMAL DİSTROFİLER 8
2.2.1 STROMAL DİSTROFİLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI 8
2.2.2 MAKÜLER KORNEAL DİSTROFİ 9
2.2.3 GRANÜLER KORNEAL DİSTROFİ 11
2.2.4 LATTİCE KORNEAL DİSTROFİSİ 13
2.2.5 SCHNYDER KORNEAL DİSTROFİ 15
2.2.6 FLECK KORNEAL DİSTROFİ 17
2.2.7. KONJENİTAL STROMAL KORNEAL DİSTROFİ 18
2.2.8. POSTERİOR AMORF KORNEAL DİSTROFİ 18
2.3 STROMAL DİSTROFİLERDE TEDAVİ 19
2.3.1 FOTOTERAPÖTİK KERATEKTOMİ 19
2.3.2 PENETRAN KERATOPLASTİ 21
2.3.2 DERİN ANTERİOR LAMELLAR KERATOPLASTİ 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. YÖNTEM 25
3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇLAR 43
7. KAYNAKLAR 44

KISALTMALAR LİSTESİ

ALK: Anterior Lamellar Keratoplasti

ArF: Argon Florür

AKD: Avellino distrofisi

BB: Big Bubble

BCVA: Best corrected visual acuity

CHST6: Karbonhidrat Sülfotransferaz 6

D: Diyoptri

DALK: Derin Anterior Lamellar Keratoplasti

dDALK: Descemetik DALK

DM: Descemet membranı

DL: Dua tabakası

ECM: Ekstraselüler matriks

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi

FKD: Fleck kornea distrofisi

GKD: Granüler Korneal Distrofi

GSN: Gelsolin

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

K1: Korneal ön yüz düz meridyen eğrilik gücü

K2: Korneal ön yüz dik meridyen eğrilik gücü

KD: Korneal distrofi

Kort: Korneal ön yüz ortalama eğrilik gücü

KSKD: Konjenital stromal korneal distrofi

LASEK: Lazer epitelyal keratomileusis

LASIK: Lazer destekli in situ keratomileusis

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LKD: Lattice Korneal Distrofi

logMAR: minumum rezolüsyon açısının logaritması

MKD: Maküler Korneal Distrofi

MMP: Metalloproteinaz

MVR: Microvitreoretinal

OKT: Optik koherens tomografi

OD: Otozomal dominant

OR: Otozomal resesif

PAKD: Posterior amorf korneal distrofi

pdDALK: pre-Descemetik DALK

PKP: Penetran Keratoplasti

Post-op: Postoperatif

Pre-op: Preoperatif

PTK: Fototerapötik Keratektomi

RK: Radyal Keratotomi

SKD: Schnyder kornea distrofisi

TEM: Transmisyon Elektron Mikroskobu

TGFB1: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta

UV: Ultraviyole

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Korneal tabakalar 3

Şekil 2. Dua tabakası 7

Şekil 3. Endotel tabakası speküler mikroskobi görünümü 8

Şekil 4. 'Big Bubble' tipleri 24

Resim 1. MKD opasitelerin görünümü 9

Resim 2. MKD biyomikroskobik görünüm 11

Resim 3. GKD-1 opasitelerin görünümü 11

Resim 4. GKD-1 biyomikroskobik görünüm 13

Resim 5. GKD-2 opasitelerin görünümü 13

Resim 6. LKD opasitelerin görünümü 15

Resim 7. SKD opasitelerin görünümü 17

Resim 8. FKD opasitelerin görünümü ve konfokal mikroskobi 17

Resim 9. KSKD opasitelerin görünümü 18

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Demografik veriler 28

Tablo 2. Tanıya göre keratometrik değerler 29

Tablo 3. Tanıya göre EİDGK değerleri 30

Tablo 4. Tanı ve cerrahi yönteme göre grefon boyutları, takip süresi ve refraktif değerler 31

Tablo 5. Tanı ve cerrahi yönteme göre keratometrik değerler 32

Tablo 6. Tanı ve cerrahi yönteme göre EİDGK değerleri 33

Tablo 7. Tanı ve cerrahi yönteme göre başarısızlık oranları 36

Grafik 1. Tanıya göre sağkalım grafiği 34

Grafik 2. Maküler Korneal Distrofi sağkalım grafiği 34

Grafik 3. Granüler Korneal Distrofi sağkalım grafiği 35

ÖZET

Kornea Stroma Distrofilerinde Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK) ve Penetran Keratoplasti (PKP) ameliyat yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Amaç: Korneal stromal distrofiler sebebiyle DALK ve PK cerrahisi yapılan hastaların görsel, refraktif, keratometrik değerler ve komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Gereç ve yöntem: Korneal stromal distrofi sebebiyle PKP veya DALK yöntemlerinden biriyle opere olmuş 28 hastanın 38 gözü retrospektif olarak incelendi. Maküler korneal distrofi (MKD) grubunda 13 PKP, 6 DALK; Granüler korneal distrofi (GKD) grubunda 10 PKP, 6 DALK; Lattice korneal distrofisi (LKD) grubunda ise 2 PKP, 1 DALK teknikleri ile opere olan hastalar mevcuttu. Komplikasyonlar, preoperatif ve 1.yıl en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), keratometrik değerler kaydedildi.

Bulgular: MKD, GKD ve LKD grupları arasında preoperatif ve 1.yıl ortalama EİDGK arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,678-p=0,138). MKD ve GKD gruplarında 1.yıl EİDGK preoperatif değerlere göre anlamlı olarak yüksek izlendi (p=0,001-p=0,0001). Aynı zamanda MKD ve GKD grubunda 1.yıl ortalama EİDGK preoperatif ortalamaya göre PKP ve DALK yöntemlerinin ikisinde de anlamlı artış göstermiştir (p=0,0001-p=0,042-p=0,0001-p=0,044). MKD ve GKD gruplarında preoperatif ve 1.yıl EİDGK ortalamaları PKP ve DALK yöntemleri arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (p=0,681-p=0,471-p=0,365-p=0,88). Sağkalım analizinde 1.yıl MKD %73,7; GKD %93,8; LKD %100 iken gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). MKD grubunda 1.yıl sağkalımı PKP cerrahisi sonrası %84,6; DALK sonrası %83,33 izlenmiştir (p=0,717). GKD grubunda 1.yıl sağkalımı PKP sonrası %100; DALK sonrası % 83,33 izlenmiştir (p=0,197). MKD-PKP grubunda 2 endotelyal greft reddi, 1 nüks; MKD-DALK grubunda 1 stromal rejeksiyon 1 nüks izlenmiştir. GKD-DALK grubunda 1 nüks izlenmiştir. Katarakt ve glokom; DALK'a göre PKP'de daha fazla izlense de anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05).

Sonuç: PKP ve DALK, başlıca GKD ve MKD olmak üzere korneal stromal distrofilerin tedavisinde karşılaştırılabilir görsel, topografik ve sağkalım sonuçları göstermektedir. Bu çalışmada, PKP ve DALK uygulanan gözlerde benzer postoperatif komplikasyonlar ve greft sağkalım oranları bulunmuştur. PKP grubunda greft reddi oranı biraz daha yüksek olmasına rağmen, her iki grupta da uygun tedavi ile benzer greft sağkalım oranları elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Keratometri, Lamellar keratoplasti, Penetran keratoplasti, Stromal distrofi

ABSTRACT

Evaluation and comparison of the results of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) and Penetrating Keratoplasty (PKP) in Corneal Stroma Dystrophies

Purpose: Evaluation and comparison of patients undergoing DALK and PK surgery for corneal stromal dystrophies in terms of visual, refractive, keratometric values and complications

Materials and Methods: The 38 eyes of 28 patients who underwent surgery with either PKP or DALK due to corneal stromal dystrophy were retrospectively analyzed. Macular corneal dystrophy (MCD) group had 13 PKP, 6 DALK; Granular corneal dystrophy (GCD) group had 10 PKP, 6 DALK; Lattice corneal dystrophy (LCD) group had 2 PKP, 1 DALK. Complications, preoperative and 1-year best corrected visual acuity (BCVA), keratometric values were recorded.

Results: There was no significant difference between preoperative and 1st year mean BCVA between the MCD, GCD and LCD groups (p=0,678-p=0,138). The 1st year BCVA was significantly higher than the preoperative values in the MCD and GCD groups (p=0.001-p=0.0001). At the same time, 1st year mean BCVA was significantly increased in both PKP and DALK methods compared to the preoperative mean in the MCD and GCD groups (p=0,0001-p=0,042-p=0,0001-p=0,044). The preoperative and 1st year mean BCVA in the MCD and GCD groups did not show a significant difference between the PKP and DALK methods (p=0,681-p=0,471-p=0,365-p=0,88). In the survival analysis, 1st year survival was 73.7% in MCD, 93.8% in VA, and 100% in LCD with no significant difference between the groups (p>0.05). The 1st year survival in the MCD group was 84.6% after PKP surgery and 83.33% after DALK (p=0.717). In the GCD group, 1st year survival was 100% after PKP and 83.33% after DALK (p=0.197). There were 2 endothelial graft rejection and 1 recurrence in the MCD-PKP group; MCD-DALK 1 stromal rejection and 1 recurrence. In the GCD-DALK group, 1 recurrence was observed. Although cataract and glaucoma were more common in PKP compared to DALK, no significant difference was observed (p>0.05).

Conclusion: PKP and DALK show comparable visual, topographic and survival outcomes in the treatment of corneal stromal dystrophies, mainly GCD and MCD. In this study, similar postoperative complications and graft survival rates were found in eyes undergoing PKP and

DALK. Although the graft rejection rate was slightly higher in the PKP group, both groups had similar graft survival rates with appropriate treatment.

Keywords: Keratometry, Lamellar keratoplasty, Penetrating keratoplasty, Stromal dystrophy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Korneal distrofiler, korneal opasitelerin oluşumuyla sonuçlanan, genellikle bilateral, çoğunlukla genetik olarak belirlenen, inflamatuar olmayan kalıtsal korneal bozuklukların heterojen bir grubudur. Hastalığın şiddeti, görme keskinliğinde yaptığı etki ve belirtiler değişkenlik gösterir. Tanı klinik muayene ile konsa da, cerrahi sonrası eksize edilen kornea dokusunun histolojik incelemesi ve genetik analizler ile desteklenebilir (1).

Kornea distrofileri baskın olarak etkilediği kornea tabakasına göre sınıflandırılır. Ön kornea distrofileri; korneanın epitelini, epitel bazal membranını ve Bowman tabakasını etkileyen distrofilerdir. Ağırlıklı olarak stromayı etkileyenler stromal distrofiler, Descemet membranı (DM) ve endoteli etkileyenler ise arka kornea distrofileri olarak sınıflandırılır. Değişken penetrans ve fenotip ile çoğunlukla Mendelian kalıtım gösterirler (2).

Stromal distrofiler ; maküler korneal distrofi (MKD), granüler korneal distrofi (GKD), lattice korneal distrofi (LKD) olarak 3 ana başlıkta ve onların alt kolları olarak incelenir(3).

Stroma korneal yapının %80-85'ini oluşturmaktadır. Stromayı etkileyen distrofiler görme keskinliğinde ciddi bir azalmaya sebep olabilir. Stromal distrofilerin tedavisinde fototerapötik keratektomi (PTK) gibi geçici ablasyon yöntemleri uygulansa bile asıl tedavide penetran keratoplasti (PKP) ve derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) cerrahileri yer alır(4).

DALK; DM ve endotel tabakanın hastalıktan etkilenmediği korneal patolojilerde etkili bir keratoplasti yöntemidir(5). Bu cerrahi yöntemde hastalıktan etkilenmiş ön stromal doku çıkarılmaktadır, DM ve endotel tabakası korunmaktadır. Endotel ve Descemet membranının korunması DALK'ta endotelyal greft reddini önler ve bu PKP'ya göre önemli bir avantaj sağlar. Ayrıca cerrahi sonrası topikal steroid damla kullanım süresinin daha kısa olması sekonder enfeksiyon, katarakt, glokom gibi komplikasyonları azaltır (6).

Avantajlarının yanında DALK; lamellar bir cerrahi olması sebebiyle görsel sonuçlar açısından endişeler taşımaktadır. Ancak gelişmeler ışığında cerrahi teknik, aletler ve cihazlar ile cerrahi başarının artmasıyla popüler hale gelmiştir. Literatürde bulunan birçok yayın DALK cerrahisinin etkinlik ve güvenilirlik açısından PKP ile karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymaktadır (5, 6)

Bu çalışmamızda DALK ve PKP cerrahileri yapılan stromal distrofili hastaların görsel, refraktif, keratometrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

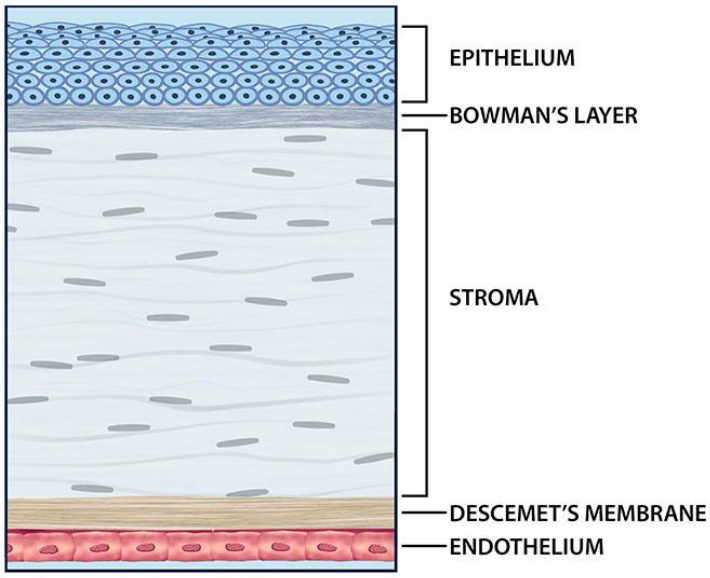
2.1 KORNEA

Göz küresinin dış tabakası, sklera ve korneadan oluşur. Gözün içindeki yapıları korumak bu örtünün ana hedefidir. Gözü enfeksiyonlardan koruyan şeffaf avasküler doku, kornea olarak bilinir. Gözyaşı filmi ile birlikte göz için uygun bir ön refraktif yüzeyi sağlar. Gözün kırma gücünün üçte ikisi korneadan gelir (7).

Ortalama bir yetişkinde, korneanın yatay çapı 11,5 ila 12,0 mm'dir ve dikey çaptan yaklaşık 1,0 mm daha büyüktür. Merkezde yaklaşık 500 µm kalınlığındadır ve perifere doğru kalınlığı giderek artar. Korneanın şekli periferde daha düz ve merkezde daha diktir ve bu da asferik bir optik sistem oluşturur (8). Kornea şekli ve eğriliği, intrinsik biyomekanik yapı ve ekstrinsik olarak çevre tarafından yönetilir. Anterior korneal stromal rijidite, kornea eğriliğinin korunmasında özellikle önemli görünmektedir (9). Anterior kurvatur, stromal hidrasyon değişikliklerine posterior stromadan çok daha fazla direnç gösterir (10).

Korneanın ön eğrilik yarıçapı 7,8 mm ve arka eğrilik yarıçapı yaklaşık 6,5 mm'dir. Kornea, toplam kırma gücünün yaklaşık 40-44 D'sine katkıda bulunur ve toplam kırılmanın yaklaşık %70'ini kornea oluşturmaktadır. Korneanın kırılma indisi 1.376'dır (11).

Korneanın hücresel ve hücre dışı bileşenleri vardır. Keratositler, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinden hücresel bileşenlerdir. Kolajen ve glikozaminoglikanlar ise hücre dışı bileşenin parçalarıdır. Epidermal ektoderm, epitel hücrelerini meydana getirir. Nöral krest ise keratositlerin ve endotel hücrelerinin kaynağıdır (12). Epitel, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve endotel korneanın tabakalarını oluşturmaktadır.



Şekil 1. Korneal tabakalar

2.1.1 EPİTEL

Korneanın epitel yüzeyi dış ortama karşı ilk bariyeri oluşturur ve gözün kırılma gücü için kritik olan gözyaşı filmi-kornea arayüzünün ayrılmaz bir parçasıdır. Embriyolojik olarak kornea epiteli, gebeliğin 5-6. haftaları arasında yüzey ektoderminden meydana gelir. Kornea epiteli keratinize olmayan, çok katlı yassı epitelden oluşur. 4-6 hücre tabakası mevcut olup 40-50 mikron kalınlığındadır.

Kornea epiteli, ön epitel yüzeyinin mikro düzensizliklerini düzeltmede optik olarak önemli yeri olan gözyaşı filmi ile kaplıdır. Hava-gözyaşı filmi arayüzü, altta yatan kornea ile birlikte, gözün toplam kırma gücünün üçte ikisini oluşturur (13). Kornea epiteli ve üstündeki gözyaşı filmi hem anatomik hem de fizyolojik olarak simbiyotik bir ilişkiye sahiptir. Kornea epiteli ile doğrudan temas halinde olan gözyaşı filminin müsin tabakası, konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilir ve her göz kapağı kırpışında gözyaşı filminin hidrofilik yayılımını sağlamak için kornea epitel hücresi glikokaliksi ile yakın etkileşim halindedir (14). Yaralanma veya hastalık nedeniyle glikokaliks kaybı, gözyaşı filmi stabilitesinin kaybına ve ardından oküler optik sistemin bozulmasına neden olur. Gözyaşı filmi, kornea yüzeyinin mikrobiyal, kimyasal, toksik ve yabancı cisim hasarına karşı birincil koruyucusudur. Gözyaşı filmi ayrıca epitel sağlığı, çoğalması ve onarımı için kritik olan immünolojik ve büyüme faktörlerini de sağlar (15).

Sürekli hücre yenilenmesine sahip kornea epiteli, değişen bir süreç içinde bulunmaktadır. En üst katmandaki hücreler, yüzeyden düzenli bir şekilde ayrılmakta ve hücre proliferasyonu ile

değişim geçirmektedir. Proliferasyon, yalnızca bazal hücrelerle sınırlıdır. Yalnızca bazal membrana temas eden hücreler, mitotik bölünme yeteneğine sahipken, suprabazal katmanlara geçen hücreler post mitotik bir aşamaya evrilir ve bölünme yeteneklerini yitirir (16).

Kornea epitelinin hücrelerinin yaşam döngüsü, involüsyon, apopitoz ve deskuamasyon aşamalarını içerir ve genellikle 7 ila 10 gün sürer (17). Lens epitel hücrelerindeki duruma benzer şekilde, intrasitoplazmik enzim kristalinin yüksek konsantrasyonlarda bulunması, optik şeffaflığın korunmasında önemli bir işlev görmektedir. Epitel; yüzeysel hücreler, kanat hücreleri ve bazal hücreler olmak üzere üç farklı hücre tipine sahip, 5-6 katmanlı bir yapıya sahiptir (18).

Yüzeysel (süperfisiyal) hücreler; 40-60 µm boyutunda ve 2-6 µm kalınlığında olan yassı hücrelerdir ve genellikle en dış kısımda bulunurlar. Yüzeyleri mikrovillus ile kaplıdır ve 2-4 sıra halinde düzenlenmişlerdir. Bu hücreler, desmozomlar ve sıkı bağlantılar aracılığıyla birbirlerine bağlıdır.

Kanat hücreleri; yüzeysel hücrelerin hemen yanında, genellikle 2-3 sıra halinde konumlanır. Bu hücreler, hücre içi tonofilaman açısından zengin bir şekilde keratin içerirler. Zonula okludens aracılığıyla birbirlerine sıkıca bağlıdırlar.

Bazal hücreler, tek sıra halinde bazal membran üzerinde dizilirler ve mitotik aktiviteye sahiptirler. Bu hücreler, kanat ve yüzeysel hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptirler. Bazal hücreler, hemidesmozomlar aracılığıyla bazal membrana sıkıca bağlıdırlar. Sıkı bağlantı, alttaki katmanlardan ayrılmanın önüne geçer. Bu bağlanmanın bozukluğu, korneal erozyonlara ve iyileşmeyen epitel defektlerine yol açabilir (19).

Merkezi ve periferik kornea epitelinde farklılıklar gözlemlenir. Merkezi korneada, epitel tabakası 5-7 katmanlıdır ve bazal hücreler sütun şeklindedir. Melanosit veya Langerhans hücreleri bulunmaz. Düz bir bazal hücre tabakası keratan sülfat içerir ve lenfatikler bulunmaz. Periferik korneanın epiteli ise 7-10 katmanlıdır ve bazal hücreler küboidal şekildedir. Melanositler ve Langerhans hücreleri mevcuttur. Bazal tabakanın dalgalı uzantıları vardır. Keratan sülfat ve lenfatik sistem yoktur (20).

2.1.2 BOWMAN TABAKASI

Bowman tabakası, kolajen ve proteoglikanların sıkışmasından oluşan yoğun bir yapıdır. 12 mikrometre kalınlığındadır ve Tip I-V kolajen ile proteoglikanlardan meydana gelir. Kendini yenileme özelliği bulunmamaktadır. Bowman tabakası, stromanın hemen önünde konumlanmış

olup gerçek bir membran değildir. Stromanın en ön kısmında hücresiz bir yoğunlaşma sağlar. Bu pürüzsüz ve dayanıklı tabaka, korneanın şeklinin ve biyomekanik özelliklerinin korunmasına önemli katkılarda bulunur. Bowman tabakası yaralandığında, yenilenemez ve yara izine sebep olabilir, korneanın biyomekanik yapısı zayıflayabilir (21).

2.1.3 STROMA

Kornea stroması, korneanın yapısal çerçevesinin büyük bir bölümünü oluşturur ve kalınlığının yaklaşık %80-85'ini temsil eder. Embriyolojik olarak, ilkel endotelin oluşumunu takiben, gebeliğin yedinci haftasında ortaya çıkan ikinci nöral krest göç dalgasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Stroma, stromal liflerin ve ekstraselüler matriksin (ECM) düzenli organizasyonu sayesinde şeffaftır. Kornea fibrillerinde bulunan kolajen, genellikle Tip I ağırlıklıdır. Aynı zamanda, stromada Tip VI kolajen ve Tip XII kolajen de mevcuttur (22).

Kornea stroması, keratositler ve ekstraselüler matriks (ECM) içerir. ECM; Tip I, III, V, VI tipindeki kolajenler ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Glikozaminoglikanlar ise ağırlıklı olarak keratan sülfattan oluşur, aynı zamanda kondroitin sülfat ve dermatan sülfat katkı sağlar. Hyaluronan ise genellikle bebeklik döneminde bulunur. Kornea stromasında, keratositler ve düzenli olarak sıralanmış yaklaşık 300 kolajen lamel bulunur (9).

Keratositler, stromanın temel hücre tipidir ve ECM ortamını koruma rolünü üstlenirler. Kolajen molekülleri ve glikozaminoglikanları sentezleyebilirler ve aynı zamanda stromal homeostazın sürdürülmesinde önemli rolü olan matriks metalloproteinazları (MMP'ler) oluşturabilirler. Keratositlerin çoğunluğu anterior stromada bulunur (23).

Kolajen lifleri, paralel demetler şeklinde düzenlenmiş olan fibriller adı verilen yapılar oluşturur. Bu fibriller, katmanlar veya lameller biçiminde paketlenir. İnsan gözünün stroması, 200 ila 250 farklı lameli içerir ve her bir katman, komşu lamellerdeki liflere göre dik açılarla düzenlenmiştir. Bu yapılar, insanlarda 0,2 mm genişliğe ve 2 µm kalınlığa kadar değişen kalınlıklara sahiptir. İnsan korneasının merkezinde yaklaşık 200 lamel kalınlığı bulunmaktadır. Paketleme yoğunluğu, arka stromaya göre ön lamellerde daha yüksektir. Bu ön lameller, adeta Bowman tabakasına girdiği gözlemlenen şekilde iç içe geçmiştir. Orta stromal lameller de yüksek oranda iç içe geçmiştir. Merkezi korneadaki arka lameller daha fazla hidratedir. Arka stromal lameller kolayca şişerken, daha sıkı iç içe geçmiş olanlar şişmez (24).

Kornea içindeki kolajen fibriller, birçok bağ dokusundan daha ince olup, şeffaflık için önemli bir rol oynar. Fibrilin enine kesiti içinde yaklaşık 300-400 adet üçlü helikal molekül bulunmaktadır. Lamellerin organizasyonundaki ultrastrüktür, stroma içindeki derinliğe bağlı

olarak değişim göstermektedir. Derin katmanlar, yüzeydeki katmanlara kıyasla daha sıkı bir düzenlemeye sahiptir. Bu durum, korneal stromanın arka kısımlarına doğru ilerlerken cerrahi diseksiyonun belirli bir düzlemde gerçekleştirilmesi gerektiğini açıklar (25).

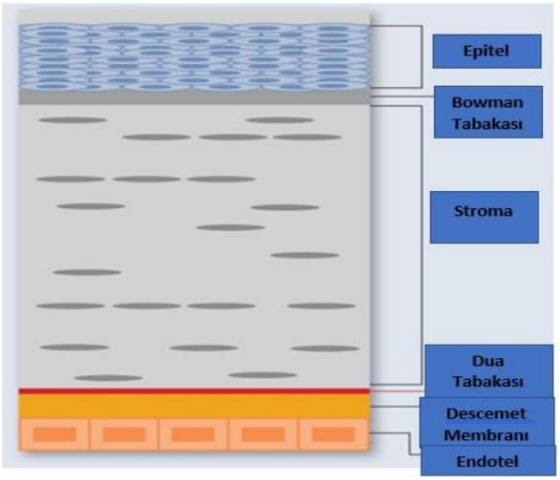
En iyi kırılma gücü ve korneanın en az astigmatizması için yüksek bir kırılma indisi ve simetrik bir eğrilik şarttır (9). Stromanın en önde bulunan kısmının (100-120 µ) yapısı, aşırı şişme durumunda bile stromal bölgenin morfolojisinde değişiklik yaşanmasını önler. Ön taraftaki düzgün eğrilik, korneanın hidrasyonunun arttığı durumlarda etkilenmez. Korneanın çapı neredeyse hiç değişmediği için, şişme arka taraftaki Descemet membranındaki büyük dalgalanmalarla dengelenir. Korneanın şişme davranışı, arkadan öne doğru kademeli bir azalma gösterir; bu durum, kolajen lamellerinin organizasyonu ve farklı proteoglikan tiplerinin varlığı ile ilişkilidir gibi görünmektedir. Arka kısımda, daha hidrofilik bir proteoglikan olan keratan sülfat yaygınken, ön kısımda daha az hidrofilik olan dermatan sülfat daha yaygındır. Ayrıca, stroma içinde elastik bir lif ağı da bulunur. Bu elastik lifler stromal derinlik boyunca mevcuttur ve en arka keratosit tabakasının altında yoğunlaşmıştır.

2.1.4. DUA TABAKASI

Derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) prosedürü sırasında varlığı tespit edilen yeni bir korneal tabakadan literatürde bahsedilmektedir. Dua tabakası (DL) olarak bilinen bu tabaka, pre-descemet veya arka stromal bölgede bulunur. DL, kornea stromasında olduğu gibi Tip I kolajenden oluşur. Tip IV ve VI kolajen, kornea stroması ile karşılaştırıldığında DL'de daha yoğundur. DL'de keratosit yoktur (25).

2.1.5. DESCEMET MEMBRANI

Descemet membranı (DM), yaklaşık olarak 7 µm kalınlığındadır ve Tip IV kolajen ile lamininden oluşur. Descemet membranının oluşumu, intrauterin 8. haftada başlar ve endotel hücreleri devamlı olarak Descemet zarını salgılar. Doğum öncesi salgılanmış olan ön 3 µm, belirgin bir bant oluştururken, doğum sonrası oluşan Descemet membranı bant içermeyen ve amorf bir yapıya sahiptir. Yaş ilerledikçe, Descemet membranı kalınlığı 10 µm kadar çıkabilir. Elastik olan Descemet membranı koptuğunda kıvrılır (26).



Şekil 2. Dua tabakası

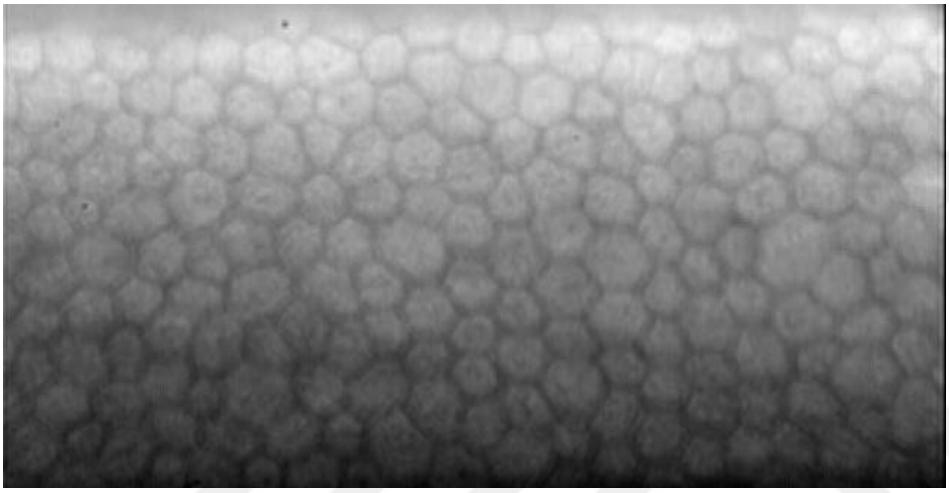
2.1.6 ENDOTEL TABAKASI

Endotel, tek katmanlı, 5 µ kalınlığında bir yapıya sahiptir ve hücreler altıgen şekildedir; ayrıca metabolik olarak aktiftir. Su içeriğini düzenlemekle görevli bir endotelyal pompa mevcuttur. Endotel, arka taraftan bakıldığında bal peteği benzeri bir mozaik olarak görünen tek bir tabakadır. Erken embriyogenezde, arka yüzey, nöral krest türevidir ve düzenli dizilmiş küboidal hücrelerden oluşan bir tek tabaka ile kaplıdır. Zaman içinde, bu hücreler düzleşir ve yetişkinlikte yaklaşık 4 µ kalınlığında stabilize olmaktadır. Lateral membran, yüksek yoğunluktaki Na+-K+-ATPaz pompa bölgelerini içerir. Önemli iki iyon transport sistemi mevcuttur ve bunlar, membrana bağlı Na+-K+-ATPaz ve hücre içi karbonik anhidraz yolu aracılığıyla gerçekleşir. Her iki yoldaki aktivite, stromadan aköz hümöre net iyon akışı olması sağlar. Endotel tabakasının bazal yüzeyi, Descemet membranına yapışmasını sağlayan birçok hemidesmozomdan oluşur (27).

Düzleşen endotel tabakasının önünde, homojen ve hücre içermeyen bir tabaka olan Descemet membranı bulunmaktadır. Doğum sırasında endotel hücre tabakası yaklaşık olarak 10µ kalınlığına sahiptir. Endotel hücrelerinin yoğunluğu hayat boyu değişkenlik göstermektedir. Doğum sırasında endotel hücre yoğunluğu ortalama olarak 3500 hücre/mm2'dir. Hayat boyu endotel hücre yoğunluğu 3000-4000 hücre/mm2 ’den, yaklaşık olarak 2600 hücre/mm2 'ye düşer. İnsan korneasında santraldeki endotel hücrelerinin yoğunluğu, yetişkin bir insanın yaşamı süresince normal kornealarda senede ortalama olarak yaklaşık %0,6 oranında azalmaktadır, polimegatizm ve pleomorfizmde kademeli bir artış görülmektedir. Endotel hücreleri yetişkin bireylerde yenilenmemektedir (28).

2.1.7 KORNEAL İNERVASYON

Kornea, yoğun sinir innervasyonu olan oldukça hassas bir dokudur. İnnervasyonunu, trigeminal sinirin birinci dalı olan oftalmik sinirin nazosiliyer alt dalı sağlar. Düz ve kalın olan stroma sinir gövdeleri, stromanın içerisinde öne ve laterale uzanmaktadır. Bazal epitel hücre katmanının altında yoğun bir sinir pleksusu oluşturan sinir lifleri, Bowman tabakasını delerek bunu yapar. Korneada aynı zamanda sempatik sinir lifleri de bulunur. İnsan korneası normalde avaskülerdir ve beslenmesini aköz hümorden sağlar. Kanlanmasını limbustaki kapiller pleksusun yanında oftalmik ve fasiyal arterlerin uç dalları aracılığıyla aköz hümör ve gözyaşı filmi ile sağlar (29)



Şekil 3. Endotel tabakası speküler mikroskobi görünümü

2.2 STROMAL DİSTROFİLER

2.2.1 STROMAL DİSTROFİLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Genel korneal distrofi (KD) terimi, tek başına veya kombinasyon halinde hücreleri, dokuları veya organları etkileyen kalıtsal bir bozukluğu tanımlar. Korneal distrofiler genellikle bilateral, simetrik veya asimetrik, yavaş ilerleyen, çoğunlukla çevresel veya sistemik faktörlerle ilişkili olmayan bir grup kalıtsal bozukluklardır (30). Çoğu otozomal dominant(OD) kalıtılmakla beraber genellikle yaşamın ilk dekadında ortaya çıkar (31). Distrofiler korneanın etkilendiği tabakaya bağlı olarak sınıflandırılmaktadır; epitelyal ve subepitelyal, Bowman tabakası, stromal, Descemet memranı ve endotelyal distrofiler (32).

Stromal distrofiler; mutasyonun karbonhidrat sülfotransferaz 6 geninde (CHST6) yer aldığı maküler tip hariç keratoepitelin mutasyona uğraması sonucu oluşur. Bu protein Bowman tabakası ve stroma boyunca yayılma kapasitesine sahiptir ve burada diğer maddelerle birleşerek birikintiler oluşturur (2, 33).

Tanı koymak için genellikle biyomikroskopik muayene sırasında şüphelenilebilir, cerrahi olarak çıkarılan dokunun histopatoloji incelemesi ile doğrulanır. Stromal korneal distrofilerin tanısal histopatolojik incelemesi hematoksilen-eozin ve Periyodik Asit Schiff, Masson trikrom, Kongo kırmızısı ve alcian mavisi gibi özel histokimyasal boyaları içerir. Tanı için genetik çalışmalar gerekebilir (31).

Stromal distrofiler; maküler korneal distrofi (MKD), lattice korneal distrofi (LKD), granüler korneal distrofi (GKD), olarak 3 ana başlık altında incelenebilir. Aynı zamanda granüler ve lattice distrofinin birlikte bulunabildiği 'Avellino distrofisi (AKD)' mevcuttur. Literatürde daha az görülmekte olan stromal distrofiler de sınıflandırılmıştır.

2.2.2 MAKÜLER KORNEAL DİSTROFİ

Groenouw korneal distrofi tip II olarak da bilinen maküler distrofi, diğer korneal distrofi tiplerinden farklı olarak, otozomal resesif (OR) bir şekilde kalıtılan 16q22 lokusundaki CHST6 genindeki mutasyonlara bağlı oluşur.

Akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda MKD prevalansı daha yüksektir. Tüm dünyada görülmesine rağmen yaygınlığı özellikle Hindistan, Suudi Arabistan ve İzlanda'da daha fazladır (34). İzlanda ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda da MKD'nin keratoplasti gerektiren en sık kornea stromal distrofisi olduğu ileri sürülmüştür (35, 36).

Korneal bulgular genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve hastalık yavaş ilerlemesine rağmen, 10 ila 30 yaş arasında görme ciddi şekilde etkilenebilir.

Maküler korneal distrofi lezyonları çoğunlukla simetrik ve grimsi beyaz renktedir. MKD'nin tanımına göre, birikimler başlangıçta yüzeysel korneada benek benzeri opasiteler şeklinde görülür, daha sonra birleşerek limbusa, derin stromaya ve endotele ulaşır (1, 34). Ön stromal ve subepitelyal birikintiler, kornea yüzeyinin değişmesi ve düzensiz astigmatizma nedeniyle görme keskinliğini etkiler. Tekrarlayan kornea erozyonları meydana gelebilir (37).

Maküler distrofinin önemli özelliklerinden biri, fibriller arası mesafenin azalması nedeniyle ilerleyici kornea incelmesidir (38). Bununla birlikte, endotelyal hücrelerdeki birikimlerin ilerlemesi sonucunda Descemet membranının kalınlaşmasına, endotelyal dekompansasyona ve kornea kalınlığının artmasına neden olabilir (39, 40).

Maküler korneal distrofi, keratan sülfattaki metabolik bir anormalliğin sonucu oluşmaktadır (41). Kromozom 16'daki (16q22) karbonhidrat sülfotransferaz (CHST6) geni, yetişkin korneasında önemli bir glikozaminoglikan olan sülfatlanmış keratan sülfatın üretilmesinde

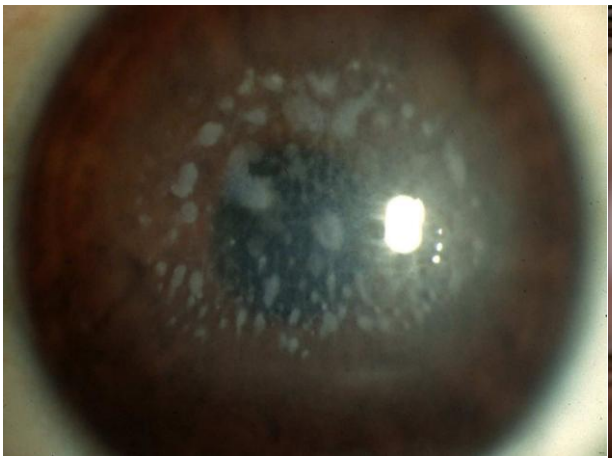
kritik bir rol oynar. CHST6 geni, sülfatı lumican üzerindeki sülfatsız keratin zincirlerine aktaran N-asetilglukozamin 6-0-sülfotransferazı enzimini kodlar (42, 43). Lumican, düzenli yapıyı sürdürmede önemli bir rol oynar ve bu sayede kornea hidrasyonunu ve dolayısıyla kornea şeffaflığını etkiler. Bu, MKD'deki CHST6 genindeki mutasyona bağlı olarak stromal bulanıklığı ve kornea şeffaflığının kaybını açıklamaktadır.

Serum ve korneadaki keratan sülfatın anti-keratan sülfat antikorlarına karşı reaktivitesine bağlı olarak MKD, 3 varyant halinde kategorize edilir. MKD tip I'de keratan sülfat hem serumda hem de korneada yoktur. Kornea epiteli, stroma ve endotelin tamamı sülfatsız keratan içerir. MKD tip IA'da keratan sülfat serumda yoktur ancak stroma, keratan sülfat antikorlarına karşı immünreaksiyon gösterir. MKD tip 2'de keratan sülfat seviyeleri serumda ve korneal stromada azalmıştır. Ancak epitel ve endotelde sülfatlanmamış keratan görülür. Klinik ve histopatolojik olarak üç varyant birbirinden ayırt edilemez (44, 45)

Anormal keratan sülfat, kolajen fibrillerinin düzenlenmesine etki eder. Kolajen fibrilleri normal çapta olabilir, ancak etkilenen korneada fibriller arası mesafe, normal korneadakinden daha azdır(1). Bazı çalışmalar, kolajen fibrillerinin daha küçük olduğunu ve fibriller arası mesafenin azaldığını göstermiştir. Bu sıkı paketlenmiş kolajen fibrilleri, MKD'deki kornea kalınlığının azalmasından sorumludur (46).

Maküler korneal distrofi tip I'de CHST6'nın kodlama bölgelerinde mutasyonlar içerirken, tip II'de genin yukarı akış bölgesinde delesyonlar ve yeniden düzenlemeler bulunmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalar, farklı bölgelerden gelen MKD hastalarının aynı gen mutasyonlarına sahip olduğunu göstermektedir. Allellik heterojeniteyi gösteren birçok mutant allel MKD'de tanımlanmıştır (47, 48). Farklı popülasyonlardan gelen MKD'li hastaların yaklaşık yarısında missense mutasyonların baskınlığı görülürken, vakaların üçte birinden biraz fazlasında nonsense mutasyonlar, delesyonlar, insersiyonlar bulunmaktadır (49). MKD'li hastaların genotipleri ile fenotipleri, immünofenotipleri veya klinik özellikleri arasında belirgin bir korelasyon bulunmamaktadır (50).

Resim 1'de MKD opasitelerinin görünümü ve Resim 2'de çalışmamıza ait bir MKD hastasının biyomikroskobik görünümü mevcuttur.





Resim 1. MKD opasitelerin görünümü (34) **Resim 2. MKD biyomikroskobik görünüm***

*Çalışmamıza ait hastalardan alınmıştır.

2.2.3 GRANÜLER KORNEAL DİSTROFİ

Groenouw tip I olarak da bilinen granüler korneal distrofi (GKD), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGFB1) geni ve 5q31 gen lokusu ile ilişkili otozomal dominant bir hastalıktır. Biyomikroskopik olarak, ezilmiş ekmek kırıntısı görünümünde beyaz, iyi tanımlanmış granüller görülebilir. Bu korneal depozitler 2-3 yaşlarında görülmeye başlasa da genellikle ileri yaşlarda görme keskinliğinde azalmaya sebep olur. Opak alanlar genellikle çizgiler şeklinde başlayıp zaman içerisinde sayısında ve genişliğinde artmaya uğrarlar. Çocukluk döneminde korneanın dış yüzeyi pürüzsüz iken yetişkinlik döneminde düzensiz hale gelmektedir. Bazı hastalarda birkaç adet granül bulunurken bazı hastalarda korneayı ciddi derece opaklaştıran çok sayıda granül mevcuttur. Opasitelerin arası ve limbus saydam izlenir. Hastalık ilerledikçe ve granüller belirginleştikçe, görmede azalma ve ağrı ile birlikte tekrarlayan erozyonlar ortaya çıkabilir. Histopatolojide, derin epitelden Descemet membranına kadar uzanabilen çoklu stromal birikintiler şeklinde görülür. Hiyalin opasiteler Masson trikrom ile pozitif boyanır (1). Resim 3'te GKD-1 opasitelerinin görünümü, Resim 4'te çalışmamızdan bir hastanın biyomikrokobik görünümü mevcuttur.

Kornea opasitelerindeki küçük farklar 2 tip GKD'nin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. GKD2, GKD1'e göre daha az korneal depozite sahip olma eğilimindedir ve GKD2'deki korneal depozitler bazen GKD ve Lattice korneal distrofisi (LKD)'nin kombinasyonuna benzemektedir.

Granüler korneal distrofi, Møller tarafından Danimarka'da incelenmiştir. GKD1, Avrupa'da daha yaygın görülmekle beraber, GKD2 ise ABD, Japonya ve Kore'de yaygın görülmektedir. GKD2'ye sahip bazı soylar İtalya'daki Avellino bölgesine kadar görülmüştür (51). (Avellino

korneal distrofisi denmesinin sebebi de budur.) Resim 5'te Avellino korneal distrofisinin opasitelerinin görünümü mevcuttur.

Eksize edilmiş olan kornealarda opasiteler kolayla görülebilir. Işık mikroskobu ve Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM)' deki opasitelerin görüntüsü tanısaldır. Eozinofilik lezyonlar korneada birikir. Korneal opasiteler mutasyona uğramış TGFB1 proteinin hücre dışı birikimi sebebiyle oluşur ve Massom trikrom ile parlak kırmızı boyanır (52).

TEM ile incelendiğinde GKD'de karakteristik olan yoğun, birbirinden ayrı, çubuk şeklinde birikimler görülür (53-55). Korneadaki depozitlerin kesitleri çoğunlukla düzensiz şekillidir, fakat zaman zaman çapı 100-500 nm olan altıgen şekilli de olabilmektedir. Depozit kümeleri genellikle korneanın ön stromasında oluşur ve epitel hücrelerinin arasındaki boşlukta veya dejenerasyona uğramış bazal epitel hücrelerinin içinde bulunabilir.

Histopatolojik olarak doğrulanmış nükslerin çoğu, Bowman tabakasına yüzeysel olarak yerleşmiş, subepitelyal nonvaskülarize fibrokolajenöz dokuda oluşmuştur ve fibroblastlar büyük olasılıkla konakçı kökenlidir. Muhtemelen alıcının kornea fibroblastları (keratositler) tarafından greftin istilasından kaynaklanan nadir karakteristik birikimler, donör korneanın periferik stromasında görülebilir.

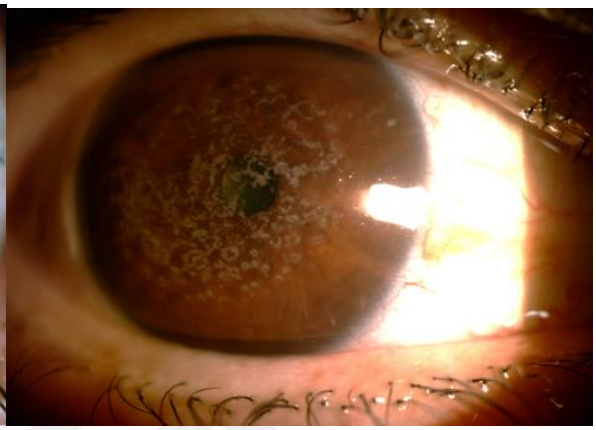
Granüler korneal distrofi genellikle otozomal dominant kalıtım moduna sahiptir, ancak nadiren de novo mutasyonlar veya hatta belki de mozaizm nedeniyle sporadik olarak ortaya çıkabilir. Bazı ailelerde mutant gen tamamen penetrans gösterirken, diğerlerinde penetrans tam değildir (56). Aileler arası farklılıklar ve aile içi benzerlikler ortaya çıkabilir. Her iki ebeveynde de GKD olduğunda, çocuklar TGFBI mutasyonu için homozigot olabilir ve daha geniş korneal opasiteler ve daha erken yaşta başlayan alışılmışın dışında bir şiddete sahip distrofi gelişebilir. Bir aile çalışması, TGFBI geni için heterozigot ve homozigot kişilerin fenotipik olarak aynı olduğunu öne sürmektedir, ancak bu vakada genetik mutasyonlar yapılmamıştır. TGFB1'de klinik ve histopatolojik olarak farklı fenotiplerde çok sayıda mutasyon bulunmuştur, ancak GKD1 bir Arg555Trp mutasyonundan kaynaklanırken, GKD2 TGFBI genindeki bir Arg124His mutasyonunun sonucu oluşmaktadır (57-61).

Granüler korneal distrofide görme etkilenmediği için çoğunlukla ilk dönemlerde korneal greft cerrahisi gerekmez. Tedavi gereken hastalarda geleneksel olarak penetran keratoplasti (PKP) önerilmektedir. Ancak özellikle GKD2 durumunda, ameliyat sonrası nüks vakalarının donör dokuda ve hatta sütur hatları boyunca birkaç yıl içinde tespit edilebildiği gözlemlenmiştir (62). Başlangıç tedavisi olarak Fototerapötik Keratektomi(PTK) önerilmektedir, ancak tekrarlayan

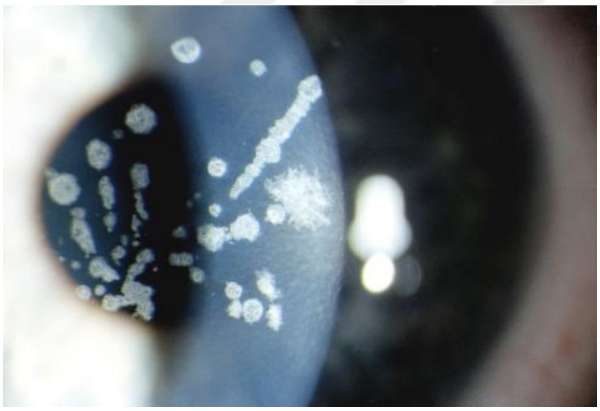
hastalık hala sıkça karşılaşılan bir komplikasyondur (63). Lazer destekli in situ keratomileusis (LASIK), miyopi tedavisinde yaygınlaştığından, GKD'nin karakteristik kornea opasiteleri özellikle GKD2'li bireylerde refraktif cerrahi sonrasında ortaya çıkmıştır (64). GKD2, lazer epitelyal keratomileusis (LASEK) ve Radyal Keratotomi (RK) dahil farklı tedavi yöntemleri ile tetiklenebilir. Bu sebeple, GKD2 hastalarında LASIK, LASEK ve diğer refraktif cerrahi prosedürler önerilmez (65, 66).



Resim 3. GKD-1 opasitelerin görünümü(2)



Resim 4. GKD-1 biyomikroskobik görünüm*



Resim 5. GKD-2 opasitelerin görünümü (1)

*Çalışmamıza ait hastalardan alınmıştır.

2.2.4 LATTİCE KORNEAL DİSTROFİSİ

Lattice korneal distrofi, kornea üzerinde filamentli opasitelerin oluşmasıyla karakterizedir. Genetik olarak birbirinden farklı 2 ayrı tür tanımlanmıştır. Sistemik belirtilere sahip olmayan LKD-1 ve varyantları; TGFB1 geninin mutasyonları sonucu oluşurken; LKD-2, sistemik belirtilere sahip olup Gelsolin (GSN) geninin mutasyonu sonucu oluşur. LKD-1, çoğunlukla 10 yaşına doğru bilateral olarak belirginleşmeye başlar, fakat nadir olarak bebeklik döneminde ve

orta yaşlarda da başlayabilir. Lineer opasiteler genellikle santral stromada birikmektedir ve kornea periferi saydam olarak kalmaktadır. Tekrarlayan korneal epitel defektleri, opasiteler oluşmadan önceki dönemde de görülebilmektedir ayrıca bu defektler tanı konmamış hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. LKD çoğunlukla bilateral ve simetrik olarak görülür, ancak zaman zaman bir kornea saydam kalır yada lineer yerine birbirinden ayrı opasiteler görülmektedir (67).

Meretoja sendromu olarak da bilinen LKD-2, sistemik amiloidoz ile ilişkilidir. Temel olarak korneanın periferi tutulur, santral kornea tamamen korunabilir. LKD-2, LKD-1 ile kıyaslandığında daha az epitel defekti görülür ve daha az amorf depozit birikim olmaktadır. Ayrıca LKD-1'e göre daha az ve rastgele, radyal olarak yerleşmiş, ince ve kısa camsı çizgiler mevcuttur. GSN geni açısından homozigot bireylerde daha erken yaşlarda görülmekle beraber, genellikle 20li yaşlarda klinik bulgular görülmeye başlar. Görme keskinliği 60 yaşından önce ciddi derecede bozulmaz. LKD-1 ve LKD-2 histopatolojik ve klinik olarak birbiriyle karışabilmektedir (68). Kornea bulgularına bilateral nöropati (kraniyal ve periferik), dizartri, amiloid birikimine bağlı ileri seviyede gevşek ve kuru bir cilt eşlik eder. Hareket bozukluğu olan öne çıkık dudaklar, kulaklarda sarkma, blefaroşalazisin eşlik ettiği karakteristik 'Maske yüz' görünümü bulunur.

Batı ülkelerinde LKD-1 özellikle en sık görülen distrofilerdendir. Çin, İspanya, Bulgaristan gibi birçok ülke ve tüm dünyada tanımlanmıştır. LKD-2 ise distrofinin ilk tanımlandığı ve yoğun çalışmalar yapılan Finlandiya'da en sık görülen distrofilerden biridir (68, 69)

Amiloid depozitler LKD-1de stroma boyunca oluşur, şekli kafese benzeyen çizgiler ve opasiteler ile birleşme eğilimindedir.(70) Histopatolojik incelemede amiloid birikimleri Kongo kırmızısı ile pozitif boyanır. Bu lekeye yeşil bir filtre eklendiğinde polarizasyon filtresiyle yeşil çift kırılma ve kırmızı-yeşil dikroizm görülebilir(1). Amiloid birikim, temelde TGFB1p N-terminal'ine karşı antikorlarla birlikte reaksiyon oluşturmaktadır (71). LKD-2'deki amiloid, gelsolinin mutasyona uğramış 71 aminoasitlik bir parçasından oluşur ve kornea stromasında ve aynı zamanda kornea epiteli ile Bowman arasında birikmektedir. LKD-2'de amiloid birikimleri korneanın yanı sıra skleral, koroidal ve adneksal kan damarlarında, lakrimal bezde ve siliyer sinir perinöriyumlarında da görülür. Bunların yanında kalp, böbrek, deri, arterlerin duvarlarında görülebilir (72).

Lattice korneal distrofi-1 için keratoplasti 2.dekadda gerekebilse de 4. dekaddan önce genellikle endikasyon almaz. Yapılan penetran keratoplasti mükemmele yakın sonuç verir ancak amiloid birikimler 2-14 sene sonrasında bile donör dokuda tekrardan görülebilir. LKD-2'de ise çok

nadir keratoplasti ihtiyacı olur, ancak yapıldığı takdirde ameliyat sonrası dönemde geçici olmayan nörotrofik epitel erozyonları görülebilir. LKD-1 progresyonu yavaş bir hastalıktır ve görme keskinliğinde azalma, önemli derecede rahatsızlıklar ancak 6. Dekaddan önce ortaya çıkar. İlk dekaddan sonra ise iyileşmeyen ve tekrarlayan epitel defektleri görülmektedir (73).



Resim 6. LKD opasitelerin görünümü(2)

2.2.5 SCHNYDER KORNEAL DİSTROFİ

Schnyder kornea distrofisi (SKD), korneada anormal derecede artan kolesterol ve fosfolipit birikimi ile ilerleyici görme kaybına yol açan nadir bir distrofidir. SKD, yüksek penetranslı ve otozomal dominant olarak kalıtılır ve 1p36.3 kromozomu üzerindeki UBIAD1 genindeki değişikliklerle ilişkilidir(74). SKD'nin kesin patogenezi hala bilinmemektedir. UBIAD1 geninin, hücre içi kolesterol depolaması ve taşınmasının doğrudan ve dolaylı kontrolünde rolü olan preniltransferaz proteinlerini kodladığı gösterilmiştir(75, 76). Bunun lipit metabolizmasında lokalize bir kusura yol açtığı varsayılmaktadır. Etkilenmiş kornealarda kolesterol içeriğinin 10 kat, fosfolipid içeriğinin ise 5 kat arttığı gösterilmiştir(77). İmmünohistokimyasal analiz, düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL) değil, yüksek yoğunluklu lipoproteinin (HDL) apolipoprotein bileşenlerinin birikimini ortaya çıkarmıştır(77). Bu bulgu, korneada HDL'nin anormal bir metabolizmasına işaret etmektedir.

İğne şeklinde kornea kristalleri fazla olan hastalarda SKD tanısı 17 aylık gibi erken bir yaşta konulsa da, kristalleri olmayan bireylerde SKD tanısı koymak genellikle daha zordur ve dördüncü dekada kadar gecikebilir. Kristalin birikim SKD hastalarının yalnızca yaklaşık %50'sinde bulunur (78). Kristal varlığının SKD tanısının ayrılmaz parçası olduğunu düşünmek doğru değildir. Klasik SKD bulguları olan ancak kristal bulunmayan kornealarda biyopsi yapıldığı bildirilmiştir (79). Tanının klinik bulgularla konabilmesi gerekir.

Korneal bulanıklık ilerledikçe hastalar parlama ve fotopik görme kaybından rahatsız olurlar. Skotopik görüş genellikle kornea opasifikasyonunun ilerlemesiyle ilişkili olarak minimal düzeyde azalır. 18 yıllık bir çalışma, ortalama Snellen düzeltilmemiş görme keskinliğinin 40

yaş altı hastalarda 20/25 ile 20/30 arasında, 40 yaş ve üzeri hastalarda ise 20/30 ile 20/40 arasında olduğunu göstermektedir(80).

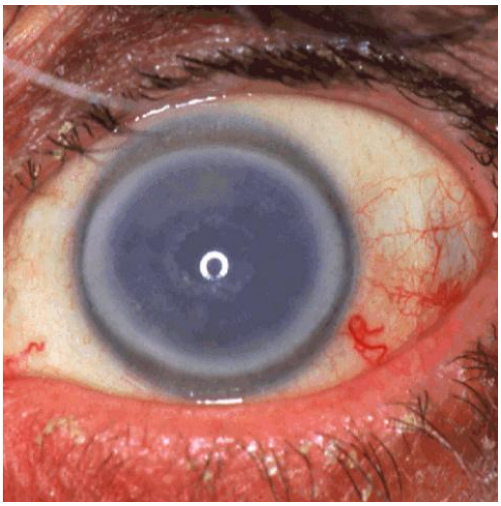
İlerlemiş vakalarda kornea duyusunun ilerleyici kaybının daha derin olduğu da bildirilmiştir. Konfokal mikroskopi, kornea sinirlerinin olmadığını ve büyük hücre dışı kristallerin ve yansıtıcı matrisin biriktiğini göstermiş ve bu da bazal epitelyal ve subepitelyal sinir pleksusunun bozulmasına neden olmuştur(79).

24 yaşın altındaki hastalarda sadece santral panstromal opasite ve/veya subepitelyal kristal birikimi görülür. 23-38 yaş arası hastaların neredeyse tamamında arkus lipoides vardır ve görme keskinliği, gün ışığı koşullarında azalabilir. Bu yaş aralığında kornea hissi de azalmaya başlar. 39 yaş ve üzeri hastalarda, merkezi opasite ile periferik arkus arasındaki alanı dolduran midperiferik, panstromal korneal bulanıklık ortaya çıkar. Çoğu zaman arkus, makroskobik olarak görülecek kadar yoğundur.

Optik koherens tomografi(OKT) incelemesinde kristal birikimlerin subepitelyal konumu bazal epitel tabakasından 80-150 μm derinliğe kadar uzanır(81). Elektron mikroskobu ile bakıldığında bazal epitel ve Bowman tabakasında esterleşmemiş ve esterleşmiş kolesterol parçacıkları bulunmaktadır(82).

En önemli sistemik bulgu hiperkolesterolemidir. Yüksek kolesterol düzeylerinin, hastaların üçte ikisinde mevcut olduğu gösterilmiştir(83, 84). Ancak dislipideminin ciddiyeti, korneada lipid birikiminin miktarı ile doğrudan ilişkili değildir(85). Ayrıca uzun süreli takip çalışmaları sistemik kolesterolün düşürülmesinin kornea hastalığının ilerlemesini engellemediğini belirlemiştir(86). Nadir olmasına rağmen, bacaklar düzleştirildiğinde dizlerin birbirine açı yaptığı ve birbirine değdiği bir durum olan genu valgum varlığının da SKD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(87).

Yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve görme keskinliği çoğunlukla iyi seyreder. Kornea opaklaşması progresyon gösterebilir ve santralde daire şeklinde bir opasite mevcut olabilir. Hastalıktan etkilenenler 70li yaşlardan önce kornea nakli ihtiyacı hissedebilir. Kristal ve lipitlerin oluşturduğu daire şeklindeki opasite bilateral keratoplasti gerektirebilecek kadar görme kaybına sebep olabilir(76).



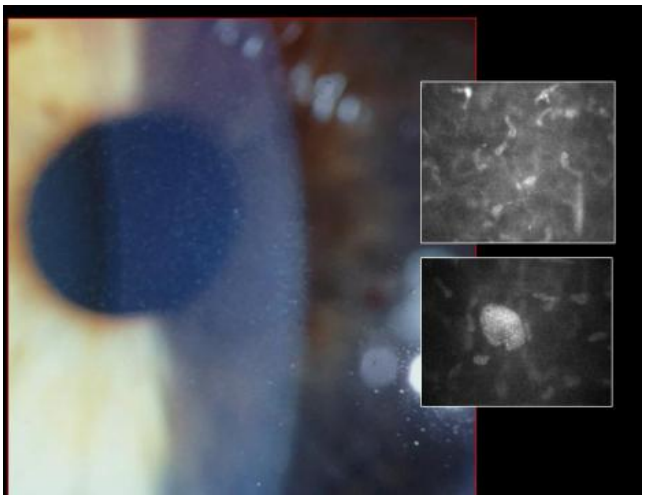
Resim 7. SKD opasitelerin görünümü(1)

2.2.6 FLECK KORNEAL DİSTROFİ

İlk kez 1956'da Francois ve Neetens tarafından tanımlanan Fleck kornea distrofisi (FKD; aynı zamanda Francois-Neetens benekli kornea distrofisi), yaşamın erken dönemlerinde başlayan otozomal dominant bir stromal kornea distrofisidir(88). Yaşam boyunca belirgin bir ilerleme göstermediğinden görme keskinliği yalnızca minimal düzeyde etkilenir ve çoğu durumda tedaviye gerek yoktur. Kornea stroması boyunca, genellikle her iki gözde, düz, gri-beyaz, oval veya yuvarlak, ayrı opasiteler bulunur(89, 90).

PIP5K3'teki mutasyonlardan kaynaklanır (91).

Hiçbir sistemik anormallik bildirilmemiştir. Histopatolojik çalışmalar, bazı keratositlerin nispeten büyük intrasitoplazmik vakuoller içerisinde fibrillogranüler materyal içerdiğini, bazı keratositlerin ise membranöz, pleomorfik intrasitoplazmik inklüzyonlar içerdiğini göstermiştir. Depolanmış birikimler, yağlara ve glikozaminoglikanlara benzerdir(92).



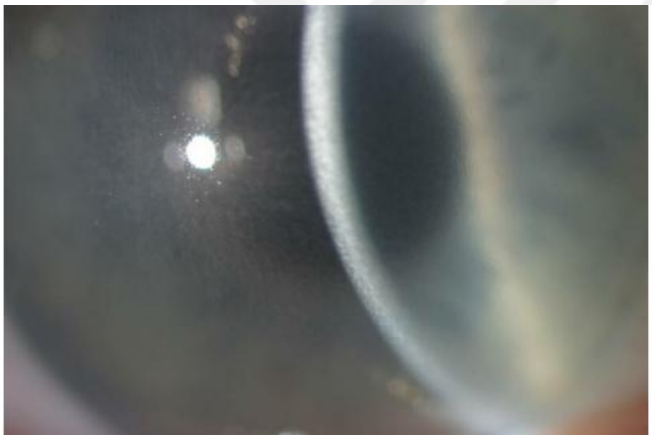
Resim 8. FKD opasitelerin görünümü ve konfokal mikroskobi(1)

2.2.7. KONJENİTAL STROMAL KORNEAL DİSTROFİ

Konjenital stromal korneal distrofi (KSKD), stroma boyunca pul benzeri beyazımsı stromal opasitelerle birlikte yaygın, bilateral kornea bulanıklığının olduğu otozomal dominant seyreden bir distrofidir. Değişiklikler korneanın tüm alanlarında eşit derecede belirgindir. Kornea yüzeyi normaldir ve floresan boyanması veya vaskülarizasyon yoktur. Pakimetri stromal kalınlığın arttığını gösterir.

Dekorini kodlayan 12q21.33 genetik lokusunun mutasyonu sonucu görülür. Korneada dekorin, kolajen fibrilleri arasındaki düzenli mesafenin korunmasında rol oynar ve bu da yine korneanın şeffaflığı için önemlidir.

Stromal lameller düzensiz bir şekilde ayrılmıştır ve amorf materyal içerebilir. Değişiklikler stromanın her seviyesinde görülebilir. Anormal tabakalar arka stromada daha geniştir. Keratositler ve endotel normaldir, ancak Descemet membranının ön bantlı bölgesinin olmadığı rapor edilmiştir (1).



Resim 9. KSKD opasitelerin görünümü(1)

2.2.8. POSTERİOR AMORF KORNEAL DİSTROFİ

Posterior amorf korneal distrofi (PAKD), otomozal dominant kalıtılan nadir bir distrofidir. Keratokan, lumikan, epifikan ve dekorin gibi proteoglikanları kodlayan 12q21.33 lokusundaki genetik değişiklikler sonucu oluşur. Stromanın herhangi bir katmanını içerebilen, ancak en çok posteriorda belirgin olan, yaygın gri-beyaz tabaka benzeri opasiteler olarak ortaya çıkar. Lezyonlar limbusa kadar uzanan sentroperiferal veya periferal olabilir; periferal olanlar daha az belirgin bulgu ve semptomlara sahiptir. Şeffaf stromal kırılmalar sıklıkla mevcuttur(93).

Kornea kalınlığının azalması (380 µm'ye kadar ince) ve korneanın düzleşmesi (41 diyoptriden daha az) ve buna eşlik eden hipermetropi, özellikle sentroperiferal formda karakteristiktir.

Descemet membranı ve endotel, opasiteler nedeniyle girintili çıkıntılı olabilir ve fokal endotel anormallikleri gözlenmiştir.

Belirgin Schwalbe çizgisi, ince iris prosesleri, pupiller kalıntılar, iridokorneal adezyonlar, korektopi, psödopolikori, özellikle sentroperiferal paterni olan hastalarda rapor edilmiştir, ancak glokom ile herhangi bir ilişki yoktur.

Görme keskinliği hafif derecede etkilenir, genellikle 20/40'tan iyidir. İnce bir Descemet membranının önünde kolloidal demir lekelenmesi ile arka stromal lamellerin düzensizliği ve endotel hücrelerinde fokal zayıflama görülür. Anormal yönelimli kolajen lifleri ve arka stromal lamellerin düzensizliğiyle birlikte anormal keratositler vardır. Stromal kolajen liflerine benzeyen bir fibriler tabaka Descemet membranı ile kesişmektedir (93).

2.3 STROMAL DİSTROFİLERDE TEDAVİ

2.3.1 FOTOTERAPÖTİK KERATEKTOMİ

Klinik olarak kullanılan excimer lazerler, "fotoablasyon" adı verilen düşük ısı üreten bir işlemle dokudaki moleküler bağları parçalamak için 193 nm dalga boyunda ultraviyole ışık kullanır (94).

Kornea patolojisinin düzeltilmesi için excimer lazerin nasıl kullanılacağını anlamak, excimer lazerin nasıl çalıştığına ve korneanın lazer hasarına nasıl tepki verdiğine dair en azından temel bir anlayışı gerektirir. Excimer lazer terimi ilk olarak 1960 yılında Stevens ve Hutton tarafından ortaya atılmıştır. Excimer kelimesi, argon (Ar) florür (F) enerjili molekülü tanımlayan ‘uyarılmış dimer’ kelimesinin kısaltılmış halidir. Argon ve florür molekülleri uyarılmış durumdayken birleşerek çok kararsız bir ArF gazı oluştururlar. Bu molekül bozunduğunda diğer ArF molekülleriyle zincirleme bir reaksiyon oluşturarak 193 nm dalga boyunda fotonlar yayar. Bu zincirleme reaksiyon, biri tamamen yansıtıcı, diğeri kısmen yansıtıcı olan iki ayna arasında meydana gelir ve zincirleme reaksiyonun devam etmesini sağlar. Bozunmadan yayılan kısa enerji patlaması, çok kısa süreli ultraviyole (UV) maruziyetine ve minimum termal hasara olanak tanır. Verilen enerji, karbon-karbon ve protein bağlarını korumak için gerekenden daha fazladır. Böylece kornea lazer enerjisini emdiğinde bu bağlar kırılır. Bu işleme fotoablasyon denir. Ortalama olarak, bir excimer lazer ışığı darbesi 0,25 μm kornea dokusunu ortadan kaldırmaktadır (95).

Ar-F excimer lazer ile kornea dokusunun son derece kontrollü bir şekilde çıkarılması, kornea refraktif cerrahisinde ve ayrıca ön kornea patolojisinin giderilmesinde kullanılmaktadır(96). 1995 yılında excimer lazer fototerapötik keratektomi (PTK), görme fonksiyonunu etkileyen,

görme keskinliği azalması veya ağrıyı da içeren korneal patolojilerin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı(97). FDA onayı ayrıca kornea patolojisinin ön üçte birlik bölgede olması gerektiğini belirtti.

PTK'nın amaçları, kornea yüzeyi düzensizliklerini iyileştirmek, birikintilerin yoğunluğunu ortadan kaldırmak veya azaltmak(98) ve yüzeysel kornea lezyonlarında tekrarlayan kornea erozyonları gibi semptomları hafifletmektir (99). FDA kılavuzlarında patolojinin kornea stromasının ön üçte birlik kısmında olması gerektiğini belirtmesine rağmen, PTK aslında kornea stromasının ön %10-20'lik kısmındaki patoloji için en uygunudur. Aslında patoloji korneanın derinliklerine uzanıyorsa hasta, PTK yerine lameller keratoplasti veya penetran keratoplasti için daha uygun olabilir. Her şey göz önünde bulundurulduğunda, PTK adayı olan koşullar dört ana kategoriye ayrılabilir: ön kornea skarları, epitel ve Bowman zarı distrofileri, ön korneal stromal distrofiler ve eleve kornea lezyonları.

Lattice distrofisindeki amiloid depozitler ön korneada olma eğilimindedir. Distrofinin korneadaki yüzeysel yerleşimi nedeniyle bu hastalar tekrarlayan erozyonlarla karşı karşıya kalırlar (100). Distrofi ilerledikçe merkezi kornea opaklaşmaya başlar ve sıklıkla kornea nakli gerektirir ancak nakil sonrası nüks görülebilir. Distrofinin yüzeysel doğası, keratoplastiden önce ve sonra PTK ile tedaviye uygundur. Das ve ark.(101) Chiambaretta ve ark.(102) tarafından yapılan yayınlarda, 3 yıllık takip süresiyle lattice distrofisi için PTK sonrası görmede iyileşme bildirilmiştir. Chiambaretta ayrıca 30 ayda PTK'dan sonra tekrarlayan epitelyal erozyonda azalma olduğunu kaydetmiştir. Son takiplerde %17'lik bir nüks Das tarafından not edilmiştir. PTK, kornea naklinin geciktirilmesinde veya önlenmesinde faydalıdır ve tekrarlanan nakilleri geciktirmek veya önlemek amacıyla yüzeysel nüksü ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Tipik olarak lattice distrofisindeki epitel pürüzsüzdür ve transepitelyal PTK mümkündür, bu da postoperatif düzensiz astigmatizmi en aza indirir (95, 103).

Granüler distrofide tipik olarak kornea, merkezi ve parasantral korneada ekmek kırıntısı benzeri opasiteler mevcutken limbus periferi korunmuştur. Opasiteler, derin opasiteler mevcut olabilmesine rağmen, merkezi olarak stromada daha anterior olma eğilimindedir. Granüler distrofi semptomları tipik olarak üçüncü ila beşinci dekadlara kadar başlamaz(104). Semptomlar, tekrarlayan korneal erozyonlar veya kornea birikintilerinin yoğunluğuna bağlı olarak görme keskinliğinde azalma olabilir. Birçok çalışma, tekrarlayan erozyon sendromunun azaltılması ve görsel restorasyon için PTK ile başarı göstermiştir (105, 106).

Maküler distrofili hastalarda limbustan limbusa korneal bulanıklık ve korneal stromada incelme görülme eğilimindedir. Distrofi ilerledikçe, hastalarda yüzeysel flake benzeri korneal opasiteler gelişir. Makula distrofisinin tedavisinde PTK'nın etkinliği Hafner tarafından yapılan yeni bir çalışmada özellikle ele alınmıştır (107). Bu çalışmada, hastalarda düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliğinde iyileşme kaydedilmiştir; ancak ortalama 4,5 yıllık takip süresinde hastaların %90'ında korneal distrofi nüks etmiştir. Çalışmadaki hastaların %50'sinden fazlası tam kalınlıkta penetran keratoplastiye geçmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, PTK'nın maküler distrofi için yararlı olabileceğini düşündürmektedir, ancak penetran keratoplasti daha iyi bir seçenek olabilir.

2.3.2 PENETRAN KERATOPLASTİ

İlk başarılı kornea nakli 1905 yılında Zirm tarafından gerçekleştirilmiştir(108). 1950'lerin ortalarına gelindiğinde, topikal steroidlerin kullanıma girmesi ve cerrahi gelişmeler, yakın zamana kadar korneal transplantasyon cerrahisinin temel dayanağı haline gelen penetran keratoplastinin modern çağıyla sonuçlanmıştır. Keratoplasti çeşitli amaçlar için yapılabilir ve terapötik, tektonik ve optik, kozmetik olarak sınıflandırılır.

1-Optik: Keratoplasti amacı görme keskinliğinde artış sağlamaktır. Büllöz keratopati, korneal distrofi, keratokonus, korneal dejenerasyon, keratit ve korneal skar endikasyonlar içindedir (109).

2-Tektonik: Görme keskinliğinde artıştan ziyade globun anatomik bütünlüğünü sağlamak amacıyla yapılır. Desmatosel ve stromal incelme gibi endikasyonlar mevcuttur.

3-Terapötik: Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanır. Primer amaç inflame veya enfekte korneanın çıkarılmasıdır. En sık endikasyonları mantar ve akantomoeba keratitidir (110).

4-Kozmetik: Görme potansiyeli olmayan hastalarda gözün normal görünmesi için yapılmaktadır.

Keratokonus hidropsu, korneal skarlar, korneayı tam kat tutan ve doku kaybına sebep olan korneal yaralanmalarda PKP avantajlı bir cerrahidir. Ancak ‘open sky’ cerrahiye bağlı vitreus kaybı, ekspulsif koroidal hemoraji görülebilir. Ayrıca trepanizasyona bağlı iris ve lens hasarı oluşabilir. Grefon reddi, yara yeri ve sütur komplikasyonları, endoftalmi, hastalığın nüksü, glokom gibi ciddi komplikasyonları mevcuttur(111).

Literatürde keratoplastinin 10 yıllık sonuçlarını yansıtan çalışmalarda greft şeffaflığının %78'lerde olduğu görülmüştür ve cerrahiden 5 yıl sonrasında endotel hücre sayısında yıllık %4.2 kayıp olduğu görülmüştür(112).

Stromal distrofisi olan hastalarda görme keskinliğinde artış amaçlanarak penetran keratoplasti yapılabilmektedir(113). Maküler korneal distrofide mutasyona uğramış alıcı yataktaki hücrelere bağlı mukopolisakkarit oluşumu grefonda nüks oluşumuna sebebiyet verebilir(114).

Keratoplasti sonrası distrofilerin nüks etmesine dair yapılan çalışmada; bulguların cerrahi öncesi hastalıkla aynı olmadığı, opasitelerin daha sıklıkla subepitelyal olduğu ve stromanın ön yüzünde bulanıklık görüldüğü bildirilmiştir(115).

2.3.2 DERİN ANTERİOR LAMELLAR KERATOPLASTİ

DALK, stromayı Descemet membranı ve endotelden ayırarak yapılan bir keratoplasti yöntemidir. Descemet membranı ve endotel korunduğu için PKP'da görülen grefon reddi, korneal opasite riskleri azalmaktadır. Ancak DALK, PKP ile karşılaştırıldığın daha zor ve zaman alan bir cerrahidir.

1905'te mütevazı bir başlangıçla başlayan PKP tekniği ve sonuçları, yara iyileşmesi, immünoloji, steroidlerin ortaya çıkışı, sütur materyalleri, mikroskoplar, mikro-enstrümantasyon ve göz bankacılığı tekniklerini anlamamızdaki gelişmelere paralel olarak gelişti(116). İlerlemeye rağmen, bazı temel sorunlar devam etmekte ve kabul edilebilir çözümlere meydan okumaktadır. İmmün aracılı red önemli bir sorundur ve greftlerin %34-%68'i kaybedilmektedir. (117, 118). Kornea mikroanatomisi ve mikrocerrahisinin anlaşılmasındaki son gelişmeler, hem stromal hem de endotelyal patoloji için lamellar cerrahiyi önemli bir başarıyla yeniden ele almamızı ve aynı zamanda PKP ile ilgili ana sorunların çoğunu ele almamızı sağladı. Prensipler ve kavramlar anlaşıldıktan sonra, tekniklerde ve enstrümantasyonda bir artış meydana gelmiştir, öyle ki lamellar nakiller çeşitli endikasyonlar için tercih edilen seçenek haline gelmiştir. Bunlar arasında keratokonus, stromal distrofiler ve oküler yüzey hastalıkları sayılabilir. Alıcının sağlıklı endoteli ve Descemet membranı korunduğunda ve sadece stroma değiştirildiğinde, endotel reddine bağlı başarısızlık riski önlenir.

Anton Elschnig, 1914 yılında ilk anterior lamellar keratoplastiyi (ALK), interstisyel keratiti olan bir hastada tamamladı. 1965 yılında Brown, tam kalınlıkta greft uygularken tesadüfen

derin bir lamellar diseksiyon yaptıktan sonra sadece DM bırakmanın mümkün olduğunu keşfetti (119). Archila, derin bir stromal düzleme ulaşmak için stromaya hava enjekte eden ilk kişiydi (120). Sugita ve Kondo, DM'yi ortaya çıkarmak için hidrodelaminasyonu denedi (121). Tsubota daha sonra "divide and conquer" tekniği olarak da adlandırılan katman katman manuel diseksiyonu denedi(122). Melles, kapalı bir şekilde intrastromal diseksiyon için bir teknik geliştirmiştir(28). Manche tarafından viskoelastik bir baloncuk denenmiştir(123). Büyük buluş 2002 yılında Anwar tarafından "big bubble "ın icat edilmesiyle gerçekleşmiştir(124). Bu sayede pürüzsüz bir arayüz elde edilerek hastalarda daha iyi görsel sonuçlar elde edilmiştir.

Cerrahi teknik Dua tabakası veya DM düzleminde ve anterior stromada bir yarık oluşturmayı amaçlar. Bu düzleme başarılı bir şekilde erişildiğinde, donör dokunun ve konak yatağına hassas bir şekilde yerleştirilmesiyle konak ve alıcı yatakları çok düzgün olur. Arayüzün düzenliliği görsel sonucu belirler. Anwar'ın "big bubble (BB) tekniği" ile bu zor ama önemli adım giderek daha mümkün hale gelmiştir.

Tanımlanan bu teknikte korneanın %60-%80 derinliğinde trepanizasyon işlemi yapılmaktadır. Ucu eğimli 30 G' lik bir iğne trepanizasyon kenarından stroma içinde yaklasık 3 mm ilerletilir. Ardından stroma içine hava verilir. DM önünde big-bubble olarak tanımlanan bir hava kabarcığı oluşur ve DM kubbe şeklinde ayrılır. Bu da mikroskopta halka şeklinde görülebilir. Bu işlem birkaç kez tekrarlanabilir. Big bubble olusturulduktan sonra kresent bıçak yardımı ile ön stroma uzaklastırılır. Ardından DM'yi öne doğru iten basıncı azatmak için ön kamaradan parasentez yapılır. Big-bubble'ın üzerinde kalan stroma 45° bıçak yardımı ile eksize edilir. Üstte kalan stromal doku makas yardımı ile eksize edilerek saydam DM'na ulasılır. Bu tekniğin esas avantajı PKP'deki gibi iyi vizüel sonuçlardır. Fakat cerrahın yöntemi öğrenme eğrisi zorludur. DM perforasyonu cerrahinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilir. Bu durumda PKP'ye dönmek gerekir(125).

Dua ve arkadaşları 3 tip big bubble oluşumu tanımlamışlardır: tip 1;iyi sınırlı, çapı 8,5 mm'den fazla olan santral kubbe şeklinde elevasyon; tip 2; ince duvarlı, çapı maksimum 10,5 mm olan, periferden başlayıp merkeze yayılan büyük bir big bubble oluşumu olup tip3 ise mikst tiptir. Yazarlar tip 2 bubble oluşumunu DM ayrılmasına bağlamışlardır. Buna karşılık tip 1 bubble oluşumunu pre-descemet Dua tabakası ayrılması olduğunu öne sürmüşlerdir (25).

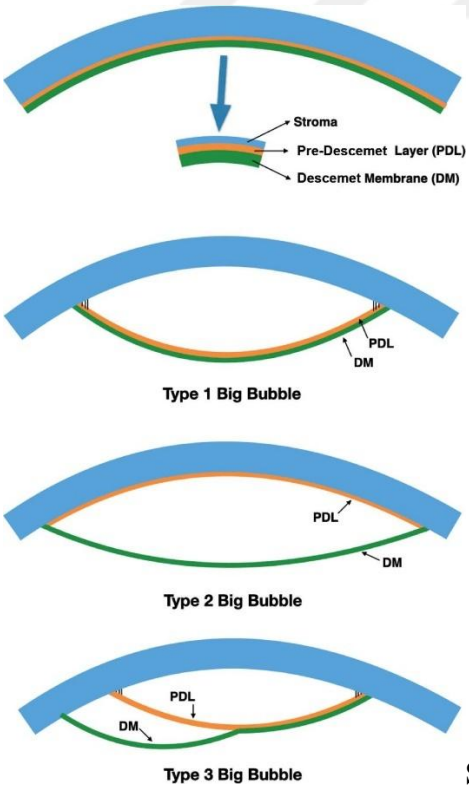
Pnömodiseksiyon her zaman BB sağlamaz, bu durumda pre-descemet tabakası düzlemine ulaşılana kadar anterior stromanın katman katman diseksiyonu gerekir. Bu her zaman geride daha fazla stroma bıraksa da görme keskinliği genellikle iyidir(126).

PKP ile karşılaştırıldığında DALK'ın refraktif sonuçlarında önemli bir fark kaydedilmemiştir. Teorik olarak, DALK'ta süturlar daha erken alınabilir, böylece enfeksiyon, irritasyon ve astigmatizm gibi süturla ilgili diğer komplikasyonların riski azalır. Çoğu cerrah, DM'yi perfore etmekten kaçınmak amacıyla dikiş atarken yüzeysel geçişler yapma eğilimindedir. Bu nedenle, sütur gevşemesi ve oküler yüzey enflamasyonu yaygındır.

İşlem sırasında intraoperatif bir perforasyon varsa, endotel hücre sayısında %25 azalmaya yol açar(127). DALK ayrıca gözün PKP sonrasına göre daha güvenli olmasını sağlar. Bu, DALK'ın Tip-1 kabarcık ile tamamlandığı gözler için geçerlidir, çünkü Dua'nın patlama basıncı yaklaşık 500 mmHg olan bir tabaka olması ve bu tabakanın korunması önemlidir(128).

Komplikasyonları arasında DM'de perforasyon, çift ön kamara, sütur komplikasyonları sayılabilir.

Prosedürün zorlu öğrenme eğrisi nedeniyle, intraoperatif bir perforasyondan sonra PKP'ya geçme kararı, hasta için risk-yarar oranı tartıldıktan sonra verilmelidir. Keratokonus ve stromal distrofiler gibi PKP'nın tekrar tekrar iyi sonuçlar verdiği durumlarda, dönüştürme kabul edilebilir. Bununla birlikte, vaskülarize korneaları olan ve oküler yüzey hastalığı olan ve ret olasılığı yüksek olan hastalarda, DALK endotelyal red olasılığını önemli ölçüde azaltır.



Şekil 4. 'Big Bubble' tipleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2015-2023 yılları arasında başvurmuş, korneal stromal distrofi sebebiyle PKP veya DALK yöntemlerinden biriyle opere olmuş 28 hastanın 38 gözü retrospektif olarak tarandı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Onay numarası: 23/622)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Korneal stromal distrofiye bağlı PKP veya DALK cerrahisi geçirmiş hastalar
2. Korneal stromal distrofiye bağlı görme keskinliğinde azalma
3. Epitel erozyonu sebebiyle semptomları olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. DALK veya PKP dışında oküler cerrahi geçmişi olan hastalar (PTK ve katarakt cerrahisi hariç)
2. Diyabet gibi sistemik ve yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olabilecek hastalığı olanlar
3. Gebe veya emzirme döneminde olan hastalar
4. Retinal veya üveitik patoloji olan hastalar
5. Herpes zoster, Herpes simpleks gibi oküler tutulumu olanlar
6. Arşivine ve dosyalarına ulaşılamayan hastalar
7. Takip süresi 1 yıldan kısa olan hastalar

Tüm hastaların medikal dosyalarında yer alan ameliyat öncesi ve sonrasındaki; biyomikroskobik muayene, refraksiyon kusuru, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), retina muayenesi incelendi ve korneal topografileri tarandı. Snellen eşeli ile elde edilen görme keskinliği, minumum rezolüsyon açısının logaritmasına(logMAR) dönüştürüldü. Keratometrik değerler için scheimpflug tabanlı topografi cihazı (Sirius, Almanya) ile çekilen topografiler incelendi.

3.1. YÖNTEM

3.1.1. CERRAHİ TEKNİK

3.1.1.1 PENETRAN KERATOPLASTİ

Hastalar genel anestezi altında yada lokal anestezi (subtenon aralığa lidokain enjeksiyonu) ve sedasyon ile opere edildi.

Hasta ameliyat masasına yatırıldıktan sonra göz kapakları ve çevresi %10'luk betadin solüsyonu ile silindi, opere edilecek alan steril drape ile örtüldü ve blefarosta ile kapaklar açıldı.

Afak, vitrektomi geçirmiş veya skleral rijiditesi düşük, yüksek miyop olan hastalara Fleiringa halkası skleraya süture edildi.

Korneanın yatay ve dikey çapları ölçüldükten sonra orta noktası işaretlendi. Alıcı kornea trepan yardımıyla tam kat kesilirken, donör kornea trepanize edilen dokunun 0.25-0.50 mm fazlası olacak şekilde punch yardımıyla kesildi.

Donör kornea dokusu, alıcı yatağa 10.0 naylon sütur ile 4 kardinal sütur ile fikse edildikten sonra tek tek süture edildi. Sızdırmazlık kontrolü yapılması sonrası subkonjonktival Deksametazon enjeksiyonu sonrası cerrahi sonlandırıldı.

3.1.1.2 DERİN ANTERİOR LAMELLAR KERATOPLASTİ

Hastalar genel anestezi altında opere edilmiştir. Hasta ameliyat masasına yatırıldıktan sonra göz kapakları ve çevresi %10'luk betadin solüsyonu ile silindi, opere edilecek alan steril drape ile örtüldü ve blefarosta ile kapaklar açıldı.

Bütün gözlerde daha önce Anwar tarafından tanımlanmış 'Big-Bubble' yöntemi kullanıldı. Korneanın yatay ve dikey çapları ölçüldükten sonra orta noktası işaretlendi. Total kornea kalınlığının %60-70'i olacak şekilde kısmi bir trepanizasyon yapıldı. Trepan boyutundan 0,25-0.50 mm fazla bir punch yardımıyla donör doku kesildi. Daha sonra bir miktar manuel diseksiyon ile stroma ayrıştırıldı. Yaklaşık 30-40° gibi bir eğim ile 27 veya 30 Gaugeluk bir iğne trepanizasyon olduğundan Descemete paralel şekilde parasantral kornea stromasına ilerletildi. Daha sonra iğne yardımıyla hava verilip stroma ve DM arasında big bubble oluşturmak amaçlandı. Artan ön kamara basıncı microvitreoretinal (MVR) bıçak yardımıyla parasentez yapılarak azaltıldı ve ön kamaraya hava enjekte edildi. Havanın periferde toplanması Tip1 Bubble oluştuğunu düşündürdü. Kalan posterior stroma dokusu perfore edilip içerisine viskoelastik madde enjekte edildi. Bu açıklıktan künt bir makas yardımıyla stroma dokusu eksize edildi.

Hastanemizde bulunan kornea bankasından elde edilen, +4 derece sıcaklıkta solüsyonda (Optisol GS) saklanan donör kornealar, trepanize edilen dokudan 0.25-0.50 mm daha geniş olacak şekilde punch ile kesildi. Endotel soyma işlemi sırasında %0.06 tripan mavisi ile boyanarak endotel soyuldu. Endoteli ayrılmış donör kornea dokusu alıcı korneal yatağa 10.0

naylon sütur ile tek tek süture edildi. Sızdırmazlık kontrolü yapılması sonrası subkonjonktival Deksametazon enjeksiyonu sonrası cerrahi sonlandırıldı.

Postoperatif dönemde günde 5 kez topikal antibiyotik (moksifloksasin) ve günde 4 kez Prednizolon asetat başlandı. Üç ay kadar iki grupta da Prednizolon asetat günde 4 kez kullanıldı. DALK grubunda 6.ayda steroid tedavisi azaltılarak kesilirken PKP grubunda 1.yıl kadar steroid tedavisi uzatıldı. Hastaların 1. Gün 1. Hafta 1. Ay 3. Ay 6. Ay ve 1. Yıl kontrollerinde tam oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır ve 12. Ayda topografi çekildi. Ameliyat sonrası dönemde gevşeyen süturlar alındı. Kalan süturlar DALK grubunda ortalama 6. Ayda alınırken PKP grubunda ortalama 10. Ay ile 1.yıl arasında süturlar alındı.

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Ayrıca Kaplan-Meier sağkalım analizi için Windows SPSS 20.0 paket programı içerisindeki Log-rank analiz yöntemi kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Friedman Testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Başarısızlık varlığı için tanı grupları arasında Kaplan Meier testi ve grup içi cerrahi yönetimin karşılaştırılmasında Log Rank testi kullanımıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 hastanın 38 gözü dahil edilmiştir. Maküler korneal distrofili 19 gözün 13'ü PKP yöntemi ile, 6'sı DALK ile opere edilmiştir. Granüler korneal distrofili 16 gözün 10'u PKP ile, 6'sı DALK yöntemi ile opere edilmiştir. Lattice korneal distrofili 3 gözün 2'si PKP ile 1'i DALK ile opere edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 45,86±14,34 yıldır. 38 hastanın 19'u erkek 19'u kadındır. Maküler, Granüler ve Lattice gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,604). Maküler, Granüler ve Lattice gruplarının Cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,037). Lattice grubundaki tüm hastalar erkektir. Tüm grupların cerrahi yöntem seçimi konusunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,934).

Demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik veriler

		Maküler			**Granüler**			**Lattice**	
		PKP n:13	**DALK n:6**	**p**	**PKP n:10**	**DALK n:6**	**p**	**PKP n:2**	**DALK n:1**
Yaş (yıl)	**Ort±SS**	46,62±13,3	42,5±12,77	0,534*	43,7±17,86	47,17±15,87	0,702*	51	60
Cinsiyet	**Erkek**	4 30,76%	2 33,33%		6 60%	4 66,67%		2 %100	1 %100
	Kadın	9 69,23%	4 66,67%	0,911+	4 40%	2 33,33%	0,790+	0	0

***Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki Kare testi Ort: Ortalama SS: Standart sapma**

Maküler, Granüler ve Lattice gruplarının K2 Preop ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). Maküler grubunun K2 Preop ortalamaları Granüler grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,003), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Maküler grubunun K2 Postop 12.Ay ortalamaları Preop ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,026).

Maküler, Granüler ve Lattice gruplarının Kort. Preop ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,023). Maküler Grubunun Kort. Preop ortalamaları Granüler grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,038), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tanıya göre keratometrik değerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tanıya göre keratometrik değerler

			Maküler n:19	Granüler n:16	Lattice n:3	p
K1 (D)	**Preop**	**Ort±SS**	42,87±1,37	43,25±1,51	43,87±2,48	0,514*
	Postop 12.Ay	**Ort±SS**	42,57±1,55	40,64±6,6	43,42±2,13	0,375*
	p‡		0,478	0,124	0,826	
K2 (D)	**Preop**	**Ort±SS**	44,92±1,13	47,4±2,45	47,8±4,18	**0,002***
	Postop 12.Ay	**Ort±SS**	45,78±1,46	44,44±6,7	47,22±1,33	0,520*
	p‡		**0,026**	0,066	0,842	
K Ort.	**Preop**	**Ort±SS**	43,88±1,18	45,22±1,54	45,73±3,26	**0,023***
(D)	**Postop 12.Ay**	**Ort±SS**	44,14±1,32	42,47±6,61	45,2±1,77	0,437*
	p‡		0,470	0,089	0,828	

***Tek Yönlü Varyans Analizi ‡Eşlendirilmiş t testi Ort:Ortalama SS: Standart sapma K1: Korneal ön yüz düz meridyen eğrilik gücü K2: Korneal ön yüz dik meridyen eğrilik gücü Kort: Korneal ön yüz ortalama eğrilik gücü D: Diyoptri**

Maküler grubunun görme keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,001). Görme keskinliği Preop ortalamaları 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001, p=0,007), Görme keskinliği 1.Hafta ortalamaları 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,022, p=0,045), Görme keskinliği 3.Ay ortalamaları 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,045), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Granüler grubunun görme keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Görme keskinliği Preop ortalamaları 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,001, p=0,003), Görme keskinliği 1.Hafta ortalamaları 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,001, p=0,039), Görme keskinliği 1.Ay ortalamaları 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,005, p=0,015), Görme keskinliği 3.Ay ortalamaları 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,022,

p=0,033), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Lattice grubunun Görme Keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,191). Tanıya göre EİDGK değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Tanıya göre EİDGK değerleri

			Maküler n:19	Granüler n:16	Lattice n:3	p
GK		**Ort±SS**	1,58±0,85	1,26±0,37	1,3±0	
	Preop	**Median (IQR)**	1,3 (1-2,1)	1,3 (1-1,3)	1,3 (1-1,3)	0,670†
		Ort±SS	1,01±0,47	1,15±0,33	0,67±0,14	
	1.Hafta	**Median (IQR)**	1 (0,7-1,3)	1,15 (1-1,3)	0,70 (0,52-0,8)	0,071†
		Ort±SS	0,86±0,46	1,11±0,69	1,01±0,3	
	1.Ay	**Median (IQR)**	0,70 (0,52-1,3)	0,90 (0,7-1,46)	1 (0,7-1,3)	0,413†
		Ort±SS	0,88±0,67	0,92±0,72	0,97±0,58	
	3.Ay	**Median (IQR)**	0,70 (0,4-1)	1 (0,4-1,3)	1,3 (0,3-1,3)	0,866†
		Ort±SS	0,82±0,65	0,61±0,45	0,64±0,58	
	6.Ay	**Median (IQR)**	0,70 (0,52-1)	0,46 (0,22-1)	0,40 (0,22-1,3)	0,483†
		Ort±SS	0,73±0,64	0,52±0,41	0,72±0,49	
	1.Yıl	**Median (IQR)**	0,52 (0,52-0,8)	0,35 (0,22-0,66)	1 (0,15-1)	0,138†
	p‡		**0,001**	**0,0001**	0,191	

†Kruskal Wallis testi ‡Friedman Testi GK: Görme Keskinliği Ort: Ortalama SS: Standart sapma IQR: Çeyrekler arası aralık

Maküler ve Granüler distrofinin trepan ve punch boyutları, ortalama takip süresi, 1.yıl sferik ekivalan, 1.yıl otorefraktometrik değerler ve 1.yıl korneal astigmatizma Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Tanı ve cerrahi yönteme göre grefon boyutları, takip süresi ve refraktif değerler

		Maküler			Granüler		
		PKP n:13	**DALK n:6**	**p**	**PKP n:10**	**DALK n:6**	**p**
Trepan (mm)	**Ort±SS**	7,52±0,19	7,63±0,21	0,289‡	7,45±0,11	7,67±0,38	0,103‡
Punch (mm)	**Ort±SS**	7,77±0,12	7,88±0,21	0,197‡	7,7±0,11	7,96±0,33	0,056‡
Takip Süresi (ay)	**Ort±SS**	42,38±27,59	45,5±29,9		41,7±29,6	40,5±20,45	
	Median (IQR)	38 (19-61,5)	32,5 (23,5-82)	0,701!!	39,5 (14,75-61,75)	43 (22,25-51,5)	0,957!!
Sferik Ekivalan (D)	**Ort±SS**	1,3±3,47	-0,6±1,87		-0,23±3,09	1,21±1,75	
	Median (IQR)	4,25 (-1,69-3,94)	2,5 (-1,63-0,5)	0,254!!	3,25 (-0,56-1,69)	3,13 (-0,22-3,09)	0,663!!
Sferik değer (D)	**Ort±SS**	3,42±3,55	1,92±1,72		2,68±3,23	3,63±2,75	
	Median (IQR)	-4,5 (0,63-5,5)	-5,38 (0,63-3,25)	0,311!!	-5,13 (1,38-4,94)	-3,75 (1,63-5,5)	0,957!!
Korneal Astigmat (D)	**Ort±SS**	-3,01±1,38	-3,64±1,52	0,539!!	-3,54±2,01	-4,21±0,72	0,159!!
Silindirik değer (D)	**Ort±SS**	-4,25±2,04	-5,04±1,41		-5,8±2,27	-4,83±2,85	
	Median (IQR)	1,88 (-5,88--2,88)	0,06 (-6,13--3,88)	0,404!!	0,38 (-7,94--4,25)	0,63 (-7,63--2,75)	0,301!!

‡Bağımsız t testi !!Mann Whitney U testi IQR: Çeyrekler arası aralık Ort: Ortalama SS: Standart sapma D: Diyoptri mm:Milimetre

Maküler distrofide operasyonlar öncesi PTK uygulanan hastaları incelediğimizde PKP grubunda 2 göz (%15,38), DALK grubunda 1 göze (%16,67) uygulandığı görülmüştür (p=0,943). Granüler distrofi grubunda ise PTK; PKP grubunda 2 göz (%22,22), DALK grubunda 2 göze (%33,33) uygulanmıştır (p=0,634). LKD-PKP grubunda 1 göz (%33,33); LKD-DALK grubunda 1 göze (%33,33) uygulanmıştır (p=0,386).

Tanı ve cerrahi yönteme göre keratometrik değerler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Tanı ve cerrahi yönteme göre keratometrik değerler

			Maküler			Granüler		
			PKP n:13	**DALK n:6**	**p**	**PKP n:10**	**DALK n:6**	**p**
K1(D)	**Preop**	**Ort±SS**	43±1,48	42,61±1,15	0,579‡	43,6±1,03	42,67±2,08	0,246‡
	Postop 12.Ay	**Ort±SS**	42,71±1,34	42,27±2,04	0,578‡	40,07±8,38	41,6±1,57	0,669‡
	p‡		0,607	0,639		0,189	0,374	
K2(D)	**Preop**	**Ort±SS**	44,92±1,08	44,94±1,34	0,973	47,09±1,66	47,91±3,54	0,537‡
	Postop 12.Ay	**Ort±SS**	45,72±1,44	45,91±1,62	0,807‡	43,61±8,41	45,81±1,94	0,544‡
	p‡		0,085	0,212		0,172	0,101	
K Ort.(D)	**Preop**	**Ort±SS**	43,93±1,23	43,78±1,18	0,800‡	45,26±1,25	45,14±2,07	0,881‡
	Postop 12.Ay	**Ort±SS**	44,17±1,21	44,09±1,64	0,905‡	41,76±8,35	43,65±1,67	0,596‡
	p‡		0,603	0,640		0,177	0,122	

‡Bağımsız t testi ‡Eşlendirilmiş t testi K1:Korneal ön yüz düz meridyen eğrilik gücü K2:Korneal ön yüz dik meridyen eğrilik gücü Kort: Korneal ön yüz ortalama eğrilik gücü D:Diyoptri Ort:Ortalama SS: Standart sapma

Maküler grubunda PKP grubunun Görme Keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,001).

Maküler grubunda DALK grubunun Görme Keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,042).

Granüler grubunda PKP grubunun Görme Keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Görme keskinliği Preop ortalamaları 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,008, p=0,043).

Granüler grubunda DALK grubunun Görme Keskinliği Preop, 1.Hafta, 1.Ay, 3.Ay, 6.Ay ve 1.Yıl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,044). Her iki distrofide de DALK ve PKP yöntemleri arasında görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tanı ve cerrahi yönteme göre EİDGK değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tanı ve cerrahi yönteme göre EİDGK değerleri

			Maküler			Granüler		
			PKP n:13	DALK n:6	p	PKP n:10	DALK n:6	p
	Preop	**Ort±SS**	1,56±0,9	1,63±0,82	0,681!!	1,29±0,32	1,2±0,47	0,365!!
	1.Hafta	**Ort±SS**	0,88±0,42	1,28±0,47	0,130!!	1,12±0,32	1,19±0,38	0,433!!
	1.Ay	**Ort±SS**	0,79±0,39	1,02±0,59	0,307!!	0,85±0,37	1,54±0,9	0,056!!
	3.Ay	**Ort±SS**	0,77±0,45	1,12±1,01	0,477!!	0,68±0,38	1,42±1,01	0,071!!
	6.Ay	**Ort±SS**	0,67±0,34	1,14±1,03	0,349!!	0,54±0,32	0,72±0,63	0,785!!
	1.Yıl	**Ort±SS**	0,6±0,31	1,02±1,04	0,471!!	0,4±0,36	0,72±0,46	0,088!!
GK	**p‡**		**0,0001**	**0,042**		**0,0001**	**0,044**	

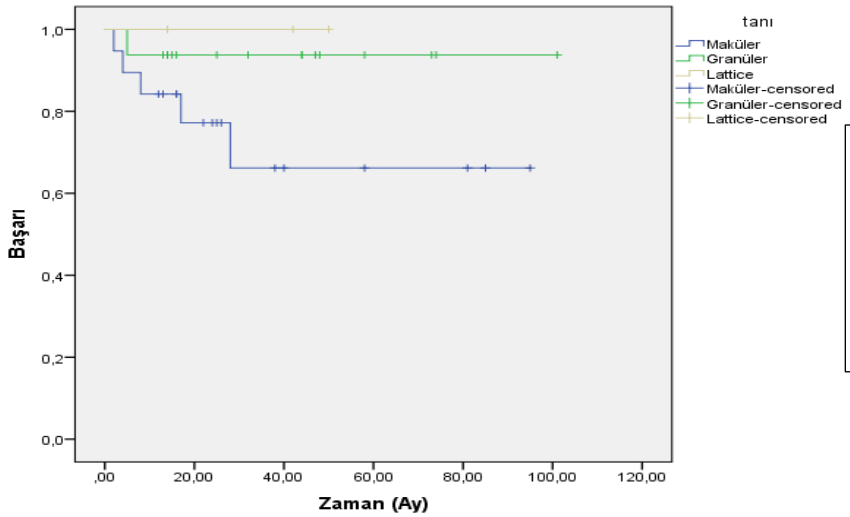
!!Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi Ort: Ortalama SS: Standart sapma GK: Görme keskinliği

Grafik 1'de tanılar arasındaki sağkalım gösterilmiştir. Kaplan-Meier Log rank analizine göre sağkalım; MKD %73,7, GKD %93,8, LKD %100 olarak tespit edilmiştir. Tanılar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Gruplar arası anlamlılık; Maküler-Granüler (p=0,120); Granüler-Lattice (p=0,665); Maküler-Lattice (p=0,329) olarak tespit edilmiştir.

Grafik 2'de MKD grubunda PKP ve DALK arasındaki sağkalım gösterilmiştir. Maküler distrofide 1. Yıl sağkalıma bakıldığında PKP yönteminde %84,6 iken DALK grubunda %83,33 izlenmiştir (p=0,717).

Grafik 3'te GKD grubunda PKP ve DALK arasındaki sağkalımın karşılaştırılması gösterilmiştir. Granüler distrofide 1. Yıl sağkalıma bakıldığında PKP yapılan hastalarda %100 iken, DALK yapılan hastalarda %83,33 tür (p=0,197)

Grafik 1. Tanıya göre sağkalım grafiği

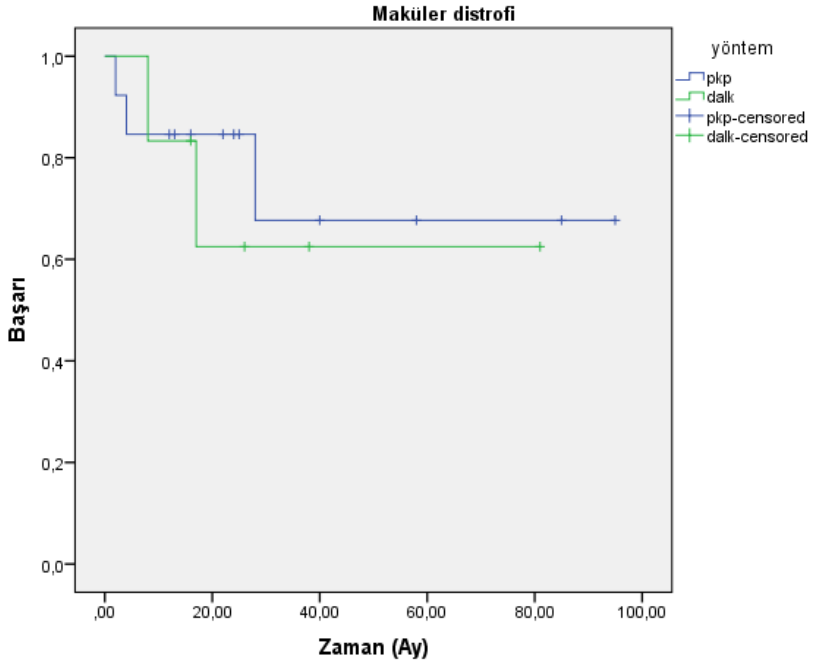


MKD: %73,7

GKD: %93,8

LKD: %100

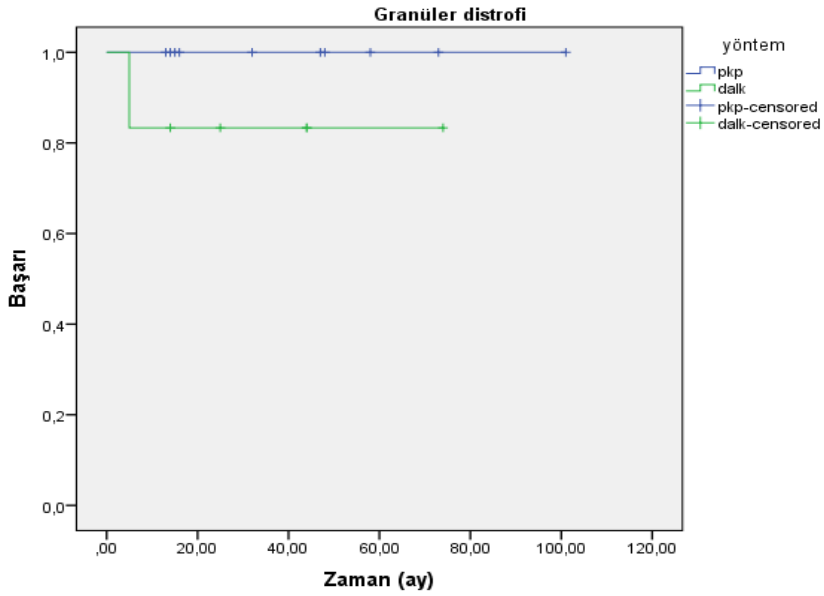
Grafik 2. Maküler Korneal Distrofi sağkalım grafiği



PK: %84,6

DALK: %83,33

Grafik 3. Granüler Korneal Distrofi sağkalım grafiği



PK: %100

DALK: %83,33

Maküler-PKP grubunda 3 gözde başarısızlık olmuştur. Bu başarısızlık olan hastaların 2'sinde endotelyal rejeksiyon görülürken, 1 gözde nüks meydana gelmiştir. Maküler-DALK grubunda 1 göz stromal rejeksiyon sebebiyle 1 göz ise nüks sebebiyle başarısız olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,637).

Granüler-PKP grubunda başarısızlık görülmezken, Granüler-DALK grubunda 1 göz nüks sebebiyle başarısız olmuştur ancak istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir (p=0,182).

Sütur komplikasyonları incelendiğinde Maküler-PKP grubunda 3 göz (%23,08), Maküler-DALK grubunda 2 göz (%33,33) için sütur revizyonu gerekmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,634). Granüler-PKP grubunda 2 göz (%20), Granüler-DALK grubunda 2 göz (%33,33) sütur revizyonu gerektirmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,551).

Postoperatif komplikasyonlar arasında DALK grubunda 1 (%7,6) hastada, PKP grubunda 2 (%8,0) hastada glokom görülmüştür (p=0,973). Aynı zamanda DALK grubunda 0 hastada, PKP grubunda 1 (%4,0) hastada katarakt görülmüştür ve iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,629). Tanı ve cerrahi yönteme göre başarısızlık oranları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tanı ve cerrahi yönteme göre başarısızlık oranları

		Maküler					Granüler				
		PKP n:13		DALK n:6		p	PKP n:10		DALK n:6		p
Başarısızlık	Yok	10	76,92%	4	66,67%		10	100,00%	5	83,33%	
	Var	3	23,08%	2	33,33%	0,637+	0	0,00%	1	16,67%	0,182+
Başarısızlık zamanı (ay)	Ort±SS	32,62±29,5		31±26,55			41,7±29,6		34,33±24,99		
	Median (IQR)	24 (12,5-49)		21,5 (14-48,75)		0,996!!	39,5 (14,75-61,75)		34,5 (11,75-51,5)		0,562!!

!!Mann Whitney U testi +Ki Kare testi Ort: Ortalama SS: Standart sapma IQR: Çeyrekler arası aralık

5. TARTIŞMA

Korneal distrofiler, korneal opasitelerin oluşumuyla sonuçlanan, genellikle iki taraflı, çoğunlukla genetik olarak belirlenen inflamatuar olmayan durumlar olan kalıtsal korneal bozuklukların heterojen bir grubudur. Klinik olarak, kornea distrofileri baskın anatomik lokasyona göre 3 gruba ayrılabilir: anterior kornea distrofileri, stromal kornea distrofileri ve posterior kornea distrofileri (1). Stromal veya posterior distrofisi olan görsel olarak etkilenmiş bireylerde sonunda penetran veya lameller korneal transplantasyon gerekebilir (129).

Çin'de korneal transplantasyon prosedürlerinin %4'ü ve pediatrik keratoplasti prosedürlerinin %7,1'i herhangi bir korneal distrofi nedeniyle gerçekleştirilirken (130, 131), Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Suudi Arabistan'da keratoplasti ile tedavi edilen hastaların %4 ila %24'ünde korneal distrofi bulunmaktadır (36, 132-134).

Birçok çalışma hem PKP hem de DALK ile görme keskinliği ve greft saydamlığı açısından iyi sonuçlar göstermiştir (135, 136). Ancak, diğer komplikasyonlara ek olarak PKP'de endotelyal greft reddi ve hastalığın nüks riski, cerrahi prosedürü seçerken hala en korkulan sorunlardan biri olmaya devam etmektedir(6).

Maküler korneal distrofi, 3 klasik stromal distrofinin en şiddetli ancak en az yaygın olanı olan resesif geçişli bir hastalıktır. Literatürdeki PKP ve DALK karşılaştırması yapan çalışmalar ağırlıklı olarak MKD içindir (137, 138). MKD için transplantasyon yönteminin seçimi hastanın durumunun ciddiyetine bağlıdır. Maküler distrofi korneanın derin katmanlarını da etkileyebildiğinden, DALK sonrası görsel prognozun PKP sonrasına göre daha düşük olabileceği speküle edilmiştir ve bazı çalışmalar bu fikri desteklemiştir (139). Bununla birlikte, eğer derin stroma ve Descemet membranı hastalığa dahil değilse, DALK uygun bir seçenek olabilir. Anwar büyük kabarcık tekniği ile yapılan DALK cerrahisi, bazı çalışmalarda PKP ile karşılaştırılabilir veya hatta daha iyi görsel sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (137, 140).

Cheng ve ark.(139), MKD hastalarında PKP ve DALK yöntemlerinin sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada preoperatif EİDGK arasında DALK ve PKP yöntemleri arasında anlamlı fark yokken, 1. Ve 2. Yılda PKP grubunda EİDGK daha yüksek bulmuştur. Birinci yıl EİDGK; PKP grubunda ortalama 0,30±0,36 logMAR iken DALK grubunda 0,51±0,25 logMAR bulunmuştur (p=0,023). Bu durum bahsedilen çalışmada PKP'nın distrofili korneayı uzaklaştırıp kısa dönemde hızlı görme artışını sağlaması ve DALK sonrası nüks ve korneal opaklaşma oluşması

ile açıklanmıştır. Aynı zamanda hastalık nüksü için olası risk faktörleri Kaplan-Meier ve log-rank testleri ile tek değişkenli analize tabi tutulmuş ve erkek (p=0.05), başlangıçta 18 yaşında veya daha genç (p=0.001), ameliyat sırasında 30 yaşından küçük (p=0.003) ve DALK ile tedavi edilen (p=0.000) hastaların nüks yaşamaya yatkın olduğu görülmüştür. Robin ve ark.(114) yaptığı histokimyasal çalışma ile kornea greftinde MKD'nin nüksetmesinin donör keratositlerinin genetik olarak kusurlu konak hücreleri ile yer değiştirmesinden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. DALK sonrası Descemet membranı, endotel tabakası ve kısmi stroma dokusu bulunduğu için PKP ile karşılaştırıldığında daha fazla genetik olarak kusurlu doku bulunması daha yüksek nüks oranı ve erken nüks olmasını açıklayabilir. Daha önce MKD için geniş bir retrospektif PKP serisinde bildirildiği üzere, nüks insidansı takip süresi ile korelasyon gösterirken, donör greft boyutu ve alıcı trepanizasyonu ile ters orantılıdır(135). Bizim tez çalışmamızda MKD grubunda PKP sonrası 1 (%7) hastada ve DALK sonrası 1 (%10) hastada nüks görülmüştür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,943). Literatürde bizim nüks sonuçlarımızla benzer yayınlar mevcuttur (6, 135, 137). Çalışmamızda grefon boyutları arasında MKD ve GKD gruplarında PKP ve DALK yöntemleri arasında benzerlik mevcuttur. (p=0,289-p=0,103)

Literatürde GKD hastalarında ‘Big bubble’ DALK cerrahisi sonrasında nüks bildiren vaka sunumu çalışmalar mevcuttur (6, 141, 142). Oke ve ark.(141) yaptığı çalışmada nüksün; BB oluştururken yaşanan stromal travma sonrası keratosit aktivasyonuna, bunun da hiyalin depozit oluşumuna sebep olması mekanizması ile oluştuğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da GKD-DALK grubunda 1 hastada nüks izlenmiştir ancak PKP ile arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,182). LKD grubunda nüks görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda ameliyatlar sonrası 1. Yılda her iki grup için de görme keskinliğinde anlamlı artış izlenmiştir. MKD hastalarında PKP grubunun 1.yıl EİDGK ortalaması 0,60±0,31, DALK grubunda 1.yıl EİDGK 1,02±1,04 olarak PKP grubunda yüksek bulunmuştur ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,471). Söğütlü Sarı ve ark.(140) yaptığı MKD hastalarında DALK ve PKP karşılaştırmalı çalışmada her iki grupta 41 göz çalışmaya dahil edilmiş ve son kontrollerde EİDGK her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Aynı çalışmada ‘Big bubble’ yöntemi ile Descemet membranına ulaşılan Descemetik DALK (dDALK) ve katman katman manuel diseksiyonun yapıldığı pre-Descemetik DALK(pdDALK) arasındaki EİDGK karşılaştırılmasında dDALK grubunda EİDGK istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. Anwar’ın tanımladığı ‘Big bubble’ yöntemi ile gerçekleştirilen ve Descemet membranına tamamen ulaşılan DALK

cerrahisinin; lamellar cerrahide endişe duyulan Maküler korneal distrofi konusunda PKP ile karşılaştırılabilir görsel sonuçları olduğunun gösteren çalışmalar mevcuttur (124). Tan ve arkadaşları da Anwar 'Big Bubble' tekniği gibi tekniklerin PKP ile eşdeğer veya daha üstün görsel sonuçlar verdiğini bildirmiştir (143). Vajpayee ve arkadaşları 5 maküler korneal distrofi olgusuna 'Big bubble' DALK uygulamış ve tüm olgularda EİDGK iyileşmiştir (144).

Lyons ve ark.(136); GKD hastalarında yaptığı DALK ve PKP yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada görme keskinliği açısından anlamlı fark tespit edilmemiş. Bu çalışmamızda GKD-PKP grubunda 1.yıl EİDGK 0,40±0,36 logMAR; GKD-DALK grubunda 0,72±0,46 logMAR bulduk ancak istatistiksel olarak fark görülmedi (p=0,088). MKD ve GKD hastalarında DALK sonuçlarının incelendiği çalışmada GKD grubunda postoperatif EİDGK 0,28±0,15 logMAR tespit edilmiş olup MKD ile arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,772). LKD hastalarında DALK ve PKP sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada postoperatif EİDGK arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark izlenmemiştir (145).

Uzun vadeli greft sağkalımı, yeterince yüksek bir endotel hücre yoğunluğu ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar, PKP'nin endotel hücrelerinde hızlandırılmış bir kayba ve PKP işlemlerinde greft başarısızlığına sebep olan kronik endotel hücre kaybına yol açtığını göstermiştir (146). PKP sonrası senelik ortalama endotel hücre yoğunluğu kaybının %12 ile %17 arasında olduğu gösterilmiştir (147, 148). Ancak DALK'ta, konak Descemet zarı ve endotel sağlam kalırken sadece anterior kornea değiştirilir ve bu, endotele daha az zarar verilmesiyle daha az immünolojik tepki ve sonrasında ameliyat sonrası yüksek bir endotel hücre yoğunluğu oranı ile sonuçlanır. Bu tez çalışmamızda MKD hastalarında 1.yıl greft sağkalımını incelediğimizde MKD-PKP grubunda %84,6; MKD-DALK grubunda %83,33 olduğunu görmekteyiz. Granüler korneal distrofi 1.yıl sağkalımına bakıldığında GKD-PKP grubunda %100, GKD-DALK grubunda %83,33 olduğu görülmektedir. Literatürde MKD için yapılan çalışmalarda greft sağkalımı çalışmamızla benzer olacak şekilde PKP için %77-90 (5, 135, 139); DALK cerrahisi sonrası %80-85,7 olarak bulunmuştur (5, 139, 145). Bu hastalardaki yüksek orandaki greft sağkalımı, bu bozuklukların avasküler doğasına, minimal oküler yüzey hastalığına ve genç, uyumlu, sağlık hizmetlerine kolay erişimi olan hastalara operasyon yapılmasına bağlanmıştır. Aynı zamanda istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen sağkalım, grupların hepsinde PKP'de DALK'a üstün gelmiştir ancak bunun sebebinin takip süremizin kısa olması sebebiyle olduğunu tahmin ediyoruz. Uzun takip süreli analizlerde bu sonuç değişkenlik gösterebilir.

Bugün, kornea transplantasyonunun başarısı büyük ölçüde kornea greft reddine bağlıdır. Patel ve arkadaşları, geri dönüşümsüz reddin tüm başarısız greftlerin %25'inden sorumlu olduğunu bulmuşlardır(149). Al-Swailem ve meslektaşlarının yaptığı büyük bir hasta serisinde, maküler kornea distrofisi için PKP cerrahisi geçiren hastalarda, gözlerin %20,5'inde endotel ret atakları gözlenmiş, bunların %3,5'inde ise geri dönüşümsüz endotel ret yaşanmıştır(135). Ayrıca, bir başka çalışmada başarısız kornea transplantasyonlarının %40'ı geri dönüşümsüz endotel ret atakları sonucu olmuştur. Bu sonuçlara göre, endotel reddi sonrasında greft başarısızlığı nedeniyle, PKP grubundaki 5 gözden 3'ünde (%7,3) yeniden greft cerrahisi gerekmiştir (140). DALK cerrahisi, endotel ret riskini ortadan kaldırmakla birlikte, subepitelyal ve stromal greft ret riski devam etmektedir (145, 150). İmmünolojik ret vakalarının, DALK cerrahisi sonrası %0 ile %14,3 arasında değiştiği ve çoğu durumda uygun tedavi ile geri dönülebilir olduğu bildirilmiştir (111, 151). Ünal ve ark.(6) yaptığı çalışmada MKD'li hastalarda DALK sonrası 3(%4,3) hastada yoğun kortikosteroid tedavisi ile gerileyen stromal ret izlenmiştir. Bizim çalışmamızda PKP grubunda 2 (%8) hastada, DALK grubunda 1 (%7,6) hastada rejeksiyon görülmüştür. Literatüre baktığımızda rejeksiyonun tüm vakaların %12-24'ünde meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 139, 140). Bir çalışmada , PKP grubundaki greft ret atakları %14 oranında gerçekleştiği ve bunların %26,3'ü geri dönüşümsüz olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada DALK grubunda ise sadece 1 gözde (%4,5) stromal ret görüldüğü ve bunun, tıbbi tedaviye iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (137). Sari ve arkadaşlarının karşılaştırmalı çalışmasında, DALK sonrası stromal ret oranı daha yüksek (%8,5) bulunmuş ancak tümü topikal steroidlerle başarıyla tedavi edilmiştir (140).

Balıkçı ve ark.(138) yaptığı MKD hastalarında PKP ve DALK yöntemleri için topografik verilerin karşılaştırıldığı çalışmada ameliyat sonrasında Kmax, kalınlık parametreleri ve korneal astigmatizmada artış görüldü. Bununla birlikte, MKD'li gözlerde, ameliyattan sonra ön Kort ve Q değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmazken, arka Kort'da anlamlı bir düşüş gözlendi. Ameliyat sonrasında DALK grubu daha düşük ön Kort ve Q değerleri sergilemiştir. Ancak, diğer değerler DALK grubu ile PKP grubu arasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir. MKD'li hastaların çoğunda korneal ektazi görülmezken, literatürde keratokonus ile MKD'yi ilişkilendiren vaka çalışmaları bulunmaktadır (152-154). Hem keratokonik hem de MKD kornealar azalmış keratan sülfat konsantrasyonları ve yüksek dermatan / keratan sülfat oranı sergiler. Bu da benzer şekilde MKD'deki anormal birikintilerin kolajen fibril boyutu veya paketlenmesinin biyokimyasını etkileyerek korneayı incelme ve ektaziye yatkın hale getirebileceğini düşündürmektedir(155). Bizim tez çalışmamızda keratometrik değerleri

incelediğimizde MKD'li gözlerde preoperatif K2 ve preoperatif Kortalama değerlerini GKD'li gözlere göre anlamlı olarak düşük bulduk. Aynı zamanda MKD grubunda postoperatif 1.yıl K2 değeri preoperatife göre anlamlı olarak yüksek izlenirken DALK ve PKP yöntemleri arasında fark izlenmedi. Benzer hasta sayısının bulunduğu bir çalışmada Kortalama değeri MKD (44,60 D) ve GKD (43,65 D) grubunda benzerlik gösterirken LKD'li (40,80 D) gözlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$)(156). Bizim çalışmamızda LKD'li hasta sayısı yetersiz olduğu için farklı bir sonuç ortaya çıkmış olabilir.

Tez çalışmamızda 1.yıl korneal astigmatizmayı MKD-PKP grubunda ortalama 3,01 Diyoptri(D), MKD-DALK grubunda ortalama 3,64 D; GKD-PKP grubunda 3,54 D, GKD-DALK grubunda ise 4,21 D olarak tespit ettik ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Balıkçı ve ark.(138) çalışmasında korneal astigmatizmayı MKD-PKP grubunda ortalama 4,54 D; MKD-DALK grubunda 4,45 D olacak şekilde bizim çalışmamıza benzer bulmuştur. Literatürde DALK ve PKP karşılaştıran çalışmalarda korneal astigmatizma verilerinde bizim çalışmamızı destekleyen çalışmalar mevcuttur. (157-160).

PTK, uygun vakalarda görmeyi geri kazandırabilir ve invaziv cerrahi prosedürlere olan ihtiyacı potansiyel olarak geciktirebilir veya ortadan kaldırabilir (138). Bu özellikle MKD gibi tipik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan kornea distrofileri için çok önemlidir. PTK'nın MKD'li hastalarda, özellikle genç popülasyonlarda görme restorasyonu için etkili bir yöntem olduğu ve kornea naklinin ertelenmesine izin verdiği gösterilmiştir (138). Bununla birlikte, bazı durumlarda, özellikle tedavi öncesinde presbiyopik veya hipermetrop olan hastalarda, MKD için PTK hipermetropik kaymaya yol açabilir ve bu da daha net bir görme eksenine rağmen tatmin edici olmayan sonuçlara neden olabilir (161). Bizim çalışmamızda MKD'li 3 göze, GKD'li 4 göze ve LKD'li 2 göze PTK yapılmıştır. Cerrahi yöntemler arasında karşılaştırma yaptığımızda PKP öncesi 5 (%20) göze, DALK öncesi 4 (%30,7) göze PTK yapılmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,436$). Benzer bir çalışmada MKD hastalarında, PKP grubunda üç gözde (%4,7) ve DALK grubunda dört gözde (%23,5) ameliyat öncesi PTK öyküsü vardı (138). PKP uygulanan hastaların daha geç evrede tanı aldığı ve daha ileri distrofiye sahip olduğu göz önüne alındığında, bu grupta PTK oranlarının daha düşük olduğu sonucuna varılabilir.

DALK, öğrenme eğrisi zorlu bir cerrahi olmasına rağmen gözün intraoküler yapılarını ihlal etmediği için ameliyat sonrası glokom, katarakt oluşumu, retina dekolmanı, kistoid maküler ödem, ekspulsif koroidal hemoraji ve epitelyal ingrowth olasılığını azaltır. PKP teknik olarak daha kolay olmasına rağmen, katarakt gibi ameliyat sonrası komplikasyon riskini artırır ve göz

içi yapılarının bozulması ve uzun süreli steroid kullanımı nedeniyle göz içi basıncını artırır. Bizim çalışmamızda PKP geçirmiş 1 (%4) hastada katarakt komplikasyonu geliştiğini tespit ettik. Bizi destekleyecek şekilde Al-Swailem ve ark.(135) MKD hastalarında PKP sonuçlarını ortaya koydukları çalışmada 11(%4,8) hastada katarakt geliştiğini bildirmişlerdir. Al-Araj ve ark.(137) çalışmasında katarakt, PKP cerrahisi sonrasında %11,1; DALK sonrasında %4,5 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda DALK grubunda katarakt görülmemiştir. Reddy ve ark.(5) yaptığı çalışmada PKP grubunda %3,6 oranında katarakt görmüşlerdir ki bu bizim oranlarımızı da destekler ancak DALK grubunda %4,7 katarakt görülmüştür. Bu sonuçları PKP grubunda 109, DALK grubunda 21 hasta olacak şekilde bir dengesizlik durumu açıklayabilir. Aynı çalışmada PKP grubunda 12(%11) hastada, DALK grubunda 2(%9,5) hastada glokom görülmüştür. Bizim çalışmamızda benzer oranlarda olacak şekilde PKP grubunda 2 (%8) hastada, DALK grubunda 1 (%7,6) hastada glokom görülmüştür. PKP grubunda sekonder glokom insidansının daha yüksek olması muhtemelen steroidlerin daha uzun süre kullanılmasından kaynaklanmıştır (162).

Tez çalışmamız bazı kısıtlılıklar içermektedir. Bunların başında PKP uygulanan hasta sayısının DALK uygulananlardan daha fazla olması gelmektedir. Bunun nedeni, hastalar tedaviye başvurduğunda distrofinin genellikle derin kornea katmanlarına ilerlemiş olması ve PKP'nın önceki yıllarda daha sık uygulanmış olmasıdır. Ayrıca, bu çalışmada endotel sayıları yetersiz veri mevcudiyeti nedeniyle değerlendirilmemiştir. Lattice korneal distrofisine sahip hasta sayımız yetersiz olması sebebiyle birçok analize katılmamıştır.

6. SONUÇLAR

1) PKP ve DALK, başlıca GKD ve MKD olmak üzere korneal stromal distrofilerin tedavisinde karşılaştırılabilir görsel, topografik ve sağkalım sonuçları göstermektedir.

2) Bu çalışmada, PKP ve DALK uygulanan gözlerde benzer postoperatif komplikasyonlar ve greft sağkalım oranları bulunmuştur. PKP grubunda komplikasyon oranı biraz daha yüksek olmasına rağmen, benzer greft sağkalım oranları elde edilmiştir.

3) DALK zorlu öğrenme eğrisi olan bir cerrahi olmasına rağmen endotel ve descemet membranı korunması itibariyle endotelyal rejeksiyon riskini ortadan kaldırmaktadır.

4) Çalışmamızda graft rejeksiyon riski açısından PKP ve DALK arasında bir fark bulamasak da endotel tutulumu olmayan stromal distrofilerde DALK uygulanabilir ve PKP ile karşılaştırılabilir bir yöntemdir.

7. KAYNAKLAR

1. Klintworth GK. Corneal dystrophies. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:7.
2. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. Cornea. 2008;27 Suppl 2(Suppl 2):S1-83.
3. Klintworth GK, Meyer R, Dennis R, Hewitt AT, Stock EL, Lenz ME, et al. Macular corneal dystrophy. Lack of keratan sulfate in serum and cornea. Ophthalmic Paediatr Genet. 1986;7(3):139-43.
4. Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rødahl E, Boman H. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):420-6.
5. Reddy JC, Murthy SI, Vaddavalli PK, Garg P, Ramappa M, Chaurasia S, et al. Clinical outcomes and risk factors for graft failure after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy. Cornea. 2015;34(2):171-6.
6. Unal M, Arslan OS, Atalay E, Mangan MS, Bilgin AB. Deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of stromal corneal dystrophies. Cornea. 2013;32(3):301-5.
7. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. 2011;37(3):588-98.
8. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. Cornea. 2005;24(3):259-61.
9. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. Br J Ophthalmol. 2001;85(4):437-43.
10. Simon G, Ren Q. Biomechanical behavior of the cornea and its response to radial keratotomy. J Refract Corneal Surg. 1994;10(3):343-51; discussion 51-6.
11. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. Cont Lens Anterior Eye. 2012;35(1):39-45.
12. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol. 2018;66(2):190-4.
13. Farjo AA, McDermott ML, Soong HK, editors. Corneal Anatomy, Physiology, and Wound Healing2009.
14. Gipson IK, Yankauckas M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Rinehart W. Characteristics of a glycoprotein in the ocular surface glycocalyx. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33(1):218-27.
15. Cameron JD KJ, Mannis MJ, Holland EJ. Corneal reaction to injury. Cornea, 2nd ed. 2005;Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2005; 115–133.
16. Kruse FE. Stem cells and corneal epithelial regeneration. Eye (Lond). 1994;8 (Pt 2):170-83.
17. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001;20(4):374-84.
18. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(3):779-82.
19. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: current status. Surv Ophthalmol. 2014;59(6):599-614.
20. Desir J, Abramowicz M. Congenital hereditary endothelial dystrophy with progressive sensorineural deafness (Harboyan syndrome). Orphanet J Rare Dis. 2008;3:28.
21. Wilson SE. Bowman's layer in the cornea- structure and function and regeneration. Exp Eye Res. 2020;195:108033.
22. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. Exp Eye Res. 2004;78(3):503-12.
23. Cher I. Ocular surface concepts: development and citation. Ocul Surf. 2014;12(1):10-3.
24. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. Prog Retin Eye Res. 2015;49:1-16.
25. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology. 2013;120(9):1778-85.

26. Jang MS, Roldan AN, Frausto RF, Aldave AJ. Posterior polymorphous corneal dystrophy 3 is associated with agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. Vision Res. 2014;100:88-92.
27. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. Br J Ophthalmol. 2001;85(4):379-81.
28. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. Br J Ophthalmol. 1999;83(3):327-33.
29. Yoeruek E, Bayyoud T, Hofmann J, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. Comparison of pneumatic dissection and forceps dissection in Descemet membrane endothelial keratoplasty: histological and ultrastructural findings. Cornea. 2012;31(8):920-5.
30. Afshari NA BC, Colby KA, de Freitas D, Rootman DS,, Tu EY WR. Corneal dystrophies and ectasias. 2014–2015 Basic and Clinical Science Course,

Section 8: External Disease and Cornea San Francisco; American

Academy of Ophthalmology;. 253–2872014.
31. Waring GO, 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. Surv Ophthalmol. 1978;23(2):71-122.
32. Takahashi K, Takahashi K, Murakami A, Okisaka S, Kimura T, Kanai A. Heterozygous Ala137Pro mutation in keratin 12 gene found in Japanese with Meesmann's corneal dystrophy. Jpn J Ophthalmol. 2002;46(6):673-4.
33. Bron AJ. Genetics of the corneal dystrophies: what we have learned in the past twenty-five years. Cornea. 2000;19(5):699-711.
34. Aggarwal S, Peck T, Golen J, Karcioglu ZA. Macular corneal dystrophy: A review. Surv Ophthalmol. 2018;63(5):609-17.
35. Jonasson F, Johannsson JH, Garner A, Rice NS. Macular corneal dystrophy in Iceland. Eye (Lond). 1989;3 (Pt 4):446-54.
36. al Faran MF, Tabbara KF. Corneal dystrophies among patients undergoing keratoplasty in Saudi Arabia. Cornea. 1991;10(1):13-6.
37. Ewald M, Hammersmith KM. Review of diagnosis and management of recurrent erosion syndrome. Curr Opin Ophthalmol. 2009;20(4):287-91.
38. Donnenfeld ED, Cohen EJ, Ingraham HJ, Poleski SA, Goldsmith E, Laibson PR. Corneal thinning in macular corneal dystrophy. Am J Ophthalmol. 1986;101(1):112-3.
39. Chaurasia S, Ramappa M, Mishra DK. Clinical diversity in macular corneal dystrophy: an optical coherence tomography study. Int Ophthalmol. 2019;39(12):2883-8.
40. Chaurasia S, Mishra DK. Atypical presentation of macular corneal dystrophy managed by Descemet stripping endothelial keratoplasty. Indian J Ophthalmol. 2019;67(1):118-9.
41. Klintworth GK. Research into the pathogenesis of macular corneal dystrophy. Trans Ophthalmol Soc U K (1962). 1980;100(Pt 1):186-94.
42. Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. Mol Vis. 2006;12:159-76.
43. Liu NP, Smith CF, Bowling BL, Jonasson F, Klintworth GK. Macular corneal dystrophy types I and II are caused by distinct mutations in the CHST6 gene in Iceland. Mol Vis. 2006;12:1148-52.
44. Edward DP, Yue BY, Sugar J, Thonar EJ, SunderRaj N, Stock EL, Tso MO. Heterogeneity in macular corneal dystrophy. Arch Ophthalmol. 1988;106(11):1579-83.
45. Klintworth GK, Smith CF. Macular corneal dystrophy. Studies of sulfated glycosaminoglycans in corneal explant and confluent stromal cell cultures. Am J Pathol. 1977;89(1):167-82.
46. Akhtar S, Alkatan HM, Kirat O, Khan AA, Almubrad T. Collagen Fibrils and Proteoglycans of Macular Dystrophy Cornea: Ultrastructure and 3D Transmission Electron Tomography. Microsc Microanal. 2015;21(3):666-79.
47. Sultana A, Sridhar MS, Jagannathan A, Balasubramanian D, Kannabiran C, Klintworth GK. Novel mutations of the carbohydrate sulfotransferase-6 (CHST6) gene causing macular corneal dystrophy in India. Mol Vis. 2003;9:730-4.

48. Aldave AJ, Yellore VS, Thonar EJ, Udar N, Warren JF, Yoon MK, et al. Novel mutations in the carbohydrate sulfotransferase gene (CHST6) in American patients with macular corneal dystrophy. Am J Ophthalmol. 2004;137(3):465-73.
49. Sultana A, Sridhar MS, Klintworth GK, Balasubramanian D, Kannabiran C. Allelic heterogeneity of the carbohydrate sulfotransferase-6 gene in patients with macular corneal dystrophy. Clin Genet. 2005;68(5):454-60.
50. Sultana A, Klintworth GK, Thonar EJ, Vemuganti GK, Kannabiran C. Immunophenotypes of macular corneal dystrophy in India and correlation with mutations in CHST6. Mol Vis. 2009;15:319-25.
51. Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical aspects and treatment. Acta Ophthalmol (Copenh). 1990;68(4):384-9.
52. Klintworth GK, Valnickova Z, Enghild JJ. Accumulation of beta ig-h3 gene product in corneas with granular dystrophy. Am J Pathol. 1998;152(3):743-8.
53. Akiya S, Brown SI. Granular dystrophy of the cornea. Characteristic electron microscopic lesion. Arch Ophthalmol. 1970;84(2):179-92.
54. Brownstein S, Fine BS, Sherman ME, Zimmerman LE. Granular dystrophy of the cornea. Light and electron microscopic confirmation of recurrence in a graft. Am J Ophthalmol. 1974;77(5):701-10.
55. Iwamoto T, Stuart JC, Srinivasan BD, Mund ML, Farris RL, Donn A, DeVoe AG. Ultrastructural variation in granular dystrophy of the cornea. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1975;194(1):1-9.
56. Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. 115 Danish patients. An epidemiological and genetic population study. Acta Ophthalmol (Copenh). 1990;68(3):297-303.
57. Korvatska E, Munier FL, Djemaï A, Wang MX, Frueh B, Chiou AG, et al. Mutation hot spots in 5q31-linked corneal dystrophies. Am J Hum Genet. 1998;62(2):320-4.
58. Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, Le Paslier D, Zografos L, Pescia G, Schorderet DF. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. Nat Genet. 1997;15(3):247-51.
59. Blanco-Marchite C, Sánchez-Sánchez F, López-Sánchez E, Escribano J. R124C and R555W TGFBI mutations in Spanish families with autosomal-dominant corneal dystrophies. Mol Vis. 2007;13:1390-6.
60. Akimune C, Watanabe H, Maeda N, Okada M, Yamamoto S, Kiritoshi A, et al. Corneal guttata associated with the corneal dystrophy resulting from a betaig-h3 R124H mutation. Br J Ophthalmol. 2000;84(1):67-71.
61. Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y. Varied appearance of cornea of patients with corneal dystrophy associated with R124H mutation in the BIGH3 gene. Cornea. 1999;18(4):424-9.
62. Holland EJ, Daya SM, Stone EM, Folberg R, Dobler AA, Cameron JD, Doughman DJ. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. Ophthalmology. 1992;99(10):1564-8.
63. Dogru M, Katakami C, Nishida T, Yamanaka A. Alteration of the ocular surface with recurrence of granular/avellino corneal dystrophy after phototherapeutic keratectomy: report of five cases and literature review. Ophthalmology. 2001;108(4):810-7.
64. Jun RM, Tchah H, Kim TI, Stulting RD, Jung SE, Seo KY, et al. Avellino corneal dystrophy after LASIK. Ophthalmology. 2004;111(3):463-8.
65. Lee JH, Stulting RD, Lee DH, Lee CS, Kim WC, Kim EK. Exacerbation of granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy) after LASEK. J Refract Surg. 2008;24(1):39-45.
66. Feizi S, Pakravan M, Baradaran-Rafiee AR, Yazdani S. Granular corneal dystrophy manifesting after radial keratotomy. Cornea. 2007;26(10):1267-9.
67. Capoluongo E, De Benedetti G, Concolino P, Sepe M, Ambu R, Faa G, et al. First genetic analysis of lattice corneal dystrophy type I in a family from Bulgaria. Eur J Ophthalmol. 2005;15(6):804-8.
68. Liu Z, Wang YQ, Gong QH, Xie LX. An R124C mutation in TGFBI caused lattice corneal dystrophy type I with a variable phenotype in three Chinese families. Mol Vis. 2008;14:1234-9.

69. Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. Ann Clin Res. 1969;1(4):314-24.
70. Klintworth GK. Lattice corneal dystrophy. An inherited variety of amyloidosis restricted to the cornea. Am J Pathol. 1967;50(3):371-99.
71. Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y. Immunohistology of kerato-epithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. Curr Eye Res. 2000;21(5):891-6.
72. Meretoja J. Comparative histopathological and clinical findings in eyes with lattice corneal dystrophy of two different types. Ophthalmologica. 1972;165(1):15-37.
73. Hotta Y, Fujiki K, Ono K, Fujimaki T, Nakayasu K, Yamaguchi T, Kanai A. Arg124Cys mutation of the betaig-h3 bene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. Jpn J Ophthalmol. 1998;42(6):450-5.
74. Shearman AM, Hudson TJ, Andresen JM, Wu X, Sohn RL, Haluska F, et al. The gene for schnyder's crystalline corneal dystrophy maps to human chromosome 1p34.1-p36. Hum Mol Genet. 1996;5(10):1667-72.
75. Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, Tromp G, White PS, Winters RS, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36, cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(11):5007-12.
76. Orr A, Dubé MP, Marcadier J, Jiang H, Federico A, George S, et al. Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. PLoS One. 2007;2(8):e685.
77. Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, Skarlatos SI, Rodrigues MM, Kruth HS. Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16(8):992-9.
78. Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. Cornea. 1992;11(2):93-101.
79. Ciancaglini M, Carpineto P, Doronzo E, Nubile M, Zuppardi E, Mastropasqua L. Morphological evaluation of Schnyder's central crystalline dystrophy by confocal microscopy before and after phototherapeutic keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2001;27(11):1892-5.
80. Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2007;105:616-48.
81. Jing Y, Wang L. Morphological evaluation of Schnyder's crystalline corneal dystrophy by laser scanning confocal microscopy and Fourier-domain optical coherence tomography. Clin Exp Ophthalmol. 2009;37(3):308-12.
82. Weiss JS, Rodrigues MM, Kruth HS, Rajagopalan S, Rader DJ, Kachadoorian H. Panstromal Schnyder's corneal dystrophy. Ultrastructural and histochemical studies. Ophthalmology. 1992;99(7):1072-81.
83. Brownstein S, Jackson WB, Onerheim RM. Schnyder's crystalline corneal dystrophy in association with hyperlipoproteinemia: histopathological and ultrastructural findings. Can J Ophthalmol. 1991;26(5):273-9.
84. Bron AJ. Corneal changes in the dislipoproteinaemias. Cornea. 1989;8(2):135-40.
85. McCarthy M, Innis S, Dubord P, White V. Panstromal Schnyder corneal dystrophy. A clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. Ophthalmology. 1994;101(5):895-901.
86. Lisch W, Weidle EG, Lisch C, Rice T, Beck E, Utermann G. Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. Ophthalmic Paediatr Genet. 1986;7(1):45-56.
87. Hoang-Xuan T, Pouliquen Y, Savoldelli M, Gasteau J. [Schnyder's crystalline dystrophy. I. Study of a case by light and electron microscopy]. J Fr Ophtalmol. 1985;8(11):735-42.
88. Francois J. [A new hereditofamilial dystrophy of the cornea]. J Genet Hum. 1956;5(3-4):189-96.

89. Patten JT, Hyndiuk RA, Donaldson DD, Herman SJ, Ostler HB. Fleck (Mouchetée) dystrophy of the cornea. Ann Ophthalmol. 1976;8(1):25-32.
90. Akova YA, Unlü N, Duman S. Fleck dystrophy of the cornea; a report of cases from three generations of a family. Eur J Ophthalmol. 1994;4(2):123-5.
91. Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Zografos L, Smith J, Rubin B, Hejtmancik JF. Genetic linkage of Francois-Neetens fleck (mouchetée) corneal dystrophy to chromosome 2q35. Hum Genet. 2003;112(5-6):593-9.
92. Purcell JJ, Jr., Krachmer JH, Weingeist TA. Fleck corneal dystrophy. Arch Ophthalmol. 1977;95(3):440-4.
93. Carpel EF, Sigelman RJ, Doughman DJ. Posterior amorphous corneal dystrophy. Am J Ophthalmol. 1977;83(5):629-32.
94. Wilson SE, Marino GK, Medeiros CS, Santhiago MR. Phototherapeutic Keratectomy: Science and Art. J Refract Surg. 2017;33(3):203-10.
95. Ayres BD, Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. Ocul Surf. 2006;4(4):196-206.
96. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. J Cataract Refract Surg. 1988;14(1):46-52.
97. Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. Int Ophthalmol Clin. 1996;36(4):127-36.
98. Dogru M, Katakami C, Miyashita M, Hida E, Uenishi M, Tetsumoto K, et al. Ocular surface changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy. Ophthalmology. 2000;107(6):1144-52.
99. Vinciguerra P, Munoz MI, Camesasca FI, Grizzi F, Roberts C. Long-term follow-up of ultrathin corneas after surface retreatment with phototherapeutic keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2005;31(1):82-7.
100. Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, Sugar J, Roth SI. Lattice corneal dystrophy type IIIA. Clinical and histopathologic correlations. Arch Ophthalmol. 1991;109(3):354-8.
101. Das S, Langenbucher A, Seitz B. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. J Refract Surg. 2005;21(6):727-31.
102. Chiambaretta F, Rozier B, Pilon F, Gérard M, Coulangeon LM, Creveaux I, Rigal D. [Phototherapeutic keratectomy in the treatment of lattice corneal dystrophy type I]. J Fr Ophtalmol. 2004;27(7):747-53.
103. Das S, Langenbucher A, Seitz B. Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. Cornea. 2005;24(3):283-7.
104. Collin HB, Hendicott PL. Granular dystrophy of the cornea. Clin Exp Optom. 1999;82(5):203-6.
105. Dogru M, Katakami C, Yamanaka A. Refractive changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2001;27(5):686-92.
106. Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy: long-term results and practical considerations. Cornea. 1997;16(2):151-7.
107. Hafner A, Langenbucher A, Seitz B. Long-term results of phototherapeutic keratectomy with 193-nm excimer laser for macular corneal dystrophy. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):392-6.
108. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. Refract Corneal Surg. 1989;5(4):258-61.
109. Hyman L, Wittpenn J, Yang C. Indications and techniques of penetrating keratoplasties, 1985-1988. Cornea. 1992;11(6):573-6.
110. Killingsworth DW, Stern GA, Driebe WT, Knapp A, Dragon DM. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 1993;100(4):534-41.
111. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. Ophthalmology. 2011;118(1):209-18.
112. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 1998;105(10):1855-65.

113. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. Cornea. 2003;22(1):19-21.
114. Robin AL, Green WR, Lapsa TP, Hoover RE, Kelley JS. Recurrence of macular corneal dystrophy after lamellar keratoplasty. Am J Ophthalmol. 1977;84(4):457-61.
115. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Okuyama Y, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Corneal Higher Order Aberrations in Granular, Lattice and Macular Corneal Dystrophies. PLoS One. 2016;11(8):e0161075.
116. Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K. Corneal grafting and banking. Dev Ophthalmol. 2009;43:1-14.
117. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. Surv Ophthalmol. 2007;52(4):375-96.
118. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Arch Ophthalmol. 1992;110(10):1392-403.
119. Brown SI, Dohlman CH, Boruchoff SA. DISLOCATION OF DESCEMET'S MEMBRANE DURING KERATOPLASTY. Am J Ophthalmol. 1965;60:43-5.
120. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. Cornea. 1984;3(3):217-8.
121. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. Br J Ophthalmol. 1997;81(3):184-8.
122. Tsubota K, Kaido M, Monden Y, Satake Y, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J. A new surgical technique for deep lamellar keratoplasty with single running suture adjustment. Am J Ophthalmol. 1998;126(1):1-8.
123. Manche EE, Holland GN, Maloney RK. Deep lamellar keratoplasty using viscoelastic dissection. Arch Ophthalmol. 1999;117(11):1561-5.
124. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. J Cataract Refract Surg. 2002;28(3):398-403.
125. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. Cornea. 2002;21(4):374-83.
126. Bhatt PR, Lim LT, Ramaesh K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for corneal perforations. Eye (Lond). 2007;21(9):1168-73.
127. Leccisotti A. Descemet's membrane perforation during deep anterior lamellar keratoplasty: prognosis. J Cataract Refract Surg. 2007;33(5):825-9.
128. AlTaan SL, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Air pressure changes in the creation and bursting of the type-1 big bubble in deep anterior lamellar keratoplasty: an ex vivo study. Eye (Lond). 2018;32(1):146-51.
129. Seitz B, Lisch W. Stage-related therapy of corneal dystrophies. Dev Ophthalmol. 2011;48:116-53.
130. Xie L, Song Z, Zhao J, Shi W, Wang F. Indications for penetrating keratoplasty in north China. Cornea. 2007;26(9):1070-3.
131. Shi W, Jin H, Li S, Liu M, Xie L. Indications of paediatric keratoplasty in north China. Clin Exp Ophthalmol. 2007;35(8):724-7.
132. Léger F, Vital C, Négrier ML, Bloch B. Histologic findings in a series of 1,540 corneal allografts. Ann Pathol. 2001;21(1):6-14.
133. Santo RM, Yamaguchi T, Kanai A, Okisaka S, Nakajima A. Clinical and histopathologic features of corneal dystrophies in Japan. Ophthalmology. 1995;102(4):557-67.
134. Lang GK, Naumann GO. The frequency of corneal dystrophies requiring keratoplasty in Europe and the U.S.A. Cornea. 1987;6(3):209-11.
135. Al-Swailem SA, Al-Rajhi AA, Wagoner MD. Penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy. Ophthalmology. 2005;112(2):220-4.
136. Lyons CJ, McCartney AC, Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. Granular corneal dystrophy. Visual results and pattern of recurrence after lamellar or penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 1994;101(11):1812-7.

137. AlAraj A, AlAmeer A, Al-Swailem S. Medium-Term Clinical Outcomes of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty versus Penetrating Keratoplasty for Macular Corneal Dystrophy. Clin Ophthalmol. 2021;15:3139-45.
138. Balıkçı AT, Burcu A, Akkaya ZY, Singar E, Uzman S. Deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in macular corneal dystrophy: comparison of visual and topographic outcomes and complications. Arq Bras Oftalmol. 2024;87(3):e20230109.
139. Cheng J, Qi X, Zhao J, Zhai H, Xie L. Comparison of penetrating keratoplasty and deep lamellar keratoplasty for macular corneal dystrophy and risk factors of recurrence. Ophthalmology. 2013;120(1):34-9.
140. Sogutlu Sari E, Kubaloglu A, Unal M, Pinero D, Bulut N, Erol MK, Özertürk Y. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy: a randomized trial. Am J Ophthalmol. 2013;156(2):267-74.e1.
141. Oke I, Haddad N, Lee HJ. Granular corneal dystrophy recurrence at the posterior graft-host interface after type 1 big bubble deep anterior lamellar keratoplasty. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020;20:100960.
142. Lewis DR, Price MO, Feng MT, Price FW, Jr. Recurrence of Granular Corneal Dystrophy Type 1 After Phototherapeutic Keratectomy, Lamellar Keratoplasty, and Penetrating Keratoplasty in a Single Population. Cornea. 2017;36(10):1227-32.
143. Tan DT, Anshu A, Parthasarathy A, Htoon HM. Visual acuity outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty: a case-control study. Br J Ophthalmol. 2010;94(10):1295-9.
144. Vajpayee RB, Tyagi J, Sharma N, Kumar N, Jhanji V, Titiyal JS. Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique for treatment corneal stromal opacities. Am J Ophthalmol. 2007;143(6):954-7.
145. Kawashima M, Kawakita T, Den S, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for lattice and macular corneal dystrophies. Am J Ophthalmol. 2006;142(2):304-9.
146. Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients. Br J Ophthalmol. 2002;86(1):35-8.
147. Inoue K, Kimura C, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Corneal endothelial cell changes twenty years after penetrating keratoplasty. Jpn J Ophthalmol. 2002;46(2):189-92.
148. Reinhard T, Böhringer D, Hüschen D, Sundmacher R. [Chronic endothelial cell loss of the graft after penetrating keratoplasty: influence of endothelial cell migration from graft to host]. Klin Monbl Augenheilkd. 2002;219(6):410-6.
149. Patel SV, Diehl NN, Hodge DO, Bourne WM. Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol. 2010;128(4):418-25.
150. Arslan OS, Ünal M, Tuncer I, Yücel I. Deep anterior lamellar keratoplasty using big-bubble technique for treatment of corneal stromal scars. Cornea. 2011;30(6):629-33.
151. Salouti R, Hosseini H, Eghtedari M, Khalili MR. Deep anterior lamellar keratoplasty with melles technique for granular corneal dystrophy. Cornea. 2009;28(2):140-3.
152. Javadi MA, Rafee'i AB, Kamalian N, Karimian F, Ja'farinasab MR, Yazdani S. Concomitant keratoconus and macular corneal dystrophy. Cornea. 2004;23(5):508-12.
153. Mohammad-Rabei H, Shojaei A, Aslani M. Concurrent macular corneal dystrophy and keratoconus. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012;19(2):251-3.
154. Al-Hamdan G, Al-Mutairi S, Al-Adwani E, Al-Mujaini A. Bilateral coexistence of keratoconus and macular corneal dystrophy. Oman J Ophthalmol. 2009;2(2):79-81.
155. Quantock AJ, Meek KM, Ridgway AE, Bron AJ, Thonar EJ. Macular corneal dystrophy: reduction in both corneal thickness and collagen interfibrillar spacing. Curr Eye Res. 1990;9(4):393-8.
156. Kocluk Y, Yalniz-Akkaya Z, Burcu A, Ornek F. Corneal topography analysis of stromal corneal dystrophies. Pak J Med Sci. 2015;31(1):116-20.

157. Koçluk Y, Alyamaç Sukgen E, Burcu A. Comparison of Outcomes in Patients Who Underwent Deep Anterior Lamellar Keratoplasty and Those Converted to Penetrating Keratoplasty. Turk J Ophthalmol. 2017;47(2):63-7.
158. Khattak A, Nakhli FR, Al-Arfaj KM, Cheema AA. Comparison of outcomes and complications of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty performed in a large group of patients with keratoconus. Int Ophthalmol. 2018;38(3):985-92.
159. MacIntyre R, Chow SP, Chan E, Poon A. Long-term outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in Australian keratoconus patients. Cornea. 2014;33(1):6-9.
160. Kemer Atik B, Emul M, Kirgiz A, Cubuk MO, Ahmet S, Kandemir Besek N. Comparison of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty in Keratoconic Eyes With Previous Hydrops-Related Corneal Scar. Cornea. 2023;42(11):1446-50.
161. Shields M, Craig JE, Souzeau E, Gupta A. Bilateral phototherapeutic keratectomy for corneal macular dystrophy in an adolescent: case report and review of the literature. Ophthalmic Genet. 2020;41(4):368-72.
162. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2002;134(2):159-65.