

Penetran Keratoplasti Yapılan Hastalarda Rejeksiyon Risk Faktörlerinin ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Risk Factors and Treatment Results in Patients with Penetrating Keratoplasty

Emine Esra KARACA^a,
Dilay ÖZEK^a,
Gökhan ÇELİK^a,
Özlem EVREN KEMER^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 22.10.2018
Received in revised form: 23.01.2019
Accepted: 26.01.2019
Available online: 31.01.2019

Correspondence:
Emine Esra KARACA
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
emineesra@yahoo.com

ÖZET Amaç: Penetran keratoplasti (PK) yapılan hastalarda rejeksiyon risk faktörlerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013-Ağustos 2018 tarihleri arasında PK yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Greft rejeksiyonu gelişenler çalışmaya dâhil edildi. Hastalar rejeksiyon risk faktörleri, tedavi yöntemleri, görme keskinlikleri, takip süresi, klinik bulgular ve rejeksiyona olan yanıt açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Penetran keratoplasti uygulanan 305 hastadan, akut greft rejeksiyonu gerçekleşen 22 hastanın 22 gözü çalışmaya dâhil edildi. PK sonrası gelişen akut greft rejeksiyon süresi ortalama 12,22±10,95 ay idi. Korneal vaskülarizasyon, önceden keratoplasti geçirmiş olmak, ön sineşi, glokom varlığı, çoklu cerrahi, sütür problemleri, enfeksiyon, kimyasal yanık ve herpetik keratit varlığı rejeksiyon risk faktörlerini oluşturmaktaydı. Tedavi verilen hastaların 11 (%50)'inde rejeksiyon gerilemişken, 11 (%50)'inde gerileme izlenmedi. Akut greft rejeksiyonu sırasında ortalama en iyi görme keskinliği 2,45±0,74 logMAR iken, tedavi sonrası üçüncü ayda görme keskinliği 1,88±1,09 logMAR idi. **Sonuç:** Korneal vaskülarizasyon, ön sineşi, glokom varlığı ve çoklu cerrahi geçirmiş olmak en önemli risk faktörlerini oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Greft reddi; korneal vaskülarizasyon; penetran keratoplasti; rejeksiyon risk faktörleri; rejeksiyon tedavisi

ABSTRACT Objective: To evaluate the risk factors and treatment outcomes of rejection in patients undergoing penetrating keratoplasty (PK). **Material and Methods:** The patients who underwent PK between January 2013-August 2018 were retrospectively analyzed. Patients with graft rejection were included in the study. The cases were evaluated in terms of risk factors for rejection, treatment modalities, visual acuity, duration of follow-up, clinical findings, and response to rejection. **Results:** Twenty-two eyes of 22 patients who underwent acute graft rejection from 305 patients undergoing penetrating keratoplasty were included in the study. The mean duration of acute graft rejection after PK was 12.22±10.95 months. Corneal vascularization, pre-keratoplasty, anterior synechia, the presence of glaucoma, multiple surgery, suture problems, infection, the presence of chemical burns and herpetic keratitis were the risk factors for rejection. In 22 patients, rejection was observed in 11 (50%), and 11 (50%) did not. The mean best visual acuity during acute graft rejection was 2.45±0.74 logMAR and the mean visual acuity was 1.88±1.09 logMAR at the third month after the treatment. **Conclusion:** Corneal vascularization, anterior synechia, presence of glaucoma and multiple surgery have been the most important risk factors.

Keywords: Graft rejection; corneal vascularization; penetrating keratoplasty; rejection risk factors; rejection treatment

Penetran keratoplasti (PK), günümüzde hâlen en sık uygulanan nakillerin başında gelmektedir.¹ Cerrahi tekniklerin geliştirilmesiyle PK başarısı giderek artmış olsa da greft rejeksiyonu önemli bir problem olmaya devam etmektedir.^{2,3} Keratoplasti prognozunda greftin saydamlılığının korunması önemlidir.⁴ Greft saydamlılığının korunması için de kornea endotelinin sağlıklı olması gerekmektedir. İmmün aracılı endotel rejeksiyonu kompleks immünolojik olaylar sonucu gelişen ve greftin de-

kompanzasyonuna neden olan bir durumdur. Rejeksiyon oranları vaka serilerinde %3,5-65 arasında değişmektedir.¹ Korneal greftin bozulmasının da en sık nedenidir.⁵ Yapılan çalışmalarda korneal neovaskularizasyon, herpetik göz hastalığı varlığı ve tekrarlayan korneal greft uygulanması gibi bazı risk faktörleri tanımlanmıştır.⁶⁻⁸ Korneal greft rejeksiyonunun tedavisi, diğer organ nakillerinde meydana gelen rejeksiyonlar kadar zor değildir. Ancak, bu konuda güçlü kanıtı dayalı bir profilaksi ve tedavi yöntemi de belirlenmiş değildir.

Şimdiye kadar çeşitli vaka serilerinde rejeksiyona neden olan risk faktörleri ve tedavi şekillerinin analizi yapılmıştır.

Bu çalışmada, 2013-2018 yılları arasında kliniğimizde PK uygulanmış hastalarda rejeksiyon risk faktörlerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2013-Ağustos 2018 tarihleri arasında PK yapılan ve en az altı aylık takip süresi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ankara Numune Hastanesi lokal etik komitesinden etik kurul onayı alınmıştır (E-18-2294). Dosya kayıtlarından elde edilen verilerle greft rejeksiyonu olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Greft rejeksiyonu olan hastalar yaş, cinsiyet, takip süresi, görme keskinliği, rejeksiyon risk faktörleri, klinik bulgular ve tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmiştir. Lamellar keratoplasti geçiren, tektonik amaçla keratoplasti yapılan ve düzenli takibe gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Greft rejeksiyonu olarak değerlendirilen hastalarda klinik bulgulardan bir ya da birkaçı mevcuttur. Bunlar; korneal ödem, Khodadoust çizgisi, keratik presipitat, ön kamarada hücre ve ön kamarada flaredir. Tek başına korneal ödemi olan hastalar olası greft yetmezliği tanısına karşılık çalışma dışı bırakıldı.

Risk faktörleri olarak; önceden keratoplasti geçirmiş olmak, stromal vaskularizasyon, ön sineşi, preoperatif glokom varlığı, geçirilmiş herpes virüs enfeksiyonu, kimyasal yanık, enfeksiyon, çoklu cerrahi ve sütür problemleri (gevşek sütür, sütür enfeksiyonu vb.) ele alınmıştır. Standart tedavi ola-

rak topikal deksametazon (Maxidex %0,1, Alcon, Belçika) ya da prednizolon asetat (Pred forte %1, Allergan, İrlanda) her saat başı damlatılacak şekilde başlanmıştır. Rejeksiyonun şiddetine ve sistemik hastalık varlığına göre hastalara üç gün intravenöz 1 g prednol-L verilmiştir. Topikal steroid ilk üç gün gece-gündüz saat başı olacak şekilde verilmiş, sonraki dört gün her 2 saatte bir damlaya düşürülmüştür. Sonraki hafta gece gündüz her 4 saatte bir olacak şekilde damlatmaları önerilmiştir. Üçüncü günde hastaların bulgularında gerileme yoksa topikal siklosporin %0,05 eklenmiştir. Korneal ödeme bağlı epitel defekti olan hastalara ek olarak koenzim Q10 içeren göz damlası (Visudrop, Visufarma, İtalya) verilmiştir. Steroid tedavisine bağlı göz içi basınç yüksekliliği olanlara antiglokom tedavisi başlanmıştır.

Takiplerde rejeksiyon semptom ve bulguları değerlendirilmiştir. Tedavi süresince hastalar birinci gün, üçüncü gün ve birinci hafta değerlendirilmiştir. Sonrasında rejeksiyon gerileyene kadar her hafta değerlendirilmeye devam edilmiştir. Rejeksiyon geriledikten sonra ilk iki ay her iki haftada bir, sonrasında üç ayda bir takibe alınmıştır. Greft rejeksiyon tedavisi, azalan steroid tedavisiyle birlikte; korneal ödem, ön kamarada aktivitesi ve endotelyal çizgilenme azaldıysa başarılı olarak kabul edilmiştir. Önceden keratoplasti olmuş ve çok yoğun vaskularizasyonu olan hastalara idame tedavisi olarak oral mikofenolat mofetil 2.000 mg (Cellcept, Roche, Hindistan) başlanmış ve 18-36 ay süreyle devam edilmesi planlanmıştır.

Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar SPSS for Win. Ver. 15,0 (SPSS Inc., Chicago, IL., ABD) paket programı ile yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak tanımlayıcı istatistikler, ortalama (\pm) standart sapma ve minimum maksimum olarak verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi; niceliksel (ölçümsel) verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz yöntemlerinde sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi, p<0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

PK uygulanan 305 (endikasyonlar sırasıyla: ektatik hastalıklar-112, büllöz keratopati-94, travma-50 ve

diğer-49) hastadan akut greft rejeksiyonu gerçekleştiren 22 hastanın 22 gözü çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 51,04±21,09 (12-82) yıl idi. Hastaların ortalama izlem süresi 28,77±11,32 (12-48) ay bulundu. Cerrahi endikasyonlar arasında 6 (%27,3) büllöz keratopati, 5 (%22,7) eski penetran göz yaralanması, 3 (%13,6) korneal skar, 2 (%9,1) keratit sekeli, 2 (%9,1) keratokonus, 2 (%9,1) herpetik keratit sekeli, 1 (%4,5) silikon keratopati, 1 (%4,5) grefon reddi mevcuttu. PK sonrası gelişen akut greft rejeksiyon süresi ortalama 12,22±10,95 (1-42) ay bulundu (Tablo 1). Rejeksiyon risk faktörleri, rejeksiyon sırasındaki bulgular ve tedavi şekli Tablo 2’de görülmektedir. Rejeksiyonda rol oynayan faktörlerin risk oranları Tablo 3’te görülmektedir. Vaskülarizasyon, ön sineşi, glokom, enfeksiyon ve çoklu cerrahinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde risk faktörlerini oluşturduğu görüldü (her birinde Odds oranı >1 ve p<0,05). Tedavi verilen hastaların 11 (%50)’inde rejeksiyon gerilemişken, 11 (%50)’inde gerileme izlenmedi (Resim 1, Resim 2). Tedaviye yanıt vermeyen 4

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri.

Hasta özellikleri	Toplam (n=22)
Yaş (yıl)	51,04±21,09 (12-82 yıl)
Cinsiyet (E/K)	6/16
Takip süresi	28,77±11,32 (12-48 ay)
Klinik bulgular	
Korneal ödem	22 (%100)
Khodadoust çizgisi	18 (%81,8)
Keratit presipitat	21 (%95,5)
Ön kamarada hücre	16 (%72,7)
Ön kamarada flare	14 (%63,6)
Endikasyonlar	
Büllöz keratopati	6 (%27,3)
Eski penetran göz yaralanması	5 (%22,7)
Korneal skar	3 (%13,6)
Keratit sekeli	2 (%9,1)
Keratokonus	2 (%9,1)
Herpetik keratit sekeli	2 (%9,1)
Silikon keratopati	1 (%4,5)
Grefon reddi	1 (%4,5)
Rejeksiyona kadar geçen süre (ay)	12,22±10,95 (1-42 ay)
GİB (mmHg)	15,77±4,90 (10-30 mmHg)

GİB: Göz içi basıncı.

TABLO 2: Rejeksiyona ait risk faktörleri.

Hasta özellikleri	Toplam (n=22)
Risk faktörleri	
Önceden keratoplasti geçirmiş olmak	2 (%9,1)
Vaskülarizasyon	16 (%72,7)
Ön sineşi	9 (%40,9)
Preoperatif glokom varlığı	5 (%22,7)
Postoperatif glokom varlığı	10 (%45,4)
HSV	2 (%9)
Kimyasal yanık	1 (%4,5)
Enfeksiyon (Nonherpetik keratit)	5 (%22,7)
Çoklu cerrahi	11 (%50)
Sütür problemleri (gevşek sütür, sütür enfeksiyonu vb.)	8 (%36,3)
Endikasyonlar	
Büllöz keratopati	6 (%27,3)
Eski penetran göz yaralanması	5 (%22,7)
Korneal skar	3 (%13,6)
Keratit sekeli	2 (%9,1)
Keratokonus	2 (%9,1)
Herpetik keratit sekeli	2 (%9,1)
Silikon keratopati	1 (%4,5)
Grefon reddi	1 (%4,5)
Topikal tedavi	
Prednizolon asetat	6 (%27,3)
Deksamethazon	16 (%72,7)
Siklosporin A	4 (%18,1)
Koenzim Q10	11 (%50)
Sistemik tedavi	
İntravenöz prednol-L 1 g pulse	17 (%77,2)
Diğer (mikofenolat mofetil)	3 (%13,6)

HSV: Herpes simpleks virüsü; GİB: Göz içi basıncı.

(%18,2) hastaya tekrar PK uygulandı. Akut greft rejeksiyonu sırasında ortalama en iyi görme keskinliği 2,45±0,74 (0,69-3) logMAR iken, tedavi sonrası üçüncü ayda görme keskinliği 1,88±1,09 (0,3-3) logMAR idi (Tablo 4). PK endikasyonuna göre gelişen akut greft rejeksiyon oranları ise Tablo 5’te görülmektedir.

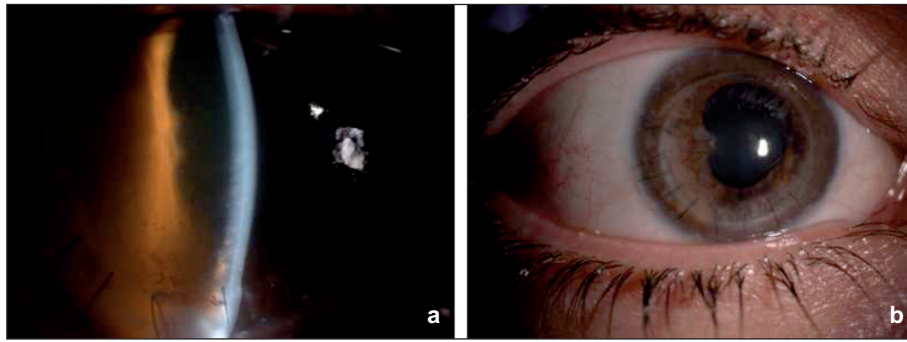
TARTIŞMA

Keratoplasti sonrası immünolojik greft rejeksiyonu diğer solid organ transplantasyonlarına göre daha nadir görülse de greft rejeksiyonu hâlen greft başarısızlığının en sık nedenidir. Bu durum korneanın avasküler doğası, immünsupresif oküler mikroçevre ve immün olarak ayrıcalıklı olması ile ilişkili-

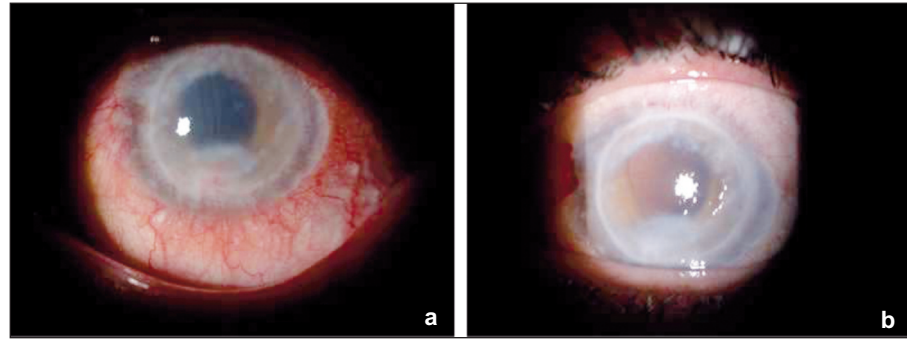
TABLO 3: Rejeksiyona ait parametrelerin risk oranları.

Parametreler	Odds oranı	p
Önceden keratoplasti geçirmiş olmak	2,2583	0,3074
Vaskülarizasyon	12,7347	0,0001
Ön sineşi	5,4303	0,0003
Glokom varlığı	4,2935	0,0014
HSV	1,6688	0,5142
Kimyasal yanık	4,4444	0,2049
Enfeksiyon (Nonherpetik keratit)	5,6513	0,0027
Çoklu cerrahi	6,2564	0,0001
Sütür problemleri (gevşek sütür, sütür enfeksiyonu vb.)	2,7976	0,0288

HSV: Herpes simpleks virüsü.



RESİM 1: a) Graft rejeksiyonu olan hastanın biyomikroskopik görünümü. Keratik presipitatlar, ön kamarada flare ve korneal ödem mevcut, b) Tedavi ile rejeksiyonun gerilediği izleniyor.



RESİM 2: a) Graft rejeksiyonu olan hastanın biyomikroskopik görünümü. Keratik presipitatlar, ön kamarada flare, korneal ödem ve yaygın vaskülarizasyon mevcut, b) Tedavi ile rejeksiyonun gerilemediği izleniyor. Grefon ödemli.

dir.⁹ Ancak, korneal neovaskülarizasyon ve eski graft rejeksiyonu gibi faktörlerin varlığında rejeksiyon riski artmaktadır.¹⁰ Bu çalışmada, farklı risk faktörlerinin varlığının ve rejeksiyon tedavisinin sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Beş yıl süresince kliniğimizde yapılan 305 PK hastasını incelediğimizde, 22'sinde graft rejeksiyonu geliştiği görülmüştür. Yaklaşık %7 oranındaki rejeksiyon varlığı literatürde paylaşılan oranlardan

oldukça düşüktür.¹¹ Rejeksiyon gelişen hastalarda en çok rastlanan risk faktörü %72,7 oranı ile vaskülarizasyon varlığı olarak saptanmıştır. Korneal neovaskülarizasyon ile korneanın immün ayrıcalıklı durumu kaybolmaktadır.¹² Korneal damarlar allograft immün yanıtının afferent kolunu oluşturmaktadır. Korneal vaskülarizasyonun graft rejeksiyona bu denli sebep olması, keratoplasti öncesi neovaskülarizasyonun inhibisyonu konusunu cazip

TABLO 4: Tedaviye yanıt durumu.

Hasta özellikleri	Toplam (n=22)
Tedaviye yanıt	
Başarılı	11 (%50)
Başarısız	11 (%50)
Rejeksiyon sırasında EİDGK (logMAR)	2,45±0,74 (0,69-3)
Tedavi sonrası EİDGK (logMAR)	1,88±1,09 (0,3-3)
Tekrar keratoplasti	4 (%18,1)

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

TABLO 5: Tedaviye yanıt durumu.

PK endikasyonları	Rejeksiyon oranları (n)
Büllöz keratopati (n=94)	6 (%6,38)
Ektatik hastalıklar (n=112)	2 (%1,78)
Travma (n=50)	6 (%12)
Diğer (keratit sekeli, korneal skar, grefon reddi) (n=49)	8 (%16)

PK: Penetran keratoplasti.

hâle getirmeye başlamıştır. Korneal neovaskülarizasyonu olanlarda topikal bevacizumab ve ranibizumab kullanımı gündeme gelmeye başlamıştır.¹³⁻¹⁵ Alıcı yataktaki neovaskülarizasyonun gelecekteki greft nakli başarısını %30 oranında azalttığı görülmüştür. Ayrıca, vaskülarize kadran sayısı arttıkça greft nakli başarısı düşmektedir.¹² Sellami ve ark., greft rejeksiyondaki en önemli risk faktörünün önceden geçirilmiş rejeksiyon ve korneal vaskülarizasyon olduğunu göstermişlerdir.¹⁶ Çalışmamızda da rejeksiyonu artıran en önemli risk faktörünün vaskülarizasyon olduğu göze çarpmaktadır.

Yamamoto ve ark.; rejeksiyon öyküsü, tekrarlanan greft nakli ve glokom varlığının keratoplasti başarısını düşürdüğünü gözlemlemişlerdir.¹⁷ Bizim çalışmamızdaki hastaların da 15'inde glokom mevcuttu ve ikisinin önceden keratoplasti geçirdiği belirlenmiştir. Göz içi basınç yüksekliği, kornea endotel hücrelerini direkt harabiyete uğratmaktadır.⁶ Glokomun kendisi ile birlikte topikal antiglokomatöz kullanımı rejeksiyon, immünolojik reaksiyon ile endotel dekompanzasyonuna ve oküler yüzey hastalığına neden olmaktadır. Topikal antiglokomatözler limbusta ve konjonktivada, lökosit ve fibroblast artışına yol açarak immünolojik rejeksiyon riskini artırmaktadır.^{18,19} Topikal antiglokomatözlerde bulunan benzalkonyum klorid toksik

etkisiyle oküler yüzey sağlığını bozmaktadır.²⁰ Bunlar da keratoplasti başarısını düşürmektedir.²¹

Periferik ön sineşinin donör endoteline ve kan damarlarına yakın olması rejeksiyon riskini artırmaktadır. Ön sineşi direkt traksiyon ile veya indirekt olarak artmış ön segment inflamasyonu yoluyla endotel hücre kaybını artırmaktadır. Yani, hem greft rejeksiyonunu hem de greft yetmezliğini artırmaktadır.^{6,8} Çalışmamızda, rejeksiyon hastalarının %40,9'unda periferik ön sineşi varlığı göze çarpmıştır.

Çalışmamızda göze çarpan en önemli risk faktörlerinden biri çoklu cerrahi geçirmiş olmaktır. Hastaların %50'sine daha önceden veya keratoplasti sırasında vitrektomi cerrahisi uygulanmıştı. Ayrıca, hastaların %36,3'ünde takip esnasında sütün problemleri ortaya çıkmıştır. Sütün ile ilgili komplikasyonlar yabancı cisim hissi, ağrı, epifora, fotofobiden enfeksiyonlara ve lokal inflamasyonun uyarılmasından dolayı rejeksiyon riski artışına kadar pek çok faktörü bünyesinde içermektedir.²²⁻²⁴ Sütün ekspoju ve absesi istenmeyen sonuçlarla karşımıza çıkabilmektedir. Sütün problemlerinin doğru manipülasyonu greft sağkalım başarısını artırmaktadır. Sütün etrafındaki vaskülarizasyon da rejeksiyon için risk faktörüdür.

Geçirilmiş herpetik keratit, enfeksiyon ve kimyasal yanık öyküsü, çalışmamızda yer alan diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. Kimyasal yanık öyküsü olan PK'lı hastalar yüksek riskli olarak takip edilmelidir.²¹ Önceden herpetik keratit geçirmiş olmak ve buna bağlı vaskülarizasyon da greft rejeksiyon riskini artırmaktadır.²⁵ Herpes virüs korneal vaskülarizasyona ve lökositik infiltrasyona neden olmaktadır. Opak kornea, korneal greft ile ortadan kaldırılrsa da vaskülarizasyon ve lökositik infiltrasyon rejeksiyon için risk faktörü olarak devam etmektedir.²⁶ Bunun dışında herpes virüs aktivasyonu da direkt sitotoksik etki ile greft rejeksiyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle antiviral profilaksisi PK yapılmış herpes hastalarında her daim akılda tutulmalıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda, PK geçiren hastalarda, en az bir yıl olmak üzere postoperatif 2x400 mg asiklovir önerilmiştir.²⁷⁻²⁹

Kliniğimizde herpetik keratit nedeni ile PK yapılan hastalara operasyon öncesi oral 2x400 mg asiklovir başlanıp en az bir yıl, en fazla iki yıl olacak şekilde devam edilmiştir.

Greft rejeksiyonu tedavisinde, diğer çalışmalarla benzer şekilde ilk basamak tedavi olarak tüm hastalarda topikal kortikosteroid kullanılmıştır.³⁰ Ek olarak hastaların %77,2'sine sistemik steroid tedavisi verilmiştir. Yanıt alınamayan hastalara, ek olarak topikal siklosporin A ya da koenzim Q10 başlanmıştır. Tüm bu önlemlere rağmen rejeksiyon gelişen hastalarda başarı oranı %50 olmuştur. Literatürde greft rejeksiyonu gelişen hastalarda tedavi ile %83 geri dönüş olduğu bildirilmiş olsa da serimizde bu oran daha düşük bulunmuştur.³¹ Tedaviye yanıtız olguların risk faktörleri incelendiğinde; hastaların tümünde korneal vaskülarizasyon, 8 (%72,7)'inde ön sineşi, 6 (%54,5)'sında glokom ve 7 (%63,6)'sinde çoklu cerrahi varlığı göze çarpmıştır. Bu hastaların en yüksek risk faktörlerini taşıması, tedaviye yanıtın düşük olmasını beraberinde getirmiştir.

SONUÇ

Serimizde greft nakil başarı oranı %93'lük oranla diğer çalışmalara göre oldukça yüksek bulunmuştur.³²⁻³⁴ Bu da riskli hastaların az olması ve başarı oranı yüksek olan ektatik hastalıkların endikas-

yonlarımız dâhilinde olması ile açıklanabilmektedir. Ancak, greft rejeksiyonu gelişen hastalarımızda tedavi ile greft sağkalım oranları literatüre göre düşük bulunmuştur. Korneal vaskülarizasyon, ön sineşi, glokom ve çoklu cerrahi varlığı bu hastalarda öne çıkan risk faktörleri olmuştur. Daha geniş serilerde yapılacak ileri düzeyde çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Özlem Evren Kemer; **Tasarım:** Emine Esra Karaca; **Denetleme/Danışmanlık:** Özlem Evren Kemer; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dilay Özek; **Analiz ve/veya Yorum:** Gökhan Çelik; **Kaynak Taraması:** Emine Esra Karaca; **Makalenin Yazımı:** Emine Esra Karaca.

KAYNAKLAR

- Rahman I, Huang MC, Carley F, Hillarby MC, Vasileiadis GT, Tullio A. The influence of donor and recipient factors in allograft rejection of the human cornea. *Eye (Lond)*. 2010;24(2):334-9. [Crossref] [PubMed]
- Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989-1995. *Ophthalmology*, 2000;107(4): 719-24. [Crossref]
- Al-Mezaine H, Wagoner MD; King Khaled Eye Specialist Hospital Cornea Transplant Study. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3): 324-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bourne WM. One-year observation of transplanted human corneal endothelium. *Ophthalmology*. 1980;87(7):673-9. [Crossref]
- Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):311-9. [Crossref] [PubMed]
- Wilson SE, Kaufman HE. Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 1990;34(5):325-6. [Crossref]
- Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ. Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Collaborating Surgeons*. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(8): 631-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. *Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group*. *Ophthalmology*. 1994;101(9):1536-47. [Crossref]
- Hori J. Mechanisms of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2008;1(2-4):94-100. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Stulting RD, Sugar A, Beck R, Belin M, Dontchev M, Feder RS, et al. Effect of donor and recipient factors on corneal graft rejection. *Cornea*. 2012;31(10):1141-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kharod-Dholakia B, Randleman JB, Bromley JG, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns of the Cornea Society (2011). *Cornea*. 2015;34(6):609-14. [Crossref] [PubMed]
- Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1300-5.e7. [Crossref] [PubMed]

13. Bock F, Onderka J, Dietrich T, Bachmann B, Kruse FE, Paschke M, et al. Bevacizumab as a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(6):2545-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(2):281-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim TI. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008;115(6):e33-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Sellami D, Abid S, Bouaouaja G, Ben Amor S, Kammoun B, Masmoudi M, et al. Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc.* 2007;39(8):2609-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Yamamoto S, Shimmura-Tomita M, Satake Y, Shimazaki-Den S, Shimmura S, Shimazaki J. [Factors affecting outcomes of repeated penetrating keratoplasty]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2015;119(9):625-31.
18. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology.* 1989;96(3):327-35. [[Crossref](#)]
19. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology.* 1999;106(3):556-63. [[Crossref](#)]
20. Baudouin C. Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol.* 1996;7(2):80-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Price MO, Thompson RW Jr, Price FW Jr. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(8):1087-92.
22. Olson RJ. Complications associated with running 11-0 nylon suture in penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg.* 1982;13(7):558-61.
23. Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Intraoperative versus postoperative suture adjustment after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 1998;17(6):590-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Dana MR, Goren MB, Gomes JA, Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ. Suture erosion after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 1995;14(3):243-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. van Rooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L, Völker-Dieben HJ, Eggink CA, Geerards AJ, et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology.* 2003;110(10):1916-9. [[Crossref](#)]
26. Kuffova L, Knickelbein JE, Yu T, Medina C, Amescua G, Rowe AM, et al. High-risk corneal graft rejection in the setting of previous corneal herpes simplex virus (HSV)-1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):1578-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Garcia DD, Farjo Q, Musch DC, Sugar A. Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea.* 2007;26(8):930-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. van Rooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L, Völker-Dieben HJ, Eggink CA, Geerards AJ, et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology.* 2003;110(10):1916-9. [[Crossref](#)]
29. Tambasco FP, Cohen EJ, Nguyen LH, Rapuano CJ, Laibson PR. Oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(4):445-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Barker NH, Henderson TR, Ross CA, Coster DJ, Williams KA. Current Australian practice in the prevention and management of corneal allograft rejection. *Clin Exp Ophthalmol.* 2000;28(5):357-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Perera C, Jhanji V, Lamoureux E, Pollock G, Favilla I, Vajpayee RB. Clinical presentation, risk factors and treatment outcomes of first allograft rejection after penetrating keratoplasty in early and late postoperative period. *Eye (Lond).* 2012;26(5):711-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Pleyer U, Steuhl KP, Weidle EG, Lisch W, Thiel HJ. Corneal graft rejection: incidence, manifestation, and interaction of clinical subtypes. *Transplant Proc.* 1992;24(5):2034-7.
33. Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(4):599-604. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1998;105(10):1855-65. [[Crossref](#)]