

## Donor Graft Quality Used for Penetrating Keratoplasty versus Deep Anterior Lamellar Keratoplasty

Feizi S, MD\*; Javadi MA, MD; Karimian F, MD; Shahabi C, MD; Taheri N, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding Author: sepehrfeizi@yahoo.com

Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) has recently been introduced as an alternative procedure to penetrating keratoplasty (PK) for corneal pathologies not affecting the corneal endothelium. DALK does not rely on donor endothelium and requires less rigid criteria for donor corneal tissue quality. Therefore, DALK makes it possible to use donor corneas deemed unsuitable for PK. Furthermore, lamellar keratoplasty allows acellular corneal tissue to be transplanted. As a result, long-term preservation techniques are being revisited to increase the availability of donor corneas and subsequently alleviate constraints of availability, cost, storage, and transportation in many countries. The recent alterations in corneal transplantation techniques and hence the type of donor cornea tissues used for each technique, may require corneal surgeons and eye banks to reevaluate their selection criteria. The purpose of this systematic review is to present an updated analysis on the type and quality of donor corneas used for PK and DALK, assess the influence of donor and eye bank factors on the quality of donor corneas, and determine whether any of these donor factors affect clinical outcomes, complications, and graft survivals.

**Keywords:** Corneal Transplantation, Penetrating Keratoplasty, Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, Donor Graft Quality

• Bina J Ophthalmol 2015; 20 (2): 183-189.

Received: 15 June 2014

Accepted: 4 September 2014

### ویژگی‌های بافت قرنیه دهنده استفاده شده در پیوند قرنیه نافذ در مقایسه با پیوند قرنیه لایه‌ای عمیق قدامی

دکتر سپهر فیضی<sup>۱</sup>، دکتر محمدعلی جوادی<sup>۲</sup>، دکتر فرید کریمیان<sup>۳</sup>، دکتر کاملیا شهابی<sup>۴</sup> و دکتر نازلی طاهری<sup>۵</sup>

به تازگی پیوند قرنیه لایه‌ای عمیق قدامی (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty; DALK) به عنوان یک روش جایگزین برای پیوند قرنیه نافذ (Penetrating Keratoplasty; PK) جهت بیماری‌های قرنیه‌ای که اندوتلیوم را درگیر نمی‌کنند، معرفی شده است. در عمل DALK، نیازی به قرنیه با کیفیت مطلوب از نظر سلول‌های اندوتلیوم نمی‌باشد، بنابراین معیار انتخاب بافت قرنیه راحت‌تر است. این امتیاز منجر به افزایش دسترسی به بافت قرنیه‌های دهنده شده است. در ضمن به علت این که پیوند لایه‌ای قرنیه امکان استفاده از بافت قرنیه فاقد سلول را فراهم می‌کند، اخیراً روش‌های نگهداری طولانی‌مدت به عنوان راهی برای افزایش دسترسی به بافت قرنیه و رفع محدودیت‌های ناشی از هزینه نگهداری و حمل و نقل مورد توجه قرار گرفته‌اند. تغییرات جدید در روش پیوند قرنیه و بنابراین نوع قرنیه دهنده مورد نیاز، بانک‌های چشم و جراحان قرنیه را ملزم به بازنگری مجدد در معیارهای انتخاب بافت قرنیه می‌نماید. این تغییر در معیار انتخاب باید بر اساس شواهد باشد. هدف از این مقاله، مرور نظام‌مند بر نوع و کیفیت قرنیه‌های دهنده مورد استفاده در DALK و PK می‌باشد. هم‌چنین این مطالعه تاثیر ویژگی‌های وابسته به دهنده و متغیرهای مربوط به نگهداری بر روی کیفیت قرنیه‌های پیوند شده را ارزیابی و اثر کیفیت قرنیه پیوند شده بر روی نتایج بالینی، عوارض و بقا پیوند را بررسی می‌نماید.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۳؛ دوره ۲۰، شماره ۲: ۱۸۹-۱۸۳.

• پاسخ گو: دکتر سپهر فیضی (e-mail: sepehrfeizi@yahoo.com)

۱- استادیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- فلوشیپ قرنیه- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دستیار چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۲۵ خرداد ۱۳۹۳

تایید مقاله: ۱۳ شهریور ۱۳۹۳

پیوند شده می باشد. هم چنین تاثیر هر یک از این عوامل بر نتایج بالینی و عوارض پس از عمل و بقا پیوند بررسی می گردد.

### روش پژوهش

هدف از این ارزیابی پاسخ به پرسش های زیر می باشد:

- ۱- چه کیفیتی از بافت قرنیه دهنده برای PK و DALK به کار می رود؟
- ۲- تاثیر مشخصات دهنده و عوامل مربوط به نگهداری بر روی کیفیت قرنیه های پیوند شده چگونه است؟
- ۳- آیا مشخصات قرنیه دهنده و بانک چشم روی نتایج بالینی، عوارض و میزان بقا پیوند به دنبال PK و DALK تاثیر گذار است؟

### توصیف شواهد مورد استفاده در این مقاله مروری

جستجو، ابتدا در متون چشم پزشکی انگلیسی زبان در PubMed صورت گرفت. هم چنین فهرست منابع مقالات مطالعه شده جهت شناسایی مقالات مربوط و مناسب بررسی شد. کلمات کلیدی استفاده شده در این جستجو Corneal Transplantation در ترکیب با کلمات کلیدی Deep Anterior Lamellar Keratoplasty یا DALK یا Deep Lamellar Keratoplasty یا Maximum Depth یا Anterior Lamellar Keratoplasty و Penetrating Keratoplasty یا Full-Thickness Keratoplasty همراه با کلمات کلیدی Donor Quality یا Donor Grading بود.

در مرحله بعد سطح شواهد هر یک از مقالات تعیین شد. سطح شواهد یک، شامل کارآزمایی بالینی تصادفی شده که طراحی مناسب و دقیق داشتند، سطح شواهد دو برای مطالعات آینده نگر غیر تصادفی، مورد- شاهدهی و هم گروهی و سطح شواهد سه شامل گزارش مورد، گزارش موارد و مطالعات مورد شاهدهی یا هم گروهی با کیفیت پایین در نظر گرفته شد.

### یافته ها

نویسندگان ۶۱ مقاله از منبع PubMed را ارزیابی و ۴۸ مقاله را

### مقدمه

پیوند قرنیه نافذ (Penetrating Keratoplasty; PK) به نوعی از پیوند اطلاق می شود که در آن تمام ضخامت و قرنیه گیرنده با قرنیه دهنده جایگزین می شود. پیوند قرنیه لایه ای عمیق قدامی (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty; DALK) به طور انتخابی لایه های استرومای غیرطبیعی قرنیه را با بافت طبیعی جایگزین می نماید. در این روش اندوتلیوم سالم میزبان حفظ شده و خطر رد پیوند اندوتلیال قرنیه حذف می شود.<sup>۱</sup> از امتیازات این روش این است که تعداد سلول های اندوتلیال قرنیه پس از DALK به میزان کمتری کاهش می یابد،<sup>۲</sup> در حالی که نتایج بینایی و انکساری حاصل از آن قابل مقایسه با نتایج پس از PK می باشد.<sup>۳،۴</sup> تغییرات اخیر در روش های پیوند قرنیه و بنابراین نوع بافت قرنیه دهنده مورد استفاده در هر روش نیاز به بازنگری در معیارهای انتخاب بافت قرنیه را مطرح می نماید، بنابراین ضروری است که این بازنگری مبتنی بر شواهد (Evidence-base) باشد. در مورد کیفیت بافت قرنیه دهنده که در هر روش از پیوند قرنیه مورد استفاده قرار می گیرد، اتفاق نظر وجود ندارد. عوامل مرتبط با دهنده مانند سن، بیماری های موضعی و سیستمیک، علت مرگ و آسیب های ناشی از ضربه و هم چنین عوامل مربوط به بانک چشم شامل روش نگهداری، زمان بین مرگ تا نگهداری بافت و طول مدت نگهداری می توانند روی کیفیت نهایی قرنیه تاثیر گذار باشند. در پیوند قرنیه به روش PK که به منظور بهبود دید صورت می گیرد از بافت های قرنیه دهنده با کیفیت خوب استفاده می شود تا سلول های اندوتلیال کافی برای کل طول عمر گیرنده فراهم شود. از زمان معرفی پیوند قرنیه لایه ای عمیق قدامی (DALK)، بسیاری از جراحان بافت های قرنیه ای که زمان نگهداری طولانی و کیفیت پایین تری داشته اند را مورد استفاده قرار داده اند که بر اساس عدم نیاز به اندوتلیوم مناسب قرنیه دهنده در این روش می باشد.<sup>۵</sup>

هدف این مطالعه مروری نظام مند، بررسی نوع و کیفیت قرنیه دهنده استفاده شده در DALK در مقایسه با PK و نیز ارزیابی اثر عوامل مرتبط با قرنیه دهنده و بانک چشم روی کیفیت قرنیه

در بسیاری از مطالعات که اثر خصوصیات قرنیه دهنده و متغیرهای مربوط به نگهداری را روی کیفیت قرنیه دهنده و تعداد سلول‌های آندوتلیال آن مورد بررسی قرار گرفته‌اند، سن دهنده و مدت زمان نگهداری قرنیه به عنوان عوامل اصلی برای مناسب بودن کیفیت بافت جهت پیوند به روش PK گزارش شده‌اند. Gavrilov<sup>۳۲</sup> گزارش کرد که ۱۳ درصد از قرنیه‌های نگهداری شده در محیط کشت از افراد دهنده زیر ۴۰ سال به علت اندوتلیوم ناکافی، برای PK نامناسب بودند در حالی که این میزان برای دهنده‌های بالای ۸۰ سال به ۳۲ درصد افزایش یافت. The Cornea Donor Study که برای تعیین مناسب بودن قرنیه‌های نگهداری شده در Cold-storage برای انجام PK انجام شد، نشان داد که همراهی منفی بین افزایش سن و تعداد سلول‌های آندوتلیال دهنده وجود دارد.<sup>۱۶</sup>

Armitage و همکاران<sup>۲۴</sup> نشان دادند که سن دهنده و مدت زمان نگهداری در Organ Culture به ویژه مورد اول از عوامل اصلی تاثیرگذار بر روی کیفیت آندوتلیال می‌باشند. در مطالعه ایشان احتمال سلول آندوتلیال کمتر از ۲۵۰۰ سلول در میلی‌متر مربع، با افزایش سن قرنیه دهنده و زمان نگهداری طولانی‌تر افزایش یافت.<sup>۲۴</sup> هم‌چنین با افزایش زمان از هنگام تخلیه چشم تا نگهداری بافت، احتمال تعداد سلول‌های آندوتلیال کمتر از ۲۵۰۰ افزایش یافته ولی اثر این متغیر جزئی بود.<sup>۲۴</sup>

Grabska-Liberek و همکاران<sup>۳۳</sup> دریافتند که وضعیت مورفولوژیک قرنیه‌های مناسب جهت PK به طور عمده به مدت زمان مرگ تا نگهداری، سن قرنیه دهنده، علت مرگ و مدت زمان نگهداری بافت بستگی دارد. در مطالعه ایشان درصد قرنیه با کیفیت بسیار خوب و عالی در مواردی که قرنیه در مدت بسیار کوتاهی پس از مرگ (تا ۵ ساعت) تهیه شده بود بیش‌تر از زمانی بود که قرنیه بین ۱۲-۸ ساعت پس از مرگ جدا شده بود. هم‌چنین درصد فزاینده‌ای از افت سلول‌های آندوتلیال ۷ روز پس از نگهداری بافت ملاحظه گردید که مستقل از سایر عوامل بود.<sup>۳۳</sup>

یک مطالعه دیگر گزارش کرد که در افراد دهنده با سن ۸۵ سال و بیش‌تر، تعداد سلول‌های آندوتلیوم کم‌تر و موارد حذف به علت اندوتلیوم نامناسب شایع‌تر است.<sup>۱۷</sup> با این حال، افت سلول‌های آندوتلیال پس از ذخیره‌سازی در Organ Culture در قرنیه‌ها با سن بالای دهنده در مقایسه با قرنیه‌های حاصل از دهنده جوان‌تر، کم‌تر بود و در نهایت تعداد سلول‌ها در انتهای زمان نگهداری بین دو گروه تفاوتی نشان نداد.<sup>۱۷</sup> یک مطالعه که افت سلول‌های آندوتلیال حین نگهداری قرنیه در محیط کشت بافتی را اندازه‌گیری

که به طور قطعی یا بالقوه شامل معیارهای انتخاب بودند، بررسی نمودند. نویسندگان نسخه کامل این ۴۸ مقاله را برای ارزیابی بیش‌تر مورد ارزیابی نقادانه قرار دادند.

روش مطالعه در ۹ مقاله به صورت کارآزمایی دوسوکور و آینده‌نگر (سطح شواهد یک) بود که همه شامل گزارشاتی از Cornea Donor Study (مطالعات قرنیه دهنده) بودند.<sup>۱۶-۸</sup> چهار مطالعه به طور آینده‌نگر و غیرتصادفی (سطح شواهد دو) انجام شده بود.<sup>۲۰-۱۷</sup> سایر مطالعات به صورت گزارش مورد مقایسه‌ای یا غیرمقایسه‌ای (سطح شواهد سه) بودند.<sup>۴۸-۲۱</sup>

### نوع و کیفیت قرنیه‌های دهنده مورد استفاده در PK و DALK

قرنیه‌های استفاده شده جهت PK با کیفیت خوب تا عالی و دارای ویژگی‌های زیر بودند: سن دهنده از ۱ الی ۹۶ سال<sup>۳۷-۲۳</sup> تعداد سلول‌های آندوتلیال از ۲۰۰۰ تا بیش از ۳۰۰۰ سلول در میلی‌متر مربع<sup>۲۴، ۱۸، ۱۰، ۹، ۲۴</sup> زمان مرگ تا نگهداری بین ۴۵ دقیقه تا ۲۲/۳ ساعت<sup>۲۵، ۲۳، ۲۲، ۱۹</sup> و حداکثر زمان نگهداری ۱۴ روز در Cool-storage Media و ۴ هفته در Organ Culture بود.<sup>۲۱-۱۹</sup> بر خلاف پیوند قرنیه نافذ، در DALK قرنیه‌های دهنده با کیفیت پایین تا عالی مورد استفاده قرار گرفت<sup>۲۷، ۲۶</sup>. به علاوه قرنیه‌هایی که به مدت طولانی نگهداری شده و فاقد سلول بودند نیز پیوند شدند.<sup>۳۱-۲۸</sup>

در یک مطالعه مربوط به DALK، بافت‌های قرنیه دهنده با سن بین ۱۲ و ۷۲ سال، کیفیت پایین تا عالی، تعداد سلول‌های آندوتلیال بین ۱۱۲۸ و ۴۲۵۵ سلول در میلی‌متر مربع، زمان مرگ تا نگهداری تا ۵۶ ساعت و زمان نگهداری تا ۱۳ روز در محیط Optisol در دمای ۴°C- پیوند شد.<sup>۲۶</sup> در یک مطالعه دیگر قرنیه دهنده با ویژگی‌های زیر مورد استفاده قرار گرفت: سن دهنده بین ۲۸ و ۸۸ سال، تعداد سلول‌های آندوتلیال بین ۱۰۰ و ۳۳۰۰ سلول در میلی‌متر مربع و زمان نگهداری تا ۳۵ روز در محیط کشت بافتی (۳۱°C).<sup>۲۷</sup>

در برخی مطالعات از قرنیه‌های منجمد که بین ۲/۷ تا ۹/۶ ماه نگهداری شده بودند برای عمل DALK استفاده شده است.<sup>۳۱-۲۸</sup> این مطالعات به طور عمده از Lyophilization یا مواد شیمیایی برای دهیدراته کردن قرنیه قبل از Cryopreservation استفاده کردند.<sup>۳۰-۲۸</sup> با این وجود در یک مطالعه، Cryopreservation بدون دهیدراته کردن قبلی بافت انجام شده بود.<sup>۳۱</sup>

### تأثیر متغیرهای مربوط به قرنیه دهنده و نگهداری روی تعداد سلول‌های آندوتلیال و کیفیت بافت

Parekh و همکاران<sup>۲۵</sup> گزارش کردند در صورتی که مدت زمان پس از مرگ برابر یا بیش از ۱۰ ساعت باشد، درصد کاهش سلول‌های اندوتلیال یک سال و ۳ سال پس از عمل بیش‌تر از میزانی است که این مدت زمان کم‌تر از ده ساعت باشد. در یک مطالعه مشخص شده که هر چه میزان پایه سلول‌های آندوتلیوم بیش‌تر و سن دهنده جوان‌تر باشد، تعداد این سلول‌ها بعد از عمل بیش‌تر است.<sup>۹</sup>

Lass و همکاران<sup>۱۱</sup> مشاهده کردند که سن کم‌تر و جنس زن فرد دهنده به طور بارزی با سلول‌های آندوتلیوم بیش‌تر در طول مدت پی‌گیری ارتباط دارد. در مطالعه ایشان، علت مرگ دهنده و زمان بین مرگ و نگاه‌داری یا جراحی رابطه معناداری با تغییرات تعداد این سلول‌ها در طول پی‌گیری نداشت.<sup>۱۱</sup> در یک مطالعه، اثر منفی بارز بین زمان پس از مرگ و سن دهنده با کاهش مزمن تعداد سلول‌های اندوتلیال بعد از PK در قوزقرنیه نشان داده شد.<sup>۳۸</sup>

در دو مطالعه، تاثیر سن فرد دهنده بر روی دید نهایی پس از پیوند قرنیه بررسی شد.<sup>۱۷،۳۹</sup> Gain و همکاران<sup>۱۷</sup> گزارش کردند که تفاوت بارزی بین دو گروه دهنده (جوان‌تر یا مسن‌تر از ۸۵ سال) از نظر دید و آستیگمات پس از پیوند وجود ندارد. Halliday و Ritten<sup>۳۹</sup> گزارش کردند که ارتباط بارزی بین سن دهنده و زمانی که طول می‌کشد تا دید پس از عمل به ۶/۱۲ برسد وجود ندارد.

یک مطالعه دیگر هم نشان داد که سن فرد دهنده و سازگاری ABO و یا هر ویژگی دیگر وی، با وقوع واکنش رد پیوند ارتباطی ندارد.<sup>۸</sup> با این حال سن کم‌تر فرد دهنده، یک عامل خطر برای واکنش رد پیوند (نه شکست پیوند) در سه مطالعه دیگر بود.<sup>۱۷،۴۰ و ۴۸</sup>

با وجود نتایج متناقض در رابطه با اثرات متغیرهای فرد دهنده و نگاه‌داری روی تعداد و مشخصات ظاهری آندوتلیوم قرنیه، در بیش‌تر مطالعات نشان داده شده که روش نگاه‌داری دهنده و طول مدت نگاه‌داری، سن دهنده، علت مرگ، تعداد سلول‌ها و یا مشخصات ظاهری آندوتلیوم دهنده قبل از عمل اثر معناداری روی شکست و عدم موفقیت پیوند ندارد.<sup>۱۳،۱۷،۲۹،۳۲،۴۰ و ۴۲</sup>

در یک مطالعه گزارش شده که عوامل خطر شکست پیوند به علت نارسایی دیررس اندوتلیالی شامل تعداد کم سلول‌های آندوتلیالی قبل از عمل و سن بالای دهنده می‌باشد.<sup>۴۷</sup> در Cornea Donor Study، نویسندگان مشاهده کردند که سن بالاتر افراد دهنده به طور بارزی با میزان کم‌تر موفقیت پیوند در پی‌گیری‌های طولانی‌تر همراه است.<sup>۱۵</sup>

کرد نشان داد که جنسیت دهنده، سن، علت مرگ و زمان پس از مرگ ارتباط زیادی با درصد افت سلول‌ها ندارد.<sup>۲۵</sup> با این همه طول مدت نگاه‌داری ارتباط معناداری با افت سلول‌های آندوتلیوم به میزان ۰/۰۷ درصد کاهش به ازای هر روز از نگاه‌داری بافت را نشان داد.<sup>۲۵</sup>

در مطالعه دیگر اثر مشترک سن و علت مرگ فرد دهنده پیوند روی تعداد سلول‌های اندوتلیال قرنیه تازه انسان بررسی شد و مشخص شد که بیماری‌های مزمن و خطرناک مثل سرطان، سلول‌های اندوتلیال را با درجات شدیدتری نسبت به بیماری‌های که باعث مرگ ناگهانی می‌شوند، کاهش می‌دهند. این اثر منفی سرطان روی تراکم سلول‌های اندوتلیال باعث تشدید اثر کاهندگی سن بالای دهنده گردید.<sup>۳۴</sup>

#### اثر متغیرهای دهنده و نگاه‌داری بر روی نتایج بالینی، عوارض و بقای پیوند پس از PK

در پنج مطالعه اثر متغیرهای مرتبط به نگاه‌داری و دهنده روی مشکلات مربوط به اپی‌تلیوم پس از PK بررسی شد.<sup>۱۹،۲۳،۳۵-۳۷</sup> فاصله زمانی میان مرگ تا زمان نگاه‌داری و کل مدت نگاه‌داری بافت به طور قابل توجهی با افزایش شیوع نقص اپی‌تلیالی در روز اول<sup>۲۳</sup> و کراتوپاتی رشته‌ای ارتباط داشت.<sup>۱۹</sup> Kim و همکاران<sup>۳۵</sup> گزارش کردند که شدت نقص اپی‌تلیالی ارتباط معناداری با مدت زمان نگاه‌داری تا جراحی دارد.

Borderie و همکاران<sup>۳۶</sup> در تحلیل تک‌متغیره (Univariate Analysis) یک رابطه معنادار بین زمان مرگ تا نگاه‌داری و مدت زمان نگاه‌داری بافت با مدت زمان لازم جهت ترمیم کامل اپی‌تلیوم قرنیه پیوند شده مشاهده کردند. با این حال در تحلیل چندمتغیره (Multivariate Analysis) هیچ‌یک از عوامل فوق اثر معناداری با زمان ترمیم اپی‌تلیوم نداشتند. Mannis و همکاران<sup>۳۷</sup> با بررسی کراتوپاتی سطحی یک هفته بعد از PK نشان دادند که ارتباطی بین این عارضه و سن دهنده و مدت زمان مرگ تا نگاه‌داری و زمان نگاه‌داری تا جراحی یا وضعیت اپی‌تلیوم دهنده وجود ندارد.

ارتباط دیگری که به طور گسترده بررسی شده، اثر متغیرهای مرتبط با دهنده و نگاه‌داری روی تعداد سلول‌های آندوتلیوم بعد از پیوند قرنیه می‌باشد که نتایج متناقضی را نشان داد. Langenbacher و همکاران<sup>۲۱</sup> گزارش کردند که ارتباط معنی‌دار آماری بین کاهش سالانه سلول‌های اندوتلیال و سن دهنده و زمان پس از مرگ وجود ندارد. با این حال در مطالعه آن‌ها طول زمان نگاه‌داری با کاهش سالانه سلول‌های اندوتلیال ارتباط معنی‌دار آماری داشت.

## اثر متغیرهای دهنده و نگهداری بر روی نتایج بالینی، عوارض و بقای پیوند به دنبال DALK

Borderie و همکاران<sup>۲۷</sup> اثر مشخصات فرد دهنده روی نتایج پیوند لایه‌ای قدامی که به روش‌های مختلف در یک گروه ناهمگون از بیماری‌های قرنیه با اندوتلیوم سالم انجام شده بود بررسی و دریافتند که سن دهنده، تنها مشخصه‌ای است که پس از جراحی روی بهبود دید اثر معنادار دارد. در این مطالعه، دید پس از عمل در مواردی که فرد دهنده مسن‌تر از ۸۰ سال بود، به طور بارزی کم‌تر بود<sup>۲۷</sup>.

Heindl و همکاران<sup>۴۳</sup> بین مدت نگهداری بافت دهنده و نتایج بینایی یک سال پس از DALK ارتباط معناداری پیدا نکردند. فیضی و همکاران<sup>۲۶</sup> مشاهده کردند که زمان بین مرگ و نگهداری بافت، زمان بین نگهداری تا جراحی و کیفیت قرنیه دهنده ارتباط معناداری با وجود نقص اپی‌تلیالی و ادم استروما در روز اول پس از عمل دارد. عوارض مرتبط با بخیه، واکنش رد پیوند، شفافیت پیوند، دید نهایی و نتایج انکساری در آخرین معاینه پی‌گیری، ارتباطی با هیچ‌یک از متغیرهای نگهداری و فرد دهنده نداشت<sup>۲۶</sup>. در پنج مطالعه نشان داده شد که نتایج بینایی پس از DALK با استفاده از قرنیه‌هایی که به صورت منجمد و طولانی‌مدت نگهداری شده بودند، مشابه نتایج به دست آمده با قرنیه‌های تازه بود<sup>۲۸،۲۹،۳۱،۴۴،۴۵</sup>.

مزیت دیگر ذخیره طولانی‌مدت قرنیه به صورت منجمد حذف سلول‌های اپی‌تلیوم، کراتوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشد به طوری که بافت حاصل فقط یک داربست زیستی فاقد سلول می‌باشد<sup>۲۸،۴۶</sup>.

این بافت‌های قرنیه فاقد سلول، می‌توانند به طور بارز سبب کاهش و حتی حذف واکنش رد پیوند پس از پیوند قرنیه لایه‌ای شوند<sup>۲۸،۲۹،۳۱</sup>. با این قرنیه‌ها عوارضی مانند نقص اپی‌تلیالی پابرجا، کراتیت رشته‌ای و عوارض مرتبط با بخیه شیوع بیشتری در مقایسه با قرنیه‌های تازه رخ می‌دهد<sup>۳۱</sup>.

### بحث

امروزه شواهد اندکی در رابطه با حداقل شرایط لازم برای انتخاب قرنیه دهنده جهت پیوند به ویژه در نوع لایه‌ای وجود دارد. بر اساس استانداردهای انجمن بانک چشم آمریکا، تعیین حداقل شرایط برای انتخاب قرنیه انسان به عهده بانک چشم هر کشور می‌باشد<sup>۴۹</sup>. فهم بهتر تاثیر مشخصه‌های مرتبط با فرد دهنده و نگهداری مانند سن، مدت زمان از برداشت بافت قرنیه پس از

مرگ، زمان تهیه بافت، مدت زمان نگهداری، و تعداد سلول‌های اندوتلیال هم بر روی کیفیت قرنیه و نتیجه نهایی جراحی به تعیین استانداردهای بانک چشم کمک می‌کند. بنابراین مهم است که تاثیر این شاخص‌ها بر روی کیفیت قرنیه و بقای پیوند مشخص شود.

بر اساس نتایج این مرور نظام‌مند، حداقل تعداد سلول‌های آندوتلیال برای PK، ۲۰۰۰ سلول در هر مترمربع است، همچنین محدودیت سنی برای انتخاب قرنیه دهنده وجود ندارد. زمان مرگ تا نگهداری، تا ۲۰ ساعت قابل قبول بوده و حداکثر زمان ذخیره کردن قرنیه‌ها در محیط‌های نگهداری سرد (Cool-Storage) Media، چهارده روز و در محیط‌های کشت ارگان (organ culture) چهار هفته می‌باشد.

از آنجایی که سرعت کاهش در سلول‌های آندوتلیال قرنیه دهنده پس از پیوند افزایش می‌یابد<sup>۵</sup>، تعداد بیش‌تر این سلول‌ها پیش از عمل در طولانی‌مدت می‌تواند پیش‌آگهی بهتری ایجاد نماید<sup>۹</sup>. قرنیه‌هایی که از دهنده‌های مسن‌تر گرفته شده و یا قرنیه‌هایی که برای دوره طولانی‌تری نگهداری شده‌اند، به نظر تعداد کم‌تری از سلول‌های آندوتلیال را دارا می‌باشند. با این حال نتایج این مقاله مروری نشان داد که در صورتی که تعداد سلول‌ها در زمان پیوند بالای ۲۰۰۰ سلول در میلی‌مترمربع باشد، این متغیر اثر ناچیزی روی بقای پیوند دارد.

نتایج Cornea Donor Study نشان داد که سن فرد دهنده عامل مهمی در بقای پیوند پس از PK که برای بیماری‌های آندوتلیال انجام شده است، نمی‌باشد<sup>۱۵</sup>. بنابراین بقای پیوند رابطه معناداری با سن فرد دهنده ندارد و سن بالای دهنده به تنهایی نباید در انتخاب قرنیه محدودیتی ایجاد کند.

نتایج این مقاله مروری نشان می‌دهد که عوارض مرتبط با اپی‌تلیوم مثل کراتوپاتی رشته‌ای و نقص اپی‌تلیالی پابرجا با زمان طولانی مرگ تا برداشتن بافت و زمان طولانی نگهداری بافت ارتباط دارد<sup>۱۹،۲۳،۳۵</sup>. علاوه بر شرایط آندوتلیال دهنده، سطح سالم قرنیه پیوند شده برای موفقیت پیوند در دوران بعد از عمل مهم است. اگر چه که اپی‌تلیوم دهنده در نهایت با اپی‌تلیوم گیرنده پوشیده می‌شود ولی یک قرنیه دهنده با اپی‌تلیوم سالم در روز اول، عوارض پس از عمل را می‌کاهد. مشکلات سطحی قرنیه پیوند شده می‌تواند منجر به کاهش دید به علت لایه اشکی نامنظم، آسیب دائمی به لایه بومن، اسکار در استرومای قدامی و حتی کراتیت عفونی شود<sup>۱۹</sup>.

به تازگی DALK به منظور جایگزین کردن استرومای

طولانی‌تر می‌باشد. نتایج چندین مطالعه نشان می‌دهد که قرنیه‌های منجمد شده می‌توانند به طور موفقیت‌آمیزی جایگزین بافت‌های تازه در DALK شوند. یکی دیگر از مزایای نگهداری طولانی‌مدت قرنیه، کاهش و یا حذف واکنش رد پیوند می‌باشد. با این حال عوارضی مانند نقص اپی‌تلیالی پارچا، کراتیت رشته‌ای و عوارض مرتبط با بخیه در صورت استفاده از این نوع بافت ممکن است به میزان بیش‌تری رخ دهد.

### نتیجه‌گیری

متغیرهای مرتبط با فرد دهنده و نگهداری قرنیه در بانک چشم می‌توانند هم بر روی کیفیت قرنیه‌های دهنده و هم نتایج پس از پیوند تاثیرگذار باشند. پیوند قرنیه به روش DALK امکان استفاده از قرنیه با کیفیت پایین‌تر را فراهم می‌کند. به غیر از عوارض زودرس، سایر پیامدهای پس از عمل شامل نتایج بینایی و انکساری و هم‌چنین بقای پیوند پس از DALK با استفاده از قرنیه با کیفیت پایین با نتایج حاصل از قرنیه با کیفیت مطلوب قابل مقایسه می‌باشد.

غیرطبیعی با حفظ اندوتلیوم سالم گیرنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش پیوند قرنیه، ویژگی‌های اندوتلیوم دهنده، نقش مهمی در انتخاب پیوند ندارد و می‌توان از قرنیه با کیفیت پائین نیز استفاده کرد. استفاده از دهنده با کیفیت پایین می‌تواند بیش‌تر منجر به ایجاد عوارض مرتبط با اپی‌تلیوم و ادم استروما شود، بنابراین در صورت استفاده از این نوع قرنیه باید پی‌گیری منظم‌تری پس از عمل انجام شود. این مطالعه مروری نشان داد که به غیر از عوارض زودرس، سایر پیامدهای پس از عمل شامل نتایج بینایی و انکساری و هم‌چنین بقای پیوند پس از DALK با استفاده از قرنیه با کیفیت پائین در مقایسه با قرنیه با کیفیت مطلوب تفاوتی ندارد.

دو روش اصلی برای نگهداری قرنیه دهنده شامل محیط نگهداری سرد و محیط کشت بافتی است<sup>۵۱،۵۲</sup>. با معرفی پیوند قرنیه لایه‌ای عمیق قدامی، امکان استفاده از بافت قرنیه فاقد سلول فراهم شده است. روش‌های ذخیره‌سازی طولانی‌مدت به وسیله منجمد کردن قرنیه به عنوان روش سوم نگهداری قرنیه، راهی ارزان برای افزایش بافت قرنیه، نقل و انتقال راحت‌تر و ذخیره‌سازی

### منابع

1. Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea* 2000; 19:611-616.
2. Morris E, Kirwan JF, Sujatha S, Rostron CK. Corneal endothelial specular microscopy following deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue. *Eye* 1998; 12:619-622.
3. Funnell CL, Ball J, Noble BA. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 2006; 20:527-532.
4. Amayem AF, Hamdi IM, Hamdi MM. Refractive and visual outcomes of penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty with hydrodissection for treatment of keratoconus. *Cornea* 2013; 32:e2-5.
5. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, et al. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2004; 111:1676-1682.
6. Javadi MA, Feizi S, Yazdani S, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for keratoconus: a clinical trial. *Cornea* 2010; 29:365-371.
7. Shimazaki J. The evolution of lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:217-223.
8. Stulting RD, Sugar A, Beck R, et al. Cornea Donor Study Investigator. Effect of donor and recipient factors on corneal graft rejection. *Cornea* 2012; 31:1141-1147.
9. Lass JH, Benetz BA, Gal RL, et al. Donor age and factors related to endothelial cell loss 10 years after penetrating keratoplasty: Specular microscopy ancillary study. *Ophthalmology* 2013; 120:2428-2435.
10. Gal RL, Dontchev M, Beck RW, et al. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology* 2008; 115:620-626.
11. Lass JH, Beck RW, Benetz BA, et al. Cornea Donor Study Investigator Group. Baseline factors related to endothelial cell loss following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:1149-1154.
12. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, et al. Cornea Donor Study Investigator Group. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:63-69.
13. Benetz BA, Lass JH, Gal RL, et al. Cornea Donor Study Investigator Group. Endothelial morphometric measures to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:601-608.
14. Lass JH, Gal RL, Dontchev M, et al. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. Specular microscopy ancillary study results. *Ophthalmology* 2008; 115:627-632.
15. Mannis MJ, Holland EJ, Gal RL, et al. The effect of donor age on penetrating keratoplasty for endothelial disease: graft survival after 10 years in the Cornea Donor Study. *Ophthalmology* 2013; 120:2419-2427.
16. Sugar A, Gal RL, Beck RW, et al. Cornea Donor Study Group. Baseline donor characteristics in the Cornea Donor Study. *Cornea* 2005; 24:389-396.
17. 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.
18. Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P. Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:766-770.
  19. Feiz V, Mannis MJ, Kandavel G, et al. Surface keratopathy after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:159-168.
  20. Patel SV, Diehl NN, Hodge DO, et al. Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2010;128:418-425.
  21. Langenbucher A, Nguyen NX, Seitz B. Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty in a regression model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:975-981.
  22. Gogia V, Gupta S, Titiyal JS, et al. A preliminary descriptive analysis of Corneal Transplant Registry of National Eye Bank in India. *Contact Lens Anterior Eye* 2014;37:111-115.
  23. Van Meter WS, Katz DG, White H, et al. Effect of death-to-preservation time on donor corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:209-222.
  24. Armitage WJ, Jones MN, Zambrano I, et al. The suitability of corneas stored by organ culture for penetrating keratoplasty and influence of donor and recipient factors on 5-year graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:784-791.
  25. Parekh M, Salvalaio G, Ferrari S, et al. Effect of postmortem interval on the graft endothelium during preservation and after transplantation for keratoconus. *Cornea* 2013;32:842-846.
  26. Feizi S, Javadi MA, Kanavi MR, et al. Effect of donor graft quality on clinical outcomes following deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2014; In press.
  27. Borderie VM, Sandali O, Basli E, et al. Donor tissue selection for anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2013;32:1105-1109.
  28. Chen W, Lin Y, Zhang X, et al. Comparison of fresh corneal tissue versus glycerin-cryopreserved corneal tissue in deep anterior lamellar keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:775-781.
  29. Li J, Yu L, Deng Z, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty using acellular corneal tissue for prevention of allograft rejection in high-risk corneas. *Am J Ophthalmol* 2011;152:762-770.
  30. Bonci P, Della Valle V, Bonci P, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty with dehydrated, 4 C-stored, and rehydrated lenticules. *Eu J Ophthalmol* 2011;21:368-373.
  31. Javadi MA, Feizi S, Javadi F, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty using fresh versus cryopreserved corneas. *Ophthalmology* 2014;121:610-611.
  32. Gavrillov JC, Borderie VM, Laroche L, et al. Influencing factors on the suitability of organ-cultured corneas. *Eye (Lond)* 2010;24:1227-1233.
  33. Grabska-Liberek I, Szaflik J, Brix-Warzecha M. The importance of various factors relating to the morphological quality of corneas used for PKP by the Warsaw Eye Bank from 1996 to 2002. *Ann Transplant* 2003;8:26-31.
  34. Krohn J, Høvdning G. The influence of donor age and cause of death on corneal endothelial cell density. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:746-750.
  35. Kim T, Palay DA, Lynn M. Donor factors associated with epithelial defects after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1996;15:451-456.
  36. Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T, et al. Graft reepithelialization after penetrating keratoplasty using organ-cultured donor tissue. *Ophthalmology* 2006;113:2181-2186.
  37. Mannis MJ, Zadnik K, Miller MR, et al. Preoperative risk factors for surface disease after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1997;16:7-11.
  38. Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, et al. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:35-38.
  39. Halliday BL, Ritten SA. Effect of donor parameters on primary graft failure and the recovery of acuity after keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1990;74:7-11.
  40. Inoue K, Amano S, Oshika T, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:251-255.
  41. Chang SD, Pecego JG, Zadnik K, et al. Factors influencing graft clarity. *Cornea* 1996;15:577-581.
  42. Lass JH1, Sugar A, Benetz BA, et al. Cornea Donor Study Investigator Group. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2010;128: 63-69.
  43. Heindl LM, Riss S, Adler W, et al. Split cornea transplantation; relationship between storage time of split donor tissue and outcome. *Ophthalmology* 2013;120:899-907.
  44. Farias RI, Barbosa L, Lima A, et al. Deep anterior lamellar transplant using lyophilized and Optisol corneas in patients with keratoconus. *Cornea* 2008;27:1030-1036.
  45. Chau GK, Dilly SA, Sheard CE, et al. Deep lamellar keratoplasty on air with lyophilized tissue. *Br J Ophthalmol* 1992;76:646-650.
  46. Li J, Shi S, Zhang X, et al. Comparison of different methods of glycerol preservation for deep anterior lamellar keratoplasty eligible corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5675-5685.
  47. Nishimura JK, Hodge DO, Bourne WM. Initial endothelial cell density and chronic cell loss rate in corneal transplants with late endothelial failure. *Ophthalmology* 1999;106:1962-1965.
  48. Palay DA, Kangas TA, Stulting RD, et al. The effects of donor age on the outcome of penetrating keratoplasty in adults. *Ophthalmology* 1997;104:1576-1579.
  49. Eye Bank Association of America. Medical Standards. Washington: EBAA; 2011:1-46.
  50. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3326-3331.
  51. Armitage WJ. Developments in corneal preservation. In: Reinhard T, Larkin F (eds), *Cornea and external eye disease*. Berlin: Springer; 2008:101-109.
  52. Armitage WJ, Easty DL. Factors influencing the suitability of organ-cultured corneas for transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:16-24.