

Penetran Keratoplasti Sonrası Kornea Endotel Hücre Yoğunluğundaki Değişiklikler

Nur Duman (*), Barış Yeniad (*), Nilüfer Alparslan (*), Koray Akarçay (*)

ÖZET

Amaç: Penetran keratoplasti sonrasında endotel değişimlerinin incelenmesi.

Yöntem: Penetran keratoplasti uygulanmış 32 göz çalışmaya alındı. Donör korneaların endotel sayısı speküler mikroskop ile, postoperatif endotel değişimleri ise konfokal mikroskop ile değerlendirildi. Postoperatif glokom, katarakt ve diğer komplikasyonlar not edildi.

Sonuçlar: Donör korneaların ortalama endotel sayısı 2886.28 ± 436 olarak hesaplandı. Postoperatif ortalama kornea endotel sayısı 2.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla 2496.23 ± 440 , 2291 ± 420 , 2189 ± 468 olarak tespit edildi. Cerrahi sonrası 1.yılda endotel hücre kaybı %23.6 olarak not edildi. Postoperatif olarak endotel hücre morfolojisinde ise bir değişim görülmedi. Penetran keratoplasti sırasında uygulanan ek cerrahilerin kornea endotel hücre sayısını etkilemediği görüldü.

Tartışma: Penetran keratoplasti sonrası endotel hücre kaybı kaçınılmazdır. Cerrahi öncesi risk faktörleri belirlenmeli, cerrahi travma mümkün olduğunca en aza indirilmelidir. Operasyon sonrası sık aralıklarla yapılan muayeneler grefon ömrü açısından son derece önem teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Penetran keratoplasti, endotel hücresi, glokom

SUMMARY

The Change in Corneal Endothelial Cell Density After Penetrating Keratoplasty

Purpose: To determine changes in corneal endothelium after penetrating keratoplasty

Methods: Thirty-two patients who had penetrating keratoplasty were included in the study. The preoperative corneal endothelial cell numbers were calculated with specular microscopy. The postoperative changes in corneal endothelial cells were detected with confocal microscopy. The presence of glaucoma, cataract and the other complications were recorded.

Results: The mean endothelial cell number of donors were 2886.28 ± 436 . Postoperatively, the mean endothelial cell numbers were 2496.23 ± 440 , 2291 ± 420 , 2189 ± 468 at 2 months, 6 months and 12 months respectively. The endothelial cell loss was %23.6 at 12 months postoperatively. The endothelial cell variation and hexagonality did not change after the surgery. The accompanying surgeries did not have an effect on corneal endothelial cell numbers.

Discussion: The endothelial cell loss is inevitable after penetrating keratoplasty. Preoperative risk factors should be determined before the surgery. Surgical trauma should be minimized during the surgery. Closer examinations may increase the survival rate and prevent the rejections.

Key Words: Penetrating keratoplasty, endothelial cell, glaucoma

(* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Barış Yeniad, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hast.
A.D, Çapa-Şehremini 34093 İstanbul - Türkiye E-posta: byeniad@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 03.03.2009
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 23.04.2009
Kabul Tarihi: 27.04.2009

GİRİŞ

Penetran keratoplastinin uzun dönem sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri kronik endotel hücre kaybıdır. Endotel hücre kaybının nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak cerrahi travma, hücre yaşlanma, farklı derecede immün reaksiyonların bu kayıpta etkili olduğu ifade edilmektedir. Geniş serili çalışmalarda penetran keratoplasti sonrası gözlenen kronik yıllık endotel hücre kaybı 3-5 yıl arasında %7.8 (1), 5-10 yıl arasında ise %4.2 olarak bildirilmiştir (2).

Sağlıklı bir yetişkin bireyde endotel hücrelerinin yoğunluğu 2500-3000 hücre/mm² arasında değişir (3,4). Yaşlanma, travma, infeksiyon ve geçirilmiş cerrahiler kornea endotelinde stres yaratarak yoğunluğunu ve morfolojisini etkiler. Kesin bir sınır olmamakla birlikte 300-700 hücre/mm² arasında hücre yoğunluğuna sahip kornealarda dekompanasyon gelişebilir (3,4). Yaşa bağlı olarak yıllık %0.6 oranında endotel hücre kaybı gözlenirken, katarakt cerrahisinden sonraki 10 yıllık takipte yıllık azalma oranının %2.5 olduğu bildirilmektedir (5).

Bu çalışmada farklı etyolojik nedenlerle uygulanan başarılı penetran keratoplasti olgularında cerrahi sonrasında endotel hücre sayısına etkili olabilecek donör ve alıcı faktörler, cerrahi yöntemler ve sekonder etkenler incelenmiştir.

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D Kornea departmanında penetran keratoplasti uygulanmış ve takip süresi boyunca greft yetmezliği gelişmemiş 32 olgu incelendi. Tüm olguların preoperatif etyolojik nedeni, yaşı, cinsiyeti, kullanılan donörün yaşı ve donör bekleme süresi not edildi. Donör korneaların preoperatif endotel hücre özellikleri speküler mikroskop (Eyebank Specular Microscope, Bioptics LSM-2100) ile incelendi. Donör kornealarda santral, midperifer ve perifer bölgeden 3 adet resim alındı. Toplam endotel sayısının üçe bölünmesi ile donör korneanın endotel sayısı hesaplandı. 2000 hücre/mm³ üzerinde endotel sayısı olan kornealar cerrahi için kullanıldı. Tüm donör kornealar optisol solüsyonu içinde +4 derecede saklandı. Postoperatif ölçümler ise cerrahiden sonraki 2.ay, 6.ay ve 12.ayda konfokal mikroskop (Confoscan 2, Fortune) ile gerçekleştirildi.

Cerrahi sırasında donör butonların hepsi endotel tabakasının olduğu taraftan vakumlu trepan (Hessburg-Barron) ile kesildi. Alıcı yatak çapı 7.50-8.00 mm arasında, donör korneaların çapı ise alıcı yataktan 0.25 mm fazla olacak şekilde hazırlandı. Donör, alıcı yatağa tek tek veya devamlı 10/0 nylon sütürler ile yerleştirildi.

Toplam 32 olgunun 22'sinde sadece penetran keratoplasti, 10 tanesinde ise penetran keratoplasti ile birlikte ek cerrahiler uygulandı. Cerrahi sonrasında tüm olgulara topikal antibiyotik (günde 4 kez 1 damla) ve topikal steroid (günde 6 kez 1 damla) tedavisi başlandı. Topikal antibiyotik 2 hafta süre sonunda kesildi. Topikal steroid tedavisi ise dozu azaltılarak 1 yıl boyunca devam ettirildi. Cerrahi ve tüm ölçümler öncesinde hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

İstatistiksel analizler GraphPad Prism V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanısıra, grupların tekrarlayan ölçümleri arasında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman-Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşleştirilmiş t testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. P< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i erkek, 17'si kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 42.8±18 (17-77 yaş), donör korneaların yaşı ise ortalama 36.1±19 (3-63 yaş) olarak tespit edildi. Ortalama donör bekleme süresi 73.4±30 (12-144 saat) saat olarak hesaplandı. Ölüm prezervasyon süresi ise ortalama 5 saat 21 dakika olarak tespit edildi. Ölüm prezervasyon süresi ile endotel değişimleri arasında ilişki tespit edilemedi. Çalışmaya alınan olgular arasında uzun süreli donör bekleme süresi olanlar az olduğundan istatistiki değerlendirme yapılamadı.

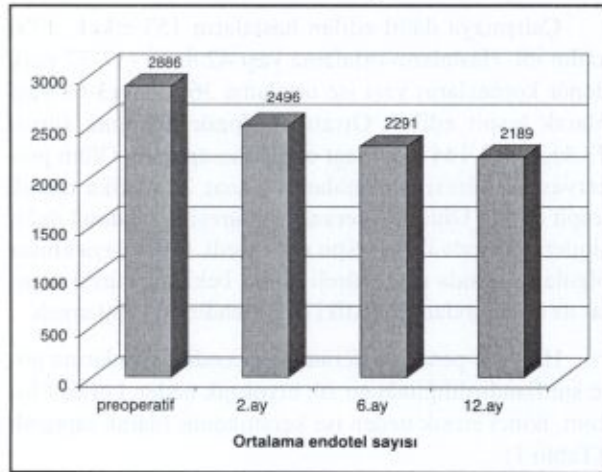
Hastalar penetran keratoplasti endikasyonlarına göre sınıflandırıldığında en sık etyolojik neden korneal lökom, ikinci en sık neden ise keratokonus olarak saptandı (Tablo 1).

Donör korneaların ve postoperatif grefton endotel hücrel sayıları değerlendirildiğinde, endotel hücrelerinin ortalama yoğunluğu preoperatif dönemde 2886.28±436, postoperatif 2.ayda 2496.23±440, 6.ayda 2291±420, 12.ayda ise 2189±468 olarak tespit edildi (Tablo 2). Endotel hücrelerinin kayıp oranı, penetran keratoplasti sonrası ilk 2 aylık dönemde %13.2, 1.yılda ise %23.6 olarak hesaplandı. Endotel hücre yoğunluklarına ait ölçümler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.0001). Endotel hücre yüzeyi varyasyonu ve hegzagonal hücre oranında ise preoperatif ve postoperatif ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Olgularımızın yaklaşık %40'ını oluşturan keratokonus ve lökom nedeni ile keratoplasti uygulanan olgular

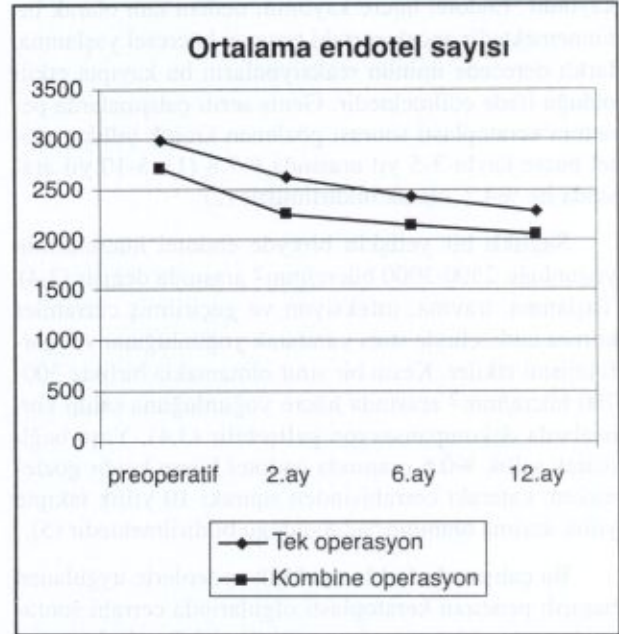
Tablo 1. Penetran keratoplasti uygulanan olgularda etyolojik nedenler

Etyoloji	Sayı	%
Korneal lökom	9	28.1
Keratokonus	6	18.75
Büllöz keratopati	6	18.75
Makuler distrofi	4	12.5
Fuch's distrofi	2	6.25
Regreft	2	6.26
Lattice distrofisi	1	3.1
Reis Bückler distrofisi	1	3.1
Herpetik keratit	1	3.1
Toplam	32	100

Tablo 2. Olguların takip süresi boyunca ortalama endotel hücre sayıları

diğer olgulardan ayrı bir grup olarak değerlendirildi. Ortalama endotel hücre kaybı açısından diğer hastalık grupları ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Toplam 32 olgunun 5 (%15.6)'inde katarakt ekstraksiyonu+AKIOL, 4 (%12.4)'ünde katarakt ekstraksiyonu + skleral askılı lens, 1 (%3.1)'inde ise trabekülektomi, penetran keratoplasti ile birlikte uygulandı. Ek cerrahi geçiren olgular ile diğerleri karşılaştırıldığında postoperatif dönemde endotel hücre kaybı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Endotel hücre değişimleri ile cinsiyet arasındaki ilişki de anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Hastalar tek tek veya devamlı sütürasyon tekniğine göre ayrıldığında endotel kaybı açısın-

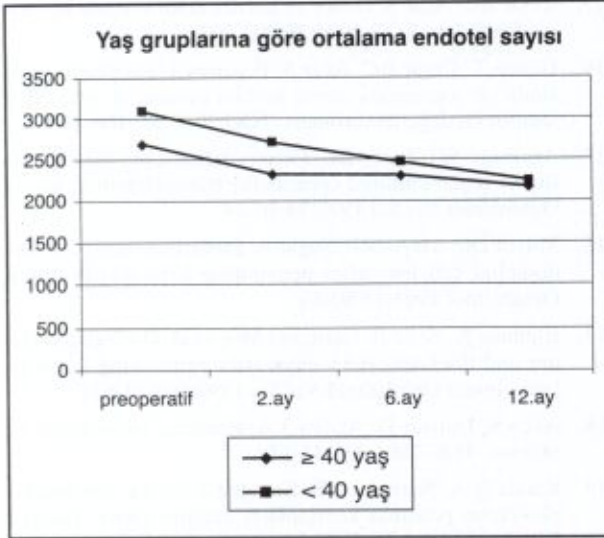
Tablo 3. Sadece penetran keratoplasti (tek operasyon), ve penetran keratoplasti+ek cerrahi (kombine operasyon) uygulanan olgularda takip süresi boyunca ortalama endotel sayısı değişimleri ($p>0.05$)

dan fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hastalar 40 yaş üstünde ve altında olmak üzere iki gruba ayrıldıklarında 40 yaş üstündeki grupta preoperatif endotel hücre yoğunluğu 2682 ± 254 , 40 yaş altındaki grupta ise 3090 ± 490 olarak saptandı ($p<0.01$). Endotel hücre kaybı oranı 1 yıl sonunda 40 yaş üzerindeki gruptaki donör kornealarda %19.2, 40 yaş altındaki grupta ise %27.7 olarak saptandı ($p>0.05$). Bu olgular değişen donör yaş gruplarından kornea aldıklarından donör yaş gruplarına göre değerlendirme yapılmadı.

TARTIŞMA

Penetran keratoplasti sık uygulanan ve başarılı sonuçları olan bir transplantasyon şeklidir. Thompson ve ark. geniş bir seride yaptıkları araştırmada grefon saydamlığını 5 yıl sonunda %88, 10 yıl sonunda ise %80 olarak bildirmişlerdir (6). Inou ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %77 olarak ifade edilmiştir (7). Birçok hastada uzun süre grefon saydamlığı korunmasına rağmen kronik endotel kaybı kaçınılmaz bir sonuç olarak ortaya konmaktadır. Literatürde endotel hücrelerinin toplam kayıp oranı penetran keratoplastiden sonraki 2.haftada %10.4-17, 1.ayda %18.3-33, 12.ayda ise %33.6-48.2 olarak ifade edilmiştir (1,7,8). Regresyon analizi ile yapılmış çalışmalarda uzun dönem sonuçlarda yıllık rölatif endotel hücre kaybı oranı 1-3 yıl arasında %9.4, 3-5 yıl

Tablo 4. Yaş gruplarına göre ortalama endotel hücre değişimleri. İki grup arasında preoperatif anlamlı fark saptanırken, 2. aydan itibaren bu farkın kapandığı görülmekte. 40 yaş üzerindeki grupta endotel hücrelerindeki değişimin daha sınırlı olduğu izlenmekte



arasında %7.8, 5-10 yıl arasında %4.2 ve 15-45 yıl arasında ise %2.6 olarak bildirilmiştir (8,9).

Penetran keratoplasti sonrası gözlenen endotel hücre kaybını etkileyebilecek en önemli faktörler; donör saklama yöntemleri ve süresi, donör korneanın post-mortem zamanı, donör ve hasta yaşı, cerrahi travma, cerrahi öncesi veya sonrasında gelişen glokom, allogreft rejeksiyonlar olarak sıralanabilir.

Donör korneaların korunması için hipotermik koruma veya uzun süreli organ kültürleri kullanılabilir. Her iki yöntemle de zamana bağlı olarak endotel hücre kaybı gelişir ve süre ile doğru orantılı olarak endotel hücre kaybı artar (9). Özellikle cerrahi sonrası ilk 2 ayda gelişen hücre kayıplarının direkt olarak saklama zamanı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Post-mortem zamanın uzaması ile endotel hücrelerinin etkilendiğini bildiren yayınlar mevcuttur (11) ancak bunun klinikte greft sonuçlarıyla korelasyonu farklılıklar göstermektedir (12,13).

Donör kornea yaşının greft üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Genel görüş yaşlı donör korneaların ve hasta yaşının postoperatif dönemde greft prognozunu etkilemediği yönünde olmasına karşın (14,15), endotel hücrelerine belirgin şekilde negatif etkilerinin olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (16). Bizim çalışmamızda ise preoperatif dönemde genç donörlerin lehine olan farkın 2. ayda azaldığı, 1. yılda ise genç donör kornealarındaki

hücre kaybının %27.7, yaşlı donör kornealarındaki kaybın ise %19.2 oranında gerçekleştiği saptandı. Bu sonuç yaşlı donör korneaların genç kornealara göre daha stabil endotel hücrelerine sahip olduğu için daha az hücre kaybettikleri ve bu nedenle greft prognozunu olumsuz etkilemediğini savunan yayınlar ile uyumlu bulunmuştur (5).

Cerrahi travma ve glokom ise endotel hücreleri üzerinde etkili olan diğer faktörlerdir. Presept olarak donör korneaların preoperatif dönemdeki ve erken postoperatif dönemdeki hücre yoğunlukları arasındaki fark transplantasyon sırasında kaybedilen endotel hücrelerinin sayısını yansıtır. Bu oran %23-29 oranlarında bildirilmektedir (17). Bizim çalışmamızda ise penetran keratoplasti sırasında uygulanan ek cerrahilerin endotel hücre kaybı üzerindeki etkileri araştırılmış ve ek cerrahi uygulanan grup ile sadece penetran keratoplasti uygulanan grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Cerrahi öncesi ve sonrasında gelişen glokomun kornea endotel hücreleri üzerine etkileri ile greft ömrünü kısalttığı bilinmektedir (18,19). Çalışmalarda 3 aydan uzun süre ilaç kullanımı ve veya glokom cerrahisi gerektirecek düzeyde intraoküler basınç yüksekliği olan hastalarda endotel hücre kayıplarının ve greft yetmezliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (2).

Yukarıda bahsedilen tüm faktörler endotel hücre kaybını etkileyebilmesine karşın penetran keratoplastiden 15-45 yıl sonra bile yıllık %2.6 oranında kronik endotel hücre kaybı gözlenebilmektedir (20). Bu kronik kaybın korunma koşulları ve şekli, cerrahi travma, etyoloji, donör yaşı veya hasta yaşı gibi faktörlerden farklı nedenleri olabileceği ortaya konmuştur. Armitage ve ark. penetran keratoplastiden sonra gözlenen hücre yoğunluğundaki azalmanın önce hızlı, daha sonra yavaş olmak üzere iki faz olduğunu öne sürmüşlerdir (21). Bu teoriye göre hızlı faz donör korneanın saklanma koşulları sırasında ve transplantasyon anında oluşan hücre kayıplarını, yavaş faz ise endotel hücrelerindeki kronik azalmayı temsil eder. Kronik endotel hücre kaybı, düşük dereceli immun yanıt, apoptoz ve endotel hücrelerinin donör korneadan alıcı yatağa göç etmesi ile açıklanmıştır (1,9,22,24). Bunlar arasında kronik düşük dereceli immun yanıt en çok taraftar toplayandır. Otolog rotasyonel keratoplasti uygulanmış hastalarda yıllık endotel hücre kaybının %1.1 olarak saptanması bu görüşü destekler (23).

Sonuç olarak mükemmel saklama koşulları, cerrahi zamanlama ve başarıya rağmen greftte endotel hücre kaybı kaçınılmazdır. Çalışmamızda ilk 2 aylık dönemde %13.1 yıllık dönemde ise %23 oranında endotel hücre kaybı gözlenmiştir. Polimegetizm ve pleomorfizm de-

ğerlerinde ise anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Penetrant keratoplasti uygulanacak hastalarda cerrahi öncesi risk faktörleri belirlenmeli, cerrahi sırasında minimum travma uygulanmalıdır. Postoperatif dönemde hastaların sıkı aralıklarla detaylı olarak izlenmesi grefon ömrü açısından son derece öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* 1994;118:185-196.
- Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, et al. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998;105:1855-1865.
- Edelhauser HS, Ubels CI. Cornea and Sclera in Adler's Physiology of the Eye. Kaufman PL, Alm A. Eds. St. Louis. Mosby International Ltd. 2003;47-114.
- Abib FC, Barreto J. Behaviour of corneal endothelial cell density over a lifetime. *J Cataract Ref Surg* 2001;27:1574-1578.
- Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued corneal endothelial changes over a ten year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-782.
- Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, et al. Long term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110:1396-1402.
- Inoue K, Amano S, Oshika T, et al. A 10-year review of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2004;44:139-145.
- Inoue K, Kimura C, Amano E, et al. Corneal endothelial changes twenty years after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:189-192.
- Langenbacher A, Nguyen NX, Seitz B. Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after non-mechanical penetrating keratoplasty in a regression model. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2003;241:975-981.
- Bourne WM. Corneal preservation: past, present and future. *J Refract Corneal Surg* 1991;7:60-61.
- Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, et al. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogenous group of patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:35-38.
- Chang SD, Pecego JG, Zadnik K, et al. Factors influencing graft clarity. *Cornea* 1996;15:557-581.
- Coşar BC, Acar S. Donör ve kornea dokusu epidemiyolojik özellikleri. *TOG* 2006;36:203-207.
- Gönen T, Coşar BC, Acar S. Penetrant keratoplasti öncesinde ve sonrasında donör kornea endoteline etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *TOG* 2007;37:406-413.
- Armitage WJ, Easty DL. Factors influencing the suitability of organ-cultured corneas for transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:16-24.
- Musch DC, Meyer RF, Sugar A. Predictive factors for endothelial cell loss after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993;11:80-83.
- Blüthner K, Seitz B, Graupner MG, et al. Graft endothelium and thickness 6-11 days after penetrating keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:633-637.
- Akça S, Dursun D, Akova YA. Penetrant keratoplasti ve glökom. *TOG* 2004;33:141-148.
- Karalezli A, Nurözler AB, Karagöz Y ve ark. Preoperatif glökomun penetrant keratoplasti üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:10-13.
- Zacks CM, Abbott RL, Fine M. Long term changes in corneal endothelium after keratoplasty. A follow-up study. *Cornea* 1990;9:92-97.
- Armitage Wj, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3226-3231.
- Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20:560-569.
- Reinhard T, Böhringer D, Huschen D, et al. Chronic endothelial cell loss of the graft after penetrating keratoplasty: influence of endothelial cell migration from graft to host. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:410-41
- Gain P, Thuret G, Chiquet C, et al. Cornea procurement from very old donors: post organ culture cornea outcome and recipient graft outcome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:404-411.