



Limbal Kök Hücre Yetmezliğinde Farklı Cerrahi Tekniklerin Klinik Sonuçları

Clinical Outcomes of Different Surgical Techniques in Limbal Stem Cell Deficiency

İ Safa Merve İçer¹, İ Onur Özalp², İ Nilgün Yıldırım²

¹Tunceli Devlet Hastanesi, Oftalmoloji Kliniği, Tunceli, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Farklı limbal kök hücre transplantasyon (LKHT) cerrahisi uygulanan limbal kök hücre yetmezlikli (LKHY) olguların uzun dönem klinik sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: LKHT yapılan 29 hastanın 32 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (minimum rezolüsyon açısı logaritması [logMAR]), korneanın vaskülarizasyon derecesi, kornea tutulum alanı ve merkezi görme ekseninin şeffaflığına bakılarak klinik skorlaması yapıldı. Allograft nakil olgularında alıcı-donör insan lökosit antijeni (HLA) uyumu değerlendirildi. İstatistiksel analiz olarak gruplar arası değişkenleri karşılaştırmada Kruskal-Wallis ve Wilcoxon testleri kullanıldı.

Bulgular: Gözlerin %84,4'ünde (n=27) kimyasal yaralanmaya bağlı LKHY vardı. Cerrahi öncesi ve sonrası ortanca görme keskinliği değerleri konjonktival limbal allograft (KLAL, n=22, 18'i canlı, 4'ü kadaverik) için 2,1 ve 1,8 logMAR (p=0,01), konjonktival limbal otoplast (KLO, n=4) için 0,9 ve 0,7 logMAR (p=0,11), ve basit limbal epitelyal transplantasyon (BLET, n=6, 3'ü otoplast, 3'ü allograft) için 2,1 ve 1,3 logMAR (p=0,04) idi. Gruplar arasında cerrahi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinde anlamlı bir farklılık yoktu. Ortanca klinik skorların; KLAL grubunda 10'dan 6'ya (p<0,001), KLO grubunda 7'den 4'e (p=0,11) ve BLET grubunda 10'dan 3'e (p=0,03) gerilediği izlendi. Klinik skorlamada cerrahi öncesi sadece KLO ve BLET grubu arasında anlamlı farklılık (p=0,029) mevcutken; cerrahi sonrası gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. HLA uyumu canlı KLAL uygulanan 15 gözde %75 iken, allograft BLET uygulanmış 3 gözde %100 idi.

Cite this article as: İçer SM, Özalp O, Yıldırım N. Clinical Outcomes of Different Surgical Techniques in Limbal Stem Cell Deficiency. *Türk J Ophthalmol.* 2025;55:305-313

Bu makale özeti, 8-12 Kasım 2023 tarihinde Antalya'da düzenlenen TOD 57. Ulusal Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Yıldırım, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: nyildirim@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6266-4951

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 26.08.2025

Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 22.09.2025

Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2025

Yayın Tarihi/Publication Date: 25.12.2025

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.32724

Sonuç: LKHY'de etiyolojiye ve korneal tutulumla bağlı olarak farklı LKHT teknikleri uygulanabilmektedir. HLA doku uyumunun olduğu allojenik kök hücre uygulamalarında da başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Limbal kök hücre yetmezliği, limbal kök hücre nakli, basit limbal epitelyal transplantasyon, konjonktival limbal allograft, konjonktival limbal otoplast

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the long-term outcomes of limbal stem cell deficiency (LSCD) treated with various limbal stem cell transplantation (LSCT) techniques.

Materials and Methods: This retrospective study included 32 eyes of 29 patients who underwent LSCT. Clinical evaluation was performed based on preoperative and postoperative best corrected visual acuity (BCVA, logarithm of the minimum angle of resolution [logMAR]), degree of corneal neovascularization, extent of corneal involvement, and clarity of the central visual axis. Human leukocyte antigen (HLA) compatibility in allograft recipients was assessed via HLA tissue typing. The Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests were used to compare variables between groups.

Results: A total of 84.4% (n=27) of the eyes had LSCD secondary to chemical injury. Median preoperative and postoperative BCVA (logMAR) values were 2.1 and 1.8 (p=0.01) in the conjunctival limbal allograft (CLAL) group (n=22; 18 living-related, 4 deceased donors), 0.9 and 0.7 (p=0.11) in the conjunctival limbal autograft (CLAU) group (n=4), and 2.1 and 1.3 (p=0.04) in the simple limbal epithelial transplantation (SLET) group (n=6; 3 autografts, 3 allografts), respectively. There was no statistically significant difference in BCVA improvement between groups. Median clinical scores improved from 10 to 6 in the CLAL group (p<0.001), from 7 to 4 in the CLAU group (p=0.11), and from 10 to 3 in the SLET group (p=0.03). Preoperatively, a statistically significant difference in clinical scores was observed only between the CLAU and SLET groups (p=0.029); however, no significant difference was found between groups postoperatively. HLA compatibility was 75% in 15 eyes that received living-related CLAL, and 100% in all 3 eyes that underwent allogeneic SLET.

Conclusion: Different LSCT techniques may be applied in LSCD depending on the underlying etiology and extent of involvement. Favorable outcomes can also be achieved with allogeneic approaches when HLA compatibility is ensured.

Keywords: Limbal stem cell deficiency, limbal stem cell transplantation, simple limbal epithelial transplantation, conjunctival limbal allograft, conjunctival limbal autograft

Giriş

Limbal kök hücreler (LKH), kornea yüzeyinin bütünlüğünü ve saydamlığını korumada kritik rol oynayan, kornea epiteline farklılaşma yeteneğine sahip yetişkin kök hücreleridir.¹ Limbal bölgedeki Vogt palizadları LKH'lerin canlılıklarını sürdürmeleri ve işlev görebilmeleri için gerekli özel mikro ortamı sağlar ve LKH'ler bu bölgede yoğun olarak bulunur. Ayrıca, LKH'ler limbal epitel kriptleri ve çukurları içinde yerleşerek kornea ile konjonktiva arasında fonksiyonel bir bariyer oluşumuna katkıda bulunurlar.^{2,3,4}

LKH'lerin doğrudan hasara uğraması ve/veya mikroçevrelerinin bozulması, limbal kök hücre yetmezliğine (LKHY) yol açar. Limbal bariyer fonksiyonunun kaybı, konjonktival epitel hücrelerinin kornea yüzeyine göç etmesine izin vererek oküler yüzey instabilitesine neden olur. Kornea epiteli ve stromada neovaskülarizasyon, kornea saydamlığını bozarak görmede ciddi azalmaya veya körlüğe sebep olabilir.^{5,6} Ayrıca, LKHY sıklıkla goblet hücrelerinin kaybı ile ilişkilidir ve gözyaşı filminin stabilitesini etkileyerek oküler yüzey hasarına katkıda bulunur.

LKHY primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer LKHY, *PAX6* mutasyonları ve aniridi,^{7,8} konjenital epidermal displazi,^{9,10} konjenital diskleratozis,¹¹ ve kseroderma pigmentosum gibi genetik veya konjenital hastalıklarda görülür.¹² Buna karşılık, sekonder LKHY tipik olarak edinseldir ve kimyasal veya termal yaralanmalar,¹³ mukoz membran pemfigoidi,¹⁴ Stevens-Johnson sendromu,^{15,16} veya graft-versus-host hastalığı gibi sikatrizan hastalıklarda görülür.¹⁷ Diğer etiolojiler arasında oküler cerrahi, radyasyon, kriyoterapi, sistemik kemoterapi¹⁸ ve genellikle mitomisin C, 5-florourasil, antiiglokom ilaçları veya küçültür hardalı gibi ajanlarla ilişkili ilaca bağlı toksisite yer almaktadır.^{19,20} Oküler cerrahiler ve kontakt lens kullanımı gibi iyatrojenik faktörler de sekonder LKHY gelişimine neden olabilir.²¹

LKHY'nin yönetimi hastalığın şiddetine, evresine ve altta yatan etiolojiye göre değişmekte olup tıbbi, cerrahi veya kombine tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Oküler yüzeyde optimal koşulların sağlanması, parsiyel LKHY'de rezidüel kök hücre fonksiyonunu desteklediği ve cerrahi yapılan olgularda greft sağkalımını artırdığı için birinci basamak tedavi, medikal tedavidir. Cerrahi müdahale, tipik olarak otolog veya allojenik limbal kök hücre transplantasyonu (LKHT) yoluyla LKH'lerin yerine konmasıdır. LKHT tekniğinin seçimi (örneğin; keratolimbal veya konjonktival limbal greft, basit limbal epitel transplantasyonu [BLET] ve kültüre edilmiş limbal epitel transplantasyonu [KLET]) hastalığın derecesine ve donör mevcudiyetine bağlıdır.

1989'da Kenyon ve Tseng²², tek taraflı LKHY'li hastalarda sağlıklı kontralateral gözden alınan konjonktival limbal otogreftlerin (KLO) başarılı bir şekilde nakledildiğini bildirmiştir. Ancak, nispeten büyük greftler alınması (tipik olarak 2-3 saat kadranı boyutunda iki segment) donör gözde iyatrojenik LKHY riski oluşturmaktadır. Alternatif olarak, sağlıklı veya donör gözden alınan küçük bir biyopsi materyalinin

ex vivo koşullarda çeşitli substratlar üzerinde kültüre edilerek çoğaltılması ve daha sonra etkilenen göze nakledilmesi ile mükemmel uzun dönem klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.^{23,24} Diğer bir cerrahi seçenek ise, 2x2 mm'lik limbal doku örneğinin 6-10 küçük parçaya bölünerek fibrin yapıştırıcı yardımıyla amniyotik membran kaplı kornea üzerine yerleştirildiği BLET yöntemidir. Bu yaklaşım, laboratuvar *ex vivo* koşullarda kültür yapılmasına gerek kalmadan hücrelerin *in vivo* koşullarda çoğalmasına olanak sağlar.²⁵ Minimum doku gereksinimi nedeniyle, donör sahası için risk ihmal edilebilir düzeydedir. BLET, otolog veya allojenik greftler kullanılarak yapılabilir.

Bilateral total LKHY olgularında LKHT yapabilmek için allojenik doku gereklidir. Verici tipik olarak hastanın yaşayan bir akrabası veya kadavradır.^{26,27} Bununla birlikte, allogreftlerden sonra uzun süreli sistemik immünosupresyon yapılması gerekir ve nakledilen hücrelerin sağkalım oranı genellikle otolog greftlerden daha düşüktür.²⁸ Bu gibi olgularda alternatif bir yaklaşım, kültüre edilmiş otolog oral mukozal epitel hücrelerinin transplantasyonudur. Bu teknik oküler yüzeyi stabilize etmede başarılı olsa da, görmede elde edilen iyileşme genellikle sınırlıdır.^{29,30}

Bu çalışmada, çeşitli LKHT teknikleri ile tedavi edilen LKHY olgularının uzun dönem klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2010-Ocak 2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çeşitli etiyojilere bağlı LKHY tanısı alan ve LKHT yapılan 29 hastanın 32 gözü dahil edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (sayı: E-25403353-050.99-2400074876, konu: 2024-102, karar sayısı: 47, karar tarihi: 19.03.2024) ve Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine bağlı kalındı.

Hastaların demografik özellikleri, LKHY etiyojisi ve şiddeti, biyomikroskopik ve fundus muayene bulguları, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), ameliyat sırasındaki yaş, kullanılan cerrahi teknik ve ek işlemlere ait veriler kaydedildi. Allojenik transplantasyon yapılan olgular için, insan lökosit antijeni (HLA) tiplendirme sonuçları da analiz edildi. EİDGK minimum rezolüsyon açısı logaritması (logMAR) olarak kaydedildi.

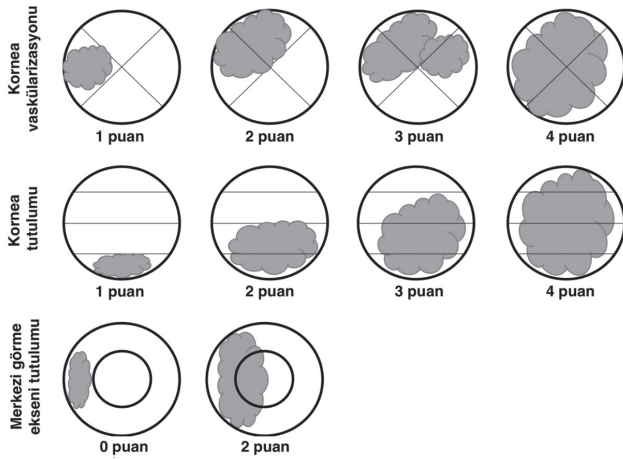
Ameliyat öncesi ve sonrası kornea değerlendirmesinde Aravena ve ark.³¹ tarafından tanımlanan klinik derecelendirme sistemi kullanılarak hasarlı kornea alanı, neovaskülarizasyon derecesi ve merkezi görme ekseninin netliği değerlendirildi (**Şekil 1** ve **2A**). Hasarlı alan tespiti için kornea, en büyük tutulumun olduğu eksene dik dört kadrana ayrıldı ve tutulumun derecesine göre 1'den 4'e kadar derecelendirildi. Kornea neovaskülarizasyonu, kornea dört alana ayrıldıktan sonra tutulan alan sayısına göre 1'den 4'e kadar derecelendirildi. Merkezi görme ekseninin netliği için eksen opaksa 2, saydamsa 0 puan

verildi. Toplam puan hesaplanarak klinik şiddet skoru belirlendi. Kimyasal yanıklara sekonder LKHY olgularında, kornea bulanıklığı ve limbal iskemi için Roper-Hall sınıflandırmasının yanı sıra, limbal tutulumun kapsamına (saat kadranı cinsinden) ve konjonktival tutulum yüzdesine göre daha ayrıntılı bir değerlendirme sağlayan Dua sınıflandırması da kullanıldı (Şekil 2B, C).^{32,33} EİDGK'de postoperatif en az 0,2 logMAR iyileşme sağlanması başarılı sonuç olarak kabul edildi. Allojenik LKHT yapılan hastalar ile akraba donörler arasında HLA-A, B, C, DR ve DQ lokusları için HLA eşleşmesi değerlendirildi.

LKHT için konjonktival limbal allograft (KLAL), KLO ve BLET olmak üzere üç cerrahi teknik kullanıldı. Tüm işlemler aynı cerrah (N.Y.) tarafından gerçekleştirildi.

Konjonktival Limbal Allograft ve Otograft Cerrahisi

Donör doku hazırlığı aşamasında konjonktival limbal greftler, her biri yaklaşık 2 saat kadranı genişliğinde olacak şekilde saat 12 ve 6 pozisyonlarından alındı ve toplam greft boyutunun 6 saat kadranını geçmemesine özen gösterildi. İnsizyon konjonktival taraftan başlatılarak kök hücreleri içerecek şekilde limbustan korneaya doğru 1 mm uzatıldı. Doku diseke edilerek dengeli tuz çözeltisine (DTÇ) aktarıldı. Her iki bölgeden doku alındıktan sonra, donör bölgelerde aşırı gerginliğe yol açmayacak şekilde



Şekil 1. Limbal kök hücre eksikliğinde kullanılan klinik derecelendirme sisteminin diyagramı. Diyagram, saatlere göre limbal tutulum (üst panel), kornea yüzey alanı tutulumu (orta panel) ve merkezi görme eksenini tutulumu (alt panel) için değerlendirme kriterlerini göstermektedir.³¹

iki adet 10-0 naylon sütür ile kısmen kapatıldı. Alıcı gözde 360 derece konjonktival peritomi yapıldı ve semblefaronlar açıldı. Anormal kornea epiteli ve fibrovasküler pannus, altta yatan stromaya zarar verilmeden dikkatlice temizlendi. Greft segmentleri LKHY alanına 10-0 naylon sütürler ile sütüre edildi.

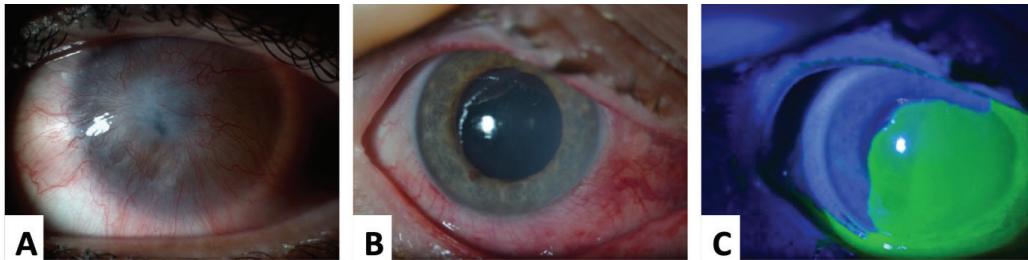
Basit Limbal Epitel Transplantasyonu

Otolog veya allojenik BLET için üst limbustan 2 mm'lik bir limbal doku elde edildi. İnsizyon, kök hücreleri dahil etmek için konjonktivadan korneaya doğru 1 mm uzatıldı. Alınan doku DTÇ'ye kondu. Alıcı bölge, 360 derecelik peritomi yapılarak ve mevcutsa semblefaron serbestleştirilerek benzer şekilde hazırlandı. Anormal kornea epiteli ve pannus stromal hasara neden olunmadan çıkarıldı. Kornea ve komşu sklera üzerine insan amniyon membranı (bazal membran tarafı yukarı bakacak şekilde) yerleştirilerek fibrin yapıştırıcı ile sabitlendi. Membran, kıvrımları önlemek için bir spatula ile hafifçe düzleştirildi. Limbal doku Vannas makası ile 6-10 küçük parçaya ayrılarak orta periferik kornea üzerine (epitel tarafı yukarı gelecek şekilde) dairesel düzende yerleştirildi. Küçük greft fragmanlarının doğru oryantasyonda olduğu epitel tarafının pigmentasyonu ve/veya yüzeyinin pürüzsüz olmasının yanı sıra stromal tarafta beyazımsı fibröz ipliklerin görülmesi ile belirlendi. Pupiller alan veya limbus üzerine doku parçası yerleştirilmemesine dikkat edildi. Her doku parçası bir damla fibrin yapıştırıcı ile sabitlendi ve polimerizasyondan sonra geniş çaplı bandaj kontakt lens takıldı.

Fonksiyonel görme keskinliğinin alt sınırı için 2,0 logMAR (≈1 metrede parmak sayma) eşik değeri olarak belirlendi ve kalıcı stromal opasite nedeniyle görme keskinliği bu seviyeden daha kötü olan gözlerle keratoplasti endikasyonu kondu.

Preoperatif ve Postoperatif Yönetim

Tüm hastalara ameliyattan önce polivinil alkol-povidon ve/veya sodyum hiyalüronat ve/veya karbomer içeren yapay gözyaşı ile birlikte topikal %0,1 deksametazon sodyum fosfat ve/veya %0,05 siklosporin A verildi. Seçilen olgulara ameliyat öncesi A vitamini içeren merhem de uygulandı. Edinsel LKHY'li hastalarda LKHT, olaydan en az bir yıl sonra yapıldı. Ameliyat sonrası tüm hastalara antibiyotik, kortikosteroid ve siklosporinden oluşan standart topikal tedavi başlandı. Prezervansız topikal antibiyotikler (netilmisin veya moksifloksasin) bir ay boyunca günde dört kez verildi. Günde 6-8 kez olarak başlanan topikal %0,1 deksametazon sodyum fosfat dozu kademeli olarak azaltılarak 6-12 ay içinde kesildi.



Şekil 2. A) Kimyasal hasar sonrası limbal kök hücre yetmezliği gelişen, Aravena sınıflamasına göre 12 puan alan kornea.³¹ B, C) Roper-Hall sınıflandırmasına göre evre III ve Dua sınıflandırmasına göre IV. derece olarak sınıflandırılan, kimyasal hasarın akut evresindeki kornea

Günde 2-4 kez olarak reçete edilen topikal %0,05 siklosporin A tedavisine en az bir yıl devam edildi. Ayrıca allojenik transplantasyon yapılan hastalara 100-200 ng/mL kan düzeyi hedeflenerek 3-5 mg/kg/gün dozda sistemik siklosporin başlandı ve en az bir yıl olacak şekilde kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

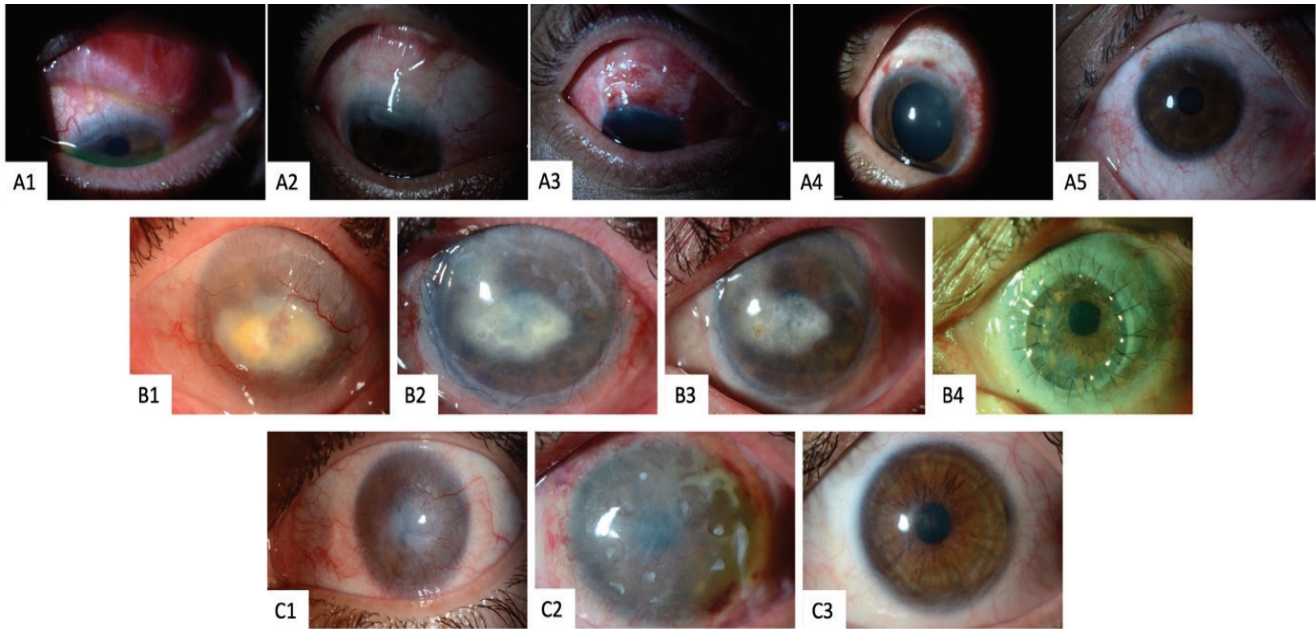
Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics sürüm 26,0 (IBM, Inc., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak yapılan normallik analizi sonucunda değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortanca (aralık) olarak ifade edildi. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, gruplar arası ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan p değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların medyan yaşı 35,5 yıl (2 -62 yıl) olup %75'i erkekti. Gözlerin büyük çoğunluğunda (n=27; %84,4) kimyasal yaralanmalara sekonder LKHY mevcuttu. Üç gözde kalıtsal

diskeratoz, birinde uzun süredir devam eden büllöz keratopati ve birinde kornea enfeksiyonu öyküsü saptandı. Yirmi iki göze KLAL, 4 göze KLO ve 6 göze BLET (3 otogreft ve 3 allogreft) yapıldı. Genel olarak, 32 gözden 8'ine (%25) görme düzeyini anlamlı etkileyen stromal opasite nedeniyle keratoplasti yapılması gerekti: 2 göze LKHT ile eşzamanlı penetran keratoplasti (PK), 5 göze LKHT'den ortalama 4,8 yıl sonra PK (aralık: 4 ay-15 yıl) ve 1 göze KLAL'den 12 yıl sonra derin anterior lameller keratoplasti yapıldı. Medyan takip süresi 60 aydı (12-108 ay). KLAL veya BLET yapılan üç gözün ameliyat öncesi ve sonrası görüntüleri [Şekil 3](#)'te gösterilmiştir.

Roper-Hall sınıflamasına göre kimyasal yanıklara sekonder LKHY gelişen gözlerden 7'si Evre 3 ve 20'si Evre 4 idi. Dua sınıflamasına göre ise 3 göz IV. derece, 5 göz V. derece, 19 göz VI. derece olarak değerlendirildi. KLAL grubunda (n=17), Roper-Hall'a göre 5 göz evre 3 ve 12 göz Evre 4 olarak tanımlarken, Dua'ya göre 1 göz IV. derece, 4 göz V. derece ve 12 göz VI. derece idi. KLO grubunda (n=4) Roper-Hall'a göre 2 göz evre 3, 2 göz evre 4; Dua'ya göre 2 göz IV. derece, 1 göz V. derece ve 1 göz VI. derece olarak sınıflandırıldı. BLET grubunda (n=6), tüm gözler Roper-Hall'a göre evre 4 ve Dua'ya göre VI. derece idi ([Tablo 1](#)).



Şekil 3. A1-5) Kimyasal yaralanma ve ilişkili semblefaron öyküsü olan bir hasta. Semblefaron serbestleştirildi ve konjonktival limbal allogreft (KLAL) yapıldı. Bilateral canlı akraba KLAL'den bir yıl sonra kornea saydamdı. B1-4) Kimyasal yaralanma öyküsü olup KLAL yapılan hasta. On iki yıl sonra derin anterior lameller keratoplasti yapıldı. C1-3) Basit limbal epitel transplantasyonu yapılan bir hasta. Postoperatif dönemde kornea bulanıklığı azaldı, neovaskülarizasyon geriledi ve görme aksı açıldı

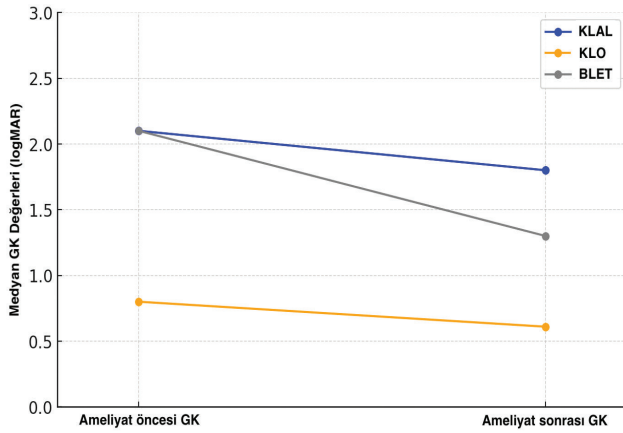
Tablo 1. Kimyasal yaralanmaya sekonder limbal kök hücre yetmezliği olan hastalarda preoperatif şiddet dağılımı

Grup (gözler)	Roper-Hall sınıflandırması		Dua sınıflandırması			Klinik skor ³¹ medyan (aralık)
	Evre 3	Evre 4	IV. derece	V. derece	VI. derece	
KLAL (n=17)	5	12	1	4	12	10 (6-10)
KLO (n=4)	2	2	2	1	1	7 (4-10)
BLET (n=6)	0	6	0	0	6	10 (10-10)

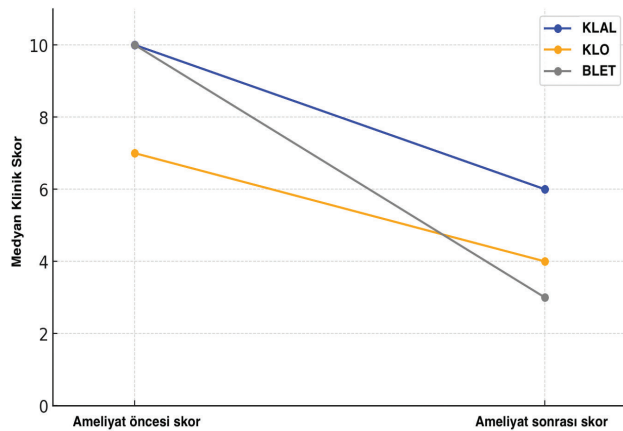
KLAL: Konjonktival limbal allogreft, KLO: Konjonktival limbal otogreft, BLET: Basit limbal epitel transplantasyonu

Preoperatif ve postoperatif medyan EİDGK değerleri sırasıyla KLAL grubu için 2,1 (0,52-2,8) ve 1,8 (0,22-2,8) logMAR, KLO grubu için 0,9 (0,7-2,8) ve 0,7 (0,52-2,3) logMAR ve BLET grubu için 2,1 (1,8-2,3) ve 1,3 (0,52-2,3) logMAR bulundu (Şekil 4). Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte, KLAL ($p=0,01$) ve BLET gruplarında ($p=0,04$) görme keskinliğinde anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. KLO grubunda görme keskinliğinde iyileşme görülmesine rağmen değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,11$). Görme keskinliğinde iyileşme olarak tanımlanan genel başarı oranı %31,3 idi. Gruplara göre başarı oranları KLAL grubunda %36,4 ve BLET grubunda %33,3 iken KLO grubunda (%) görme keskinliğinde bir iyileşme gözlenmedi.

Medyan klinik skorlar KLAL grubunda 10'dan (6-10) 6'ya (1-10), KLO grubunda 7'den (4-10) 4'e (3-4) ve BLET grubunda 10'dan (10-10) 3'e (1-7) geriledi (Şekil 5).



Şekil 4. Konjonktival limbal allogreft (KLAL), konjonktival limbal otogreft (KLO) ve basit limbal epitel transplantasyon (BLET) gruplarında ameliyat öncesi ve sonrası medyan görme keskinliği (GK) değişiklikleri logMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması

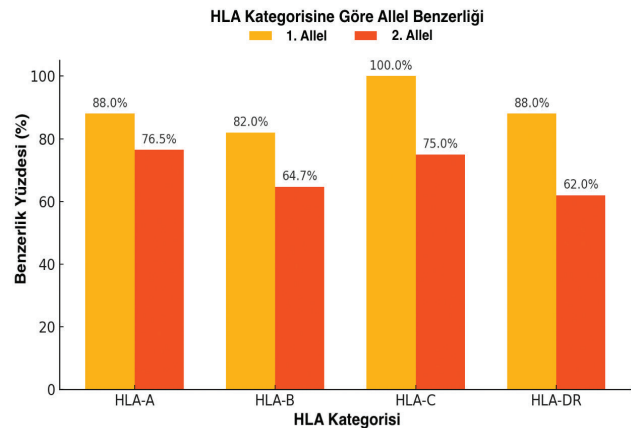


Şekil 5. Konjonktival limbal allogreft (KLAL), konjonktival limbal otogreft (KLO) ve basit limbal epitel transplantasyon (BLET) gruplarında ameliyat öncesi ve sonrası medyan klinik skorlarda izlenen değişiklikler

Tüm gruplar postoperatif klinik iyileşme gösterse de KLAL ($p<0,001$) ve BLET ($p=0,03$) gruplarında değişim istatistiksel olarak anlamlı iken, KLO grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,11$). Preoperatif klinik skorlarda sadece KLO ve BLET grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ($p=0,029$), postoperatif verilerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Birkaç olguda postoperatif komplikasyon görüldü. İki gözde LKH greft yetmezliği gelişti ve hastalar persistan epitel defektleri ile başvurdu. Bu hastalara otolog serum tedavisi verildi. İki gözde konjonktivalizasyon meydana geldi. Biri otolog serum uygulamasını takiben ve diğeri kristalin keratopati olmak üzere iki gözde keratit gelişti. Ayrıca iki gözde glokom gelişmesi üzerine Ahmed glokom valfi implantasyonu yapıldı. Donörlerin hiçbirinde konjonktivalizasyon veya iyatrojenik LKHY gelişmedi. Biyopsi sonrası lokalize subkonjonktival kanama, 28 canlı donör gözün 22'sinde (%78,6) meydana geldi ve tüm olgularda spontan iyileşti. Yara yeri bir hafta içinde tam iyileşme gösterdi, donörde refraktif değişiklik izlenmedi.

KLAL yapılan 15 göz için HLA doku tiplendirme verileri mevcuttu ve ortalama uyumluluk oranı %75 (aralık: %50-%100) idi. Buna karşılık, allojenik BLET yapılan 3 gözün hepsinde %100 HLA uyumluluğu vardı. Şekil 6, HLA alt grupları arasındaki uyumluluk yüzdelerinin dağılımını göstermektedir. Ortanca değer olan %67 eşik kabul edilerek yapılan analizde KLAL grubunda HLA uymu %67'nin üzerinde olanlar yüksek ($n=7$, ortanca %100, aralık %71-%100) ve altında olanlar düşük ($n=8$, ortanca % 62, aralık %50-% 67) uyumluluk grubu olarak tanımlandı. Yüksek uyumluluk grubunda, hem görme keskinliğinde (1,2 ile 0,52, $p=0,03$) hem de klinik skorlarda (8 ile 5, $p=0,04$) anlamlı iyileşme gözlenirken, düşük uyumluluk grubunda, iyileşme sadece klinik skorlarla sınırlıydı (9,5 ile 7, $p=0,03$) ve görme keskinliğinde anlamlı bir değişim yoktu (2 ile 2, $p=0,5$).



Şekil 6. İnsan lökosit antijeni (HLA) alt gruplarına göre HLA uyumluluk yüzdeleri

Tartışma

Bu çalışmada, çeşitli etiyolojilere sahip LKHY'li hastalarda KLAL, KLO ve BLET (hem otogreft hem de allogreft) cerrahi tekniklerinin uzun dönem sonuçları değerlendirildi. KLAL ve BLET yapılan hastalarda hem görme keskinliğinde hem de klinik skorlarda anlamlı iyileşme gözlemlendi. KLO grubunda, görme keskinliği ve klinikte ameliyat sonrası hafif bir düzelme görülmesine rağmen, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Klinik skorlarda sadece preoperatif KLO ve BLET grupları arasında anlamlı fark gözlenirken, preoperatif diğer gruplar arasında veya postoperatif skorlarda gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Limbusta şiddetli travma veya enflamasyon, klinik olarak progresif kornea neovaskülarizasyonu, konjonktivalizasyon ve kornea yüzeyinde skarlaşma ile karakterize olan, sonuçta epitelyal disfonksiyona ve korneal körlüğe yol açan LKHY'ye neden olabilir.³⁴ Bu gibi olgularda tedavi, kornea epitelinin rejenerasyonunu teşvik etmeye ve kornea saydamlığını geri kazanmaya yöneliktir. Limbal çevrenin disfonksiyonuna sekonder erken evre LKHY, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan tıbbi olarak yönetilebilir.³⁵ Ancak ileri evre LKHY'de temel tedavi LKHT'dir.

İlk olarak 1989'da tanımlanan KLO tekniğinin kullanılabilmesi için diğer gözün sağlıklı olması gerekir. Otogreft kullanılması greft reddi riskini ve sistemik immüno-supresyon ihtiyacını ortadan kaldırır, ancak aynı zamanda donör gözde iyatrojenik LKHY riskini de beraberinde getirir.³⁶ KLAL tekniği, daha büyük greft dokusu ve sistemik immüno-supresif tedaviye ihtiyaç duyulan bir teknik olmasına rağmen, bilateral LKHY tedavisinde en sık tercih edilen yaklaşımlardan biri olmaya devam etmektedir. Tran ve ark.³⁷, özellikle allojenik LKHT yapılan travmatik ve toksik olgularda, ameliyat sonrası 12. aya kadar görme keskinliğinde başlangıca göre anlamlı iyileşme olduğunu bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada HLA eşleşmesi yapılmamıştır. KLAL'de donör ve alıcı arasındaki HLA eşleşmesinin cerrahi başarı oranlarını artırdığı gösterilmiştir.³⁸ Bu çalışmada, KLAL grubunda gözlenen anlamlı klinik iyileşme, HLA uyumluluğunun yüksek olmasına (ortalama eşleşme oranı %75) bağlanabilir. KLAL grubunda, HLA uyumluluğunun daha yüksek olması (%67'nin üzerinde) hem görme keskinliğinde hem de klinik skorlarda anlamlı iyileşme ile ilişkili bulunurken, daha düşük uyumluluk ($\leq$ %67), görme keskinliğinde kazanım sağlamadan yalnızca klinik skorlarda iyileşmeye yol açmıştır. Bu bulgular, HLA uyumluluk derecesinin, özellikle görmede iyileşme açısından, allojenik LKHT'den sonra fonksiyonel sonuçların belirlenmesinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Pellegrini ve ark.²³ 1997'de nakledilebilir bir epitel tabakası oluşturmak için limbal dokunun sağlıklı bir gözden *ex vivo* olarak çoğaltılması ile gerçekleştirilen KLET tekniğini tanımlamışlardır. Oküler yüzeyin restorasyonunda klinik olarak etkili olmasına rağmen, KLET maliyeti yüksek bir yöntemdir ve klinik düzeyde bir laboratuvara erişim olmasını gerektirir. 2012 yılında, Sangwan ve ark.²⁵ hem KLO hem de

KLET'in avantajlarını birleştiren ve sınırlamalarının çoğunu ortadan kaldıran BLET tekniğini tanıtmıştır. BLET için ihtiyaç duyulan donör doku miktarı minimumdur (1 saat kadranından az), hücre kültürüne ihtiyaç yoktur ve sistemik immüno-supresyon gerekmez. Bu avantajlar, yöntemin LKHY tedavisinde yaygın olarak benimsenmesine katkıda bulunmuştur. Ayrıca, BLET tekniğinde, büyüme faktörleri aracılığıyla kök hücre proliferasyonunu destekleyen amniyotik membran transplantasyonu da yapılmaktadır.³⁹ Çalışmamızda tüm BLET hastalarına amniyotik membran transplantasyonu yapıldı.

BLET, tek taraflı LKHY için tek aşamalı bir tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmasına rağmen, allojenik greftlerin kullanıldığı bilateral olgularda da başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.^{40,41} Ancak, greft canlılığını korumak için sistemik immüno-supresyon yapılması gerekir. Bu kohortta, BLET ile tedavi edilen altı gözün üçünde bilateral LKHY mevcuttu ve sonuç olarak allojenik greftler alındı. Greft reddi riskini en aza indirmek için, donör-alıcı HLA uyumluluğu preoperatif olarak değerlendirildi ve sadece %100 HLA eşleşmesi olan donörler seçildi. BLET için öğrenme eğrisinin nispeten kısa olduğu bilinmektedir ve kolaylıkla tekrar edilebilir bir yöntemdir.⁴² Ancak, ek konjonktival greftlemenin sıklıkla gerekli olduğu ciddi semblefaron olgularında tek başına uygulandığında yetersiz kalabilir. Arora ve ark.⁴³ altı ayda BLET ve KLO arasında semblefaron skorlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirirken, diğer çalışmalarda preoperatif semblefaron varlığının BLET başarısızlığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{42,44}

Farklı LKHT tekniklerini karşılaştıran bir derlemede, BLET, KLET, KLAL ve keratolimbal allogreftin anatomik başarı oranlarının benzer düzeyde olduğunu bildirirken, üç farklı tekniği değerlendiren başka bir derlemede BLET ve KLO'da postoperatif klinik sonuçların KLET'e kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir.^{45,46} Bu çalışmada KLAL ve KLET yapılmamasına rağmen, üç farklı cerrahi yaklaşımın klinik sonuçları değerlendirildi. Ameliyat sonrası klinik skorlar üç grupta karşılaştırılabilir düzeydeydi. KLAL ve BLET ile tedavi edilen gözlerde görme keskinliği ve klinik skorlarda anlamlı iyileşmeler gözlenirken, KLO grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir iyileşme izlendi. Bu durum, KLO örnekleminin daha küçük olmasına ve bu gruptaki gözlerin başlangıç düzeylerinin nispeten daha iyi olmasına bağlanabilir. Ameliyat öncesi ortalama klinik skor KLO grubunda 7 iken KLAL ve BLET gruplarında 10 idi.

LKHY'nin en yaygın nedeni olan kimyasal yanıkların tedavisini araştıran bir çalışmada, düşük dereceli yaralanmaları olan hastalar tıbbi tedavi, amniyotik membran transplantasyonu, limbal greftleme ve sonrasında keratoplastiden anlamlı ölçüde fayda görürken, ciddi yaralanmaları olan gözlerde mevcut tüm tedavi yöntemlerine rağmen başarısızlıkla daha sık karşılaşmaktadır.⁴⁷ İleri LKHY için, LKH'lerin cerrahi restorasyonu gereklidir ve hastalığın bilateral olup olmaması, donör dokunun mevcudiyeti ve sistemik immüno-supresyon ihtiyacı gibi faktörlere bağlı olarak LKHT tekniğinin seçimi kritik öneme sahiptir. Tek taraflı LKHY olgularında en etkili tedavi yöntemi BLET'tir ve HLA uyumlu birinci derece bir akrabadan

alınan greft kullanılarak bilateral olgularda da kullanılabilir. BLET, doku gereksiniminin minimal olması ve otolog yapılması durumunda immünosupresyon ihtiyacının olmaması nedeniyle avantajlıdır. Tek taraflı olgularda KLO, immünosupresyona gerek kalmadan yapılabilir ancak donör gözde iyatrojenik LKHY riski taşımaktadır. Bununla birlikte, KLAL greftleri yaşayan veya hayatını kaybetmiş donörlerden kolaylıkla elde edilebilir. Ancak, her ikisi de yaşam boyu sistemik immünosupresyon yapılmasını gerektirir ve canlı bir donörden greft alınması iyatrojenik LKHY riski taşımaktadır. KLET yönteminde küçük bir limbal biyopsi *ex vivo* olarak çoğaltılarak bir epitel tabakası oluşturulur ve böylece donör bölgesi morbiditesi daha düşük olur. Ama, özel laboratuvar olanaklarına sahip olunması gerekir, maliyetlidir ve kültür yöntemlerindeki farklılıklar ve limbal ortam hücrelerinin potansiyel kaybı nedeniyle sonuçlar farklılık gösterebilir.

Çeşitli LKHT girişimleri ile ilişkili komplikasyonların konjonktivalizasyon ve kalıcı epitel defektleri gibi ortak özellikleri varken özellikle allogreftlerde sistemik immünosupresyonun olumsuz etkileri gibi bazı farklılıkları da bulunmaktadır.⁴⁸ Gerekli greft boyutunun büyük olması nedeniyle, KLO'nun donör gözde iyatrojenik LKHY'ye neden olma riski taşıdığı klinik olarak gösterilmiştir.⁴⁹ Bu riski en aza indirmek için greft boyutunu küçültmeye yönelik girişimler olmuştur, ancak bu küçük greftlerin başarı oranı daha düşük ve komplikasyon oranları daha yüksek bulunmuştur.⁵⁰ Epitel iyileşmesinin gecikmesi ve persistan epitel defektleri, KLO'dan sonra en sık görülen komplikasyonlar arasındadır ve genellikle amniyotik membran transplantasyonu gibi yönetimler ile tedaviyi gerektirir; ciddi olgularda, tedaviye rağmen kornea erimesi ve perforasyon meydana gelebilir.^{36,51} Uzun süreli takip ile KLO'dan sonra bazı olgularda korneal ektazi ve vaskülarizasyonu geliştiği görüldüğü için donör bölge güvenliği bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir.⁵² Bilateral oküler yüzey hasarında limbal allogreft transplantasyonu endikedir ancak kaçınılmaz olarak immünolojik yetmezlik ve greft reddi riski taşımaktadır.⁵³ Olguların %26-32'sinde postoperatif glokom geliştiği bildirilmiştir ve bakteriyel keratit oranları %8 ile %14 arasında değişmektedir.^{54,55} Buna karşın, BLET sonrası donör bölgede minimal komplikasyon görülmektedir. Subkonjonktival kanama nispeten siktir ancak spontan iyileşir. Alıcılarda en yaygın komplikasyon pannusun fokal rekürrensidir, stabilse müdahale edilmeden izlenir veya konjonktival otogreftleme yapılarak veya yapılmadan tekrar BLET ile yönetilebilir.^{44,56} Bildirilen diğer sorunlar arasında nüks ve başarısızlığa katkıda bulunabilecek progresif konjonktivalizasyon, semblefaron ve greft kaybı veya dekolmanı yer almaktadır.^{57,58} Epitel hiperplazisi, tekrarlayan kornea neovaskülarizasyonu ve persistan epitel defektleri gibi nadir komplikasyonlar da tanımlanmıştır.^{58,59} Bu kohortta, postoperatif komplikasyonlar arasında persistan epitel defektleri, konjonktivalizasyon, keratit ve Ahmed valfi implantasyonu gerektiren glokom görüldü. Büyük ölçüde donör gözlerde konjonktivalizasyon veya iyatrojenik LKHY gelişmemiştir. Lokalize subkonjonktival kanama %78,6 oranında meydana geldi ve spontan düzelmiştir. Tüm defektler refraktif değişiklikler olmadan bir hafta içinde iyileşmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın temel kısıtlılıklarından biri, örneklemin küçük olması ve LKHT grupları arasında hasta dağılımının eşit olmamasıdır. Heterojenliğin diğer nedenleri arasında grupların yaş ortalamalarındaki farklılıklar, farklı LKHY etiyolojileri ve preoperatif klinik skorlardaki tutarsızlıklar sayılabilir. Bu faktörler, cerrahi teknikler arasında yapılan karşılaştırmaların hem genellenebilirliğini hem de objektifliğini kısıtlayabilir. Özellikle, ameliyattan önceki LKHY şiddetinde izlenen farklılıklar, tekniklerin göreceli etkinliklerinin doğru şekilde değerlendirilmesini engelleyebilir. Postoperatif klinik skorlar KLO ve BLET grupları arasında benzer bulunmuştur. Ancak, preoperatif skorların daha düşük olması ve KLO grubundaki hasta sayısının daha az olması, BLET grubunda anlamlı bir iyileşme gözlenirken KLO grubunda gözlenmemesini açıklayabilir. Bununla birlikte, KLO tekniğinin daha ciddi preoperatif hastalığı olan daha fazla sayıda hastada yapılması ile diğer tekniklerle karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesi mümkündür. LKHT'nin postoperatif sonuçları, özellikle enflamasyon ve epitelizasyon oranları açısından LKHY'nin altta yatan etiyolojisine ve evresine bağlı olarak da değişebilir.⁶⁰ Bu nedenle, benzer etiyolojilere ve başlangıç klinik skorlarına sahip olgularla yapılacak çalışmalarda cerrahi teknikler arasındaki karşılaştırmaların daha güvenilir ve objektif sonuçlar vermesi olasıdır. Bu çalışmanın bir diğer önemli kısıtlılığı ise bazı hastalara LKHT ile eş zamanlı veya sonrasında keratoplasti yapılmış olmasıdır. Bu olgularda, keratoplastinin klinik iyileşmeye katkısı göz ardı edilemez ve potansiyel olarak yalnızca LKHT'ye atfedilen sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır.

Sonuç

Altta yatan etiyolojiye ve hastalığın tek taraflı mı yoksa bilateral mi olduğuna bağlı olarak LKHY tedavisinde farklı LKHT teknikleri kullanılabilir. Özellikle HLA uyumluluğu sağlandığında, allojenik tekniklerle olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Mevcut yöntemler arasında, BLET tekniğinin doku gereksiniminin minimal olması, tekniğin basitliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle diğerlerine göre belirli avantajlar sunduğu görülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (sayı: E-25403353-050.99-2400074876, konu: 2024-102, karar sayısı: 47, karar tarihi: 19.03.2024) ve Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine bağlı kalındı.

Hasta Onayı: Bu çalışma geriye dönük bir araştırma olduğundan, bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Y., Konsept: N.Y., S.M.İ., O.Ö., Dizayn: N.Y., S.M.İ., O.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.Y., S.M.İ., O.Ö., Analiz veya Yorumlama: N.Y., S.M.İ., O.Ö., Literatür Arama: N.Y., S.M.İ., O.Ö., Yazan: N.Y., S.M.İ., O.Ö.

Çıkar Çatışması: Dr. Nilgün Yıldırım, Türk Oftalmoloji Dergisi'nde Yardımcı Editördür. Bu makalenin hakem değerlendirme sürecine dahil olmamış ve hakem değerlendirmesiyle ilgili bilgilere erişimi olmamıştır. Diğer yazarların açıklayacak bir çıkarı yoktur.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. *Eye (Lond)*. 1989;3:101-108.
- Di Girolamo N. Moving epithelia: Tracking the fate of mammalian limbal epithelial stem cells. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:203-225.
- Shortt AJ, Secker GA, Munro PM, Khaw PT, Tuft SJ, Daniels JT. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells*. 2007;25:1402-1409.
- Dua HS, Shanmuganathan VA, Powell-Richards AO, Tighe PJ, Joseph A. Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stem cell niche. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:529-532.
- Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye (Lond)*. 1989;3:141-157.
- Sejpal K, Bakhtiari P, Deng SX. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20:5-10.
- Le Q, Deng SX, Xu J. In vivo confocal microscopy of congenital aniridia-associated keratopathy. *Eye (Lond)*. 2013;27:763-766.
- Skeens HM, Brooks BP, Holland EJ. Congenital aniridia variant: minimally abnormal irides with severe limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011;118:1260-1264.
- Merchant A, Zhao TZ, Foster CS. Chronic keratoconjunctivitis associated with congenital dyskeratosis and erythrokeratoderma variabilis. Two rare genodermatoses. *Ophthalmology*. 1998;105:1286-1291.
- Di Iorio E, Kaye SB, Ponzin D, Barbaro V, Ferreri S, Böhm E, Nardiello P, Castaldo G, McGrath JA, Willoughby CE. Limbal stem cell deficiency and ocular phenotype in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome caused by p63 mutations. *Ophthalmology*. 2012;119:74-83.
- Aslan D, Akata RE. Dyskeratosis congenita and limbal stem cell deficiency. *Exp Eye Res*. 2010;90:472-473.
- Fernandes M, Sangwan VS, Vemuganti GK. Limbal stem cell deficiency and xeroderma pigmentosum: a case report. *Eye (Lond)*. 2004;18:741-743.
- Sangwan VS. Limbal stem cells in health and disease. *Biosci Rep*. 2001;21:385-405.
- Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16:303-307.
- Catt CJ, Hamilton GM, Fish J, Mireskandari K, Ali A. Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:68-75.
- Vera LS, Gueudry J, Delcampe A, Roujeau JC, Brasseur G, Muraine M. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal changes in chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Cornea*. 2009;28:401-407.
- Sivaraman KR, Jivrajka RV, Soin K, Bouchard CS, Movahedan A, Shorter E, Jain S, Jacobs DS, Djalilian AR. Superior Limbic Keratoconjunctivitis-like Inflammation in Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Ocul Surf*. 2016;14:393-400.
- Kim KH, Kim WS. Corneal limbal stem cell deficiency associated with the anticancer drug S-1. *Optom Vis Sci*. 2015;92(4 Suppl 1):10-13.
- Lichtinger A, Pe'er J, Frucht-Pery J, Solomon A. Limbal stem cell deficiency after topical mitomycin C therapy for primary acquired melanosis with atypia. *Ophthalmology*. 2010;117:431-437.
- Sauder G, Jonas JB. Limbal stem cell deficiency after subconjunctival mitomycin C injection for trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1129-1130.
- Chan CC, Holland EJ. Severe limbal stem cell deficiency from contact lens wear: patient clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:544-549.
- Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1989;96:722-723.
- Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Cancedda R, De Luca M. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet*. 1997;349:990-993.
- Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*. 2010;363:147-155.
- Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:931-934.
- Tsai RJE, Tseng SC. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea*. 1994;13:389-400.
- Biber JM, Skeens HM, Neff KD, Holland EJ. The cincinnati procedure: technique and outcomes of combined living-related conjunctival limbal allografts and keratolimbal allografts in severe ocular surface failure. *Cornea*. 2011;30:765-771.
- Miri A, Al-Deiri B, Dua HS. Long-term outcomes of autolimbal and allolimbal transplants. *Ophthalmology*. 2010;117:1207-1213.
- Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1280-1284.
- Nakamura T, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using cultivated mucosal epithelial stem cells. *Cornea*. 2003;22(7 Suppl):75-80.
- Aravena C, Bozkurt K, Chuephanich P, Supiyaphun C, Yu F, Deng SX. Classification of Limbal Stem Cell Deficiency Using Clinical and Confocal Grading. *Cornea*. 2019;38:1-7.
- Roper-Hall MJ. Thermal and chemical burns. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962). 1965;85:631-653.
- Dua HS, King AJ, Joseph A. A new classification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1379-1383.
- Vazirani J, Nair D, Shanbhag S, Wurity S, Ranjan A, Sangwan V. Limbal Stem Cell Deficiency-Demography and Underlying Causes. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:99-103.
- Korkmaz İ, Eratılğan NE, Palamar M, Eğrilmez S, Yağcı A, Barut Selver Ö. Evaluation of Medically Reversible Limbal Stem Cell Deficiency. *Türk J Ophthalmol*. 2024;54:251-256.
- Baradaran-Rafii A, Eslani M, Jamali H, Karimian F, Tailor UA, Djalilian AR. Postoperative complications of conjunctival limbal autograft surgery. *Cornea*. 2012;31:893-899.
- Tran JA, Dohlman TH, Zhang LJ, Lorch A, Elze T, Miller JW, Yin J, Oke I, Dana R. Visual Outcomes of Limbal Stem Cell Transplantation in the IRIS® Registry. *Ophthalmology*. 2025;132:954-957.
- Scocco C, Kwitko S, Rymer S, Marinho D, Bocaccio F, Lindenmeyer R. HLA-matched living-related conjunctival limbal allograft for bilateral ocular surface disorders: long-term results. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71:781-787.
- Mariappan I, Kacham S, Purushotham J, Maddileti S, Siamwala J, Sangwan VS. Spatial distribution of niche and stem cells in ex vivo human limbal cultures. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3:1331-1341.
- Jain N, Kate A, Chaudhary S, Basu S. Allogeneic simple limbal epithelial transplantation for bilateral limbal stem cell deficiency in chronic vernal keratoconjunctivitis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022;94:106968.
- Chang YS, Chan TY, Jan RL, Tseng SH. Case Report: Allogeneic Simple Limbal Epithelial Transplantation From a Human Leukocyte Antigen-Matched Living Related Donor to Treat Bilateral Corneal Chemical Burns Post Laser-Assisted *in situ* Keratomileusis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:849791.
- Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology*. 2016;123:1000-1010.
- Arora R, Dokania P, Manudhane A, Goyal JL. Preliminary results from the comparison of simple limbal epithelial transplantation with conjunctival limbal autologous transplantation in severe unilateral chronic ocular burns. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65:35-40.

44. Vazirani J, Ali MH, Sharma N, Gupta N, Mittal V, Atallah M, Amescua G, Chowdhury T, Abdala-Figuerola A, Ramirez-Miranda A, Navas A, Graue-Hernández EO, Chodosh J. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: multicentre results. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:1416-1420.
45. Ganger A, Singh A, Kalaivani M, Gupta N, Vanathi M, Mohanty S, Tandon R. Outcomes of surgical interventions for the treatment of limbal stem cell deficiency. *Indian J Med Res.* 2021;154:51-61.
46. Shanbhag SS, Nikpoor N, Rao Donthineni P, Singh V, Chodosh J, Basu S. Autologous limbal stem cell transplantation: a systematic review of clinical outcomes with different surgical techniques. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:247-253.
47. Burcu A, Yalniz-Akkaya Z, Ozdemir ME, Erdem E, Onat MM, Ornek F. Surgical rehabilitation following ocular chemical injury. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:42-48.
48. Yin J, Jurkunas U. Limbal Stem Cell Transplantation and Complications. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(1):134-141.
49. Jenkins C, Tuft S, Liu C, Buckley R. Limbal transplantation in the management of chronic contact-lens-associated epitheliopathy. *Eye (Lond).* 1993;7:629-633.
50. Liang L, Sheha H, Li J, Tseng SC. Limbal stem cell transplantation: new progresses and challenges. *Eye (Lond).* 2009;23:1946-1953.
51. Moreira PB, Magalhães RS, Pereira NC, Oliveira LA, Sousa LB. Limbal transplantation at a tertiary hospital in Brazil: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78:207-211.
52. Nurozler Tabakci B, Burcu A, Yalniz Akkaya Z, Şingar E, Ozbek-Uzman S, Örnek F. Long-term ocular surface stability in conjunctivolimbal autograft and ocular surface safety in the donor eyes. *Int Ophthalmol.* 2024;44:75.
53. Ozer MD, Altinkurt E, Yilmaz YC, Gedik AC, Alparslan N. The Surgical Outcomes of Limbal Allograft Transplantation in Eyes Having Limbal Stem Cell Deficiency. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32:132-141.
54. Solomon A, Ellies P, Anderson DE, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, Ti SE, Goto E, Feuer WJ, Tseng SC. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2002;109:1159-1166.
55. Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 1999;340:1697-1703.
56. Mittal V, Jain R, Mittal R, Vashist U, Narang P. Successful management of severe unilateral chemical burns in children using simple limbal epithelial transplantation (SLET). *Br J Ophthalmol.* 2016;100:1102-1108.
57. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology.* 2016;123:1000-1010.
58. Queiroz AG, Barbosa MM, Santos MS, Barreiro TP, Gomes JÁ. Assessment of surgical outcomes of limbal transplantation using simple limbal epithelial transplantation technique in patients with total unilateral limbal deficiency. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79:116-118.
59. Bhalekar S, Sangwan VS, Basu S. Growth of corneal epithelial cells over in situ therapeutic contact lens after simple limbal epithelial transplantation (SLET). *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr-2013009113.
60. Kasikci M, Korkmaz I, Palamar M, Egrilmez S, Yagci A, Barut Selver O. Evaluation of the factors that influence surgical outcome in conjunctival-limbal allograft transplantation. *Eye (Lond).* 2023;37:2192-2196.