

UOT: 617.7-001.17-089

Rəcəbli R.X., Rishi S.

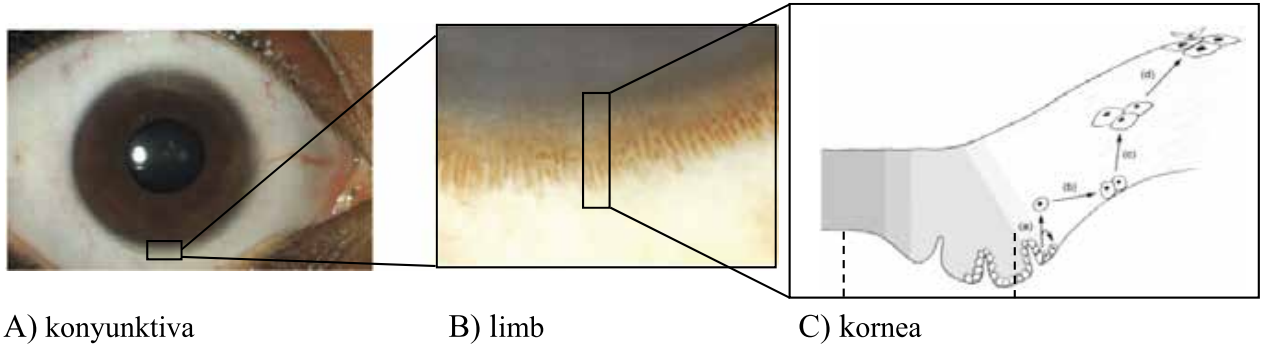
LİMBAL KÖK HÜCEYRƏ TRANSPLANTASIYASI İLƏ KİMYƏVİ YANIQLARDAN SONRAKI BİRTƏRƏFLİ TOTAL LİMBAL KÖK HÜCEYRƏ DEFİSİTİNİN MÜALİCƏSİ (KLİNİKİ HAL)

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan
Swarup Göz Mərkəzi, Heydərabad şəh., Hindistan*

Açar sözlər: limbal kök hüceyrə defisiti (LKHD), tenoplastika, sadə limbal epitelial transplantasiya (SLET)

Son iki dekad ərzində tibbdə bütün sahələrdə olduğu kimi oftalmologiyada da kök hüceyrə və onların funksiyası haqqında anlayış, eləcə də kök hüceyrə transplantasiyası imkanlarına olan maraq cərrahiyyədə yeni səhifələr açmağa başlamışdır. Təxminən 20 il əvvəllərədək cərrahlar buynuz qısa transplantasiyasını konyunktivalizasiyaya uğramış vaskulyarizasiyalı corneal çapıqlı gözlərdə həyata keçirmək məcburiyyətində qalırdılar ki, bu səbəbdən də graft uğursuzluğu halları daha çox rast gəlinirdi. Lakin, son illərdə limbal kök hüceyrə defisiti olan xəstələrdə limbal kök hüceyrə transplantasiyası okulyar səthin bütünlüyü və limbal baryerin bərpası baxımından böyük əhəmiyyət kəsb etməyə başladı.

Limbal epitelial kök hüceyrələr limbdə limbal kök hüceyrə oyuqları adlanan xüsusi regionda Vogt limbal palisadları altında yaşayır (Şəkil 1 A və B) və vertikal və horizontal köç yolu ilə kornea epitelinin regulyar yenilənməsi və regenerasiyası (Şəkil 1 C) [1], eləcə də kornea ilə konyunktiva arasında baryer funksiyasını yerinə yetirir ki, bu da konyunktiva epitelinin kornea üzərinə proliferasiyasının qarşısını alır [2].



Şək.1: a) göz almasının ön səthi. konyunktiva ilə örtülmüş sclera və kornea arasında yerləşmiş limb və vogt limbal palisadlar; b) bir çox şəxslərdə limb yüksək pigmentləşmişdir və Vogt limbal palisadlarının aydın görüntüsünə şərait yaradır; c) konyunktival, limbal və korneal epiteliumun çarpaz kəsikdə sxemi: limbal ana hüceyrələr (a) keçici böyüdücü hüceyrələrə (b), post-mitotik hüceyrələrə (c) və sonda terminal differensiasiyalaşmış hüceyrələrə çevrilirlər (d); Hüceyrələrin hərəkətinin X, Y, Z istiqamətində uyğun olaraq kök hüceyrələrin proliferasiyası (a), differensiasiyası və mərkəzdən qaçan miqrasiyası (b, c) və deskvamasiyası (d) təsviri verilmişdir

Kök hüceyrələrin zədələnməsi və ya yerləşdikləri ərazinin anatomik pozulması Limbal Kök Hüceyrə Defisitinə (LKHD) səbəb olur [3]. Patoloji olaraq, limbal defisitli kornealar bazal membranın destruksiyası, səthi vaskulyarizasiya, çapıqlaşma və zəif epitelial bütünlüyə məruz qalır ki, bu da görmə itiliyinin azalmasına, təkrarlayan korneal eroziyaya, ağrı və fotofobiya səbəb olur.

LKHD-nin etiologiyasını birincili və ikincili olaraq çoxsaylı səbəblər (Cədvəl 1) təşkil edir. Lakin səbəblər arasında ağır dərəcəli kimyəvi və termiki yanıqlar daha çox üstünlüyə malikdir. Kimyəvi və termiki yanıqlar limbal vaskulyarizasiyanın zədələnməsinə və güclü iltihaba səbəb olduğundan limbal kök hüceyrə sayının geriyə dönməz zədələnməsi ilə nəticələnir [4].

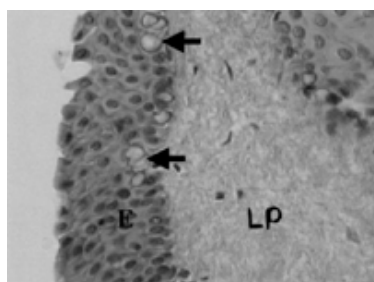
Limbal kök hüceyrə defisitlərinin etioloji amilləri

İlkin səbəblər
Aniridia
Müxtəlif endokrin defisitlər
Epidermal displasia
Ectrodactyly-ectodermal-dysplasia-clefting syndrome
Anadangəlmə eritrokeratoderma
Anadangəlmə diskeratos
İkincili səbəblər
Termal və ya kimyəvi yanıqlar
Kontakt linza
İltihabi göz xəstəlikləri:
Stevens-Jonson sindromu, toksik epidermal nekroliz
Okular cikatricial pemfiqoid
Xroniki limbit: autoimmun xəstəliklər, güclü mikrobioloji infeksiya, atopik konyunktivit
Neyrotrofik keratit
Geniş limbal krioterapiya, radiasiya və ya çoxsaylı oftalmoloji cərrahiyyə
Bulloz keratopatiya
Topikal antimetabolitlər (5-fluorouracil, Mitomycin C)
Sistemik xemoterapiya (Hydroxyurea)

LKHD-nin əsas göstəricisini konyunktivalizasiya, neovaskulyarizasiya və xroniki iltihab üçlüyü təşkil edir [5]. Kornea normal şəffaflığını itirir və fluoressenlə anormal boyanaraq ştrixşəkilli görüntü sərgiləyir. Bir çox hissəvi LKHD-də korneal və konyunktival hüceyrələr arasında aydın demarkasiya xətti görünür.

LKHD-nin diaqnozunu əsasən limbin anatomik dəyişikliyi, korneal vaskulyarizasiya, təkrarlayan epitel defekti, vaxtın limbal palisadlarının itirilməsi və çapıqlaşma kimi kliniki əlamətlər müəyyən edir. Hissəvi LKHD-in kliniki əlamətləri isə spesifik regionlarla məhduddur. Belə hallarda diaqnoz qeyri invaziv metod sayılan impression sitoloji müayinə ilə təsdiq edilir. Bu məqsədlə Nitroselluloz asetat kağızının okulyar səthə aplikasiyası ilə korneanın epitel qatının səthi qatları ayrılır və histoloji, immunoloji və molekulyar analizlərə göndərilir. İmmunohistokimyəvi müayinədə korneal tip differensiasiyasının olmaması və mucin goblet hüceyrələrin varlığı monoklonal antitellərlə müəyyən edilir. Əksər kliniki hallarda kornea səthindən rezeksiya edilmiş pannusun histopatoloji müayinəsi zamanı fibrovaskulyar komponentdə konyunktival toxumanın olması LKHD-ni təsdiqləyir (Şək. 2) [6].

Konfokal mikrosopiya, anterior optik koherens tomoqrafiya (OCT) və xüsusən Fourier Domain OCT (FD-OCT) limbal toxumanın strukturunun müayinəsi və terapevtik menecmentində perspektivli üsullar hesab edilir.



Şək.2. Ekssiziya edilmiş pannusun histopatoloji görüntüsü:
Epiteldə Goblet hüceyrələr (ox başlığı), E-epithelium; LP-lamina propria

LKHD-nin müalicəsi: LKHD-nin müalicəsi xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq konservativ ilə invaziv arasında dəyişir (Cədvəl 2).

Konservativ müalicə növlərinə dəstəkləyici yanaşma (Autoloq serum damcı, kontakt linza, lubrikasiya), buynuz qişanın üzərinin qaşınması və amniotik membran örtüyü daxildir. Bu hallarda epitel qatının bərpa edilməsi limbal kök hüceyrələrin mövcudluğundan asılıdır. Əgər kəskin kök hüceyrə çatışmazlığı varsa yeganə çıxış yolu korneanın yeni limbal kök hüceyrələrlə təmin edilməlidir (Sxem 1) [7]. Son iki dekad ərzində bu problemin həli üçün əsas diqqət kornea toxuma mühəndisliyinə yönəlmişdir. Əvvəlki metodlarla xəstənin digər gözündən (autograft) və ya digər sağlam insanın və ya meyid donor gözdən (allograft) geniş toxuma sektoru götürülməsi tələb olunurdu ki, bu da sağlam donor gözü limbal kök hüceyrə defisiti riski altında qoyurdu. 1997-ci ildə Pellegrini və yoldaşları ilk dəfə LKHD müalicəsində çox kiçik kök hüceyrə biopsiyasının ex vivo çoxaldılaraq tətbiqini məruzə etdilər.

Ex vivo metodu donor gözün risk ehtimalını əhəmiyyətli dərəcədə azaltdı. Bu original məruzədən sonra buynuz qişanın səthinin rekonstruksiyası üçün toxuma mühəndisliyinin nəticələri haqqında çoxsaylı kliniki sınaqların nəticələri məruzə edildi.

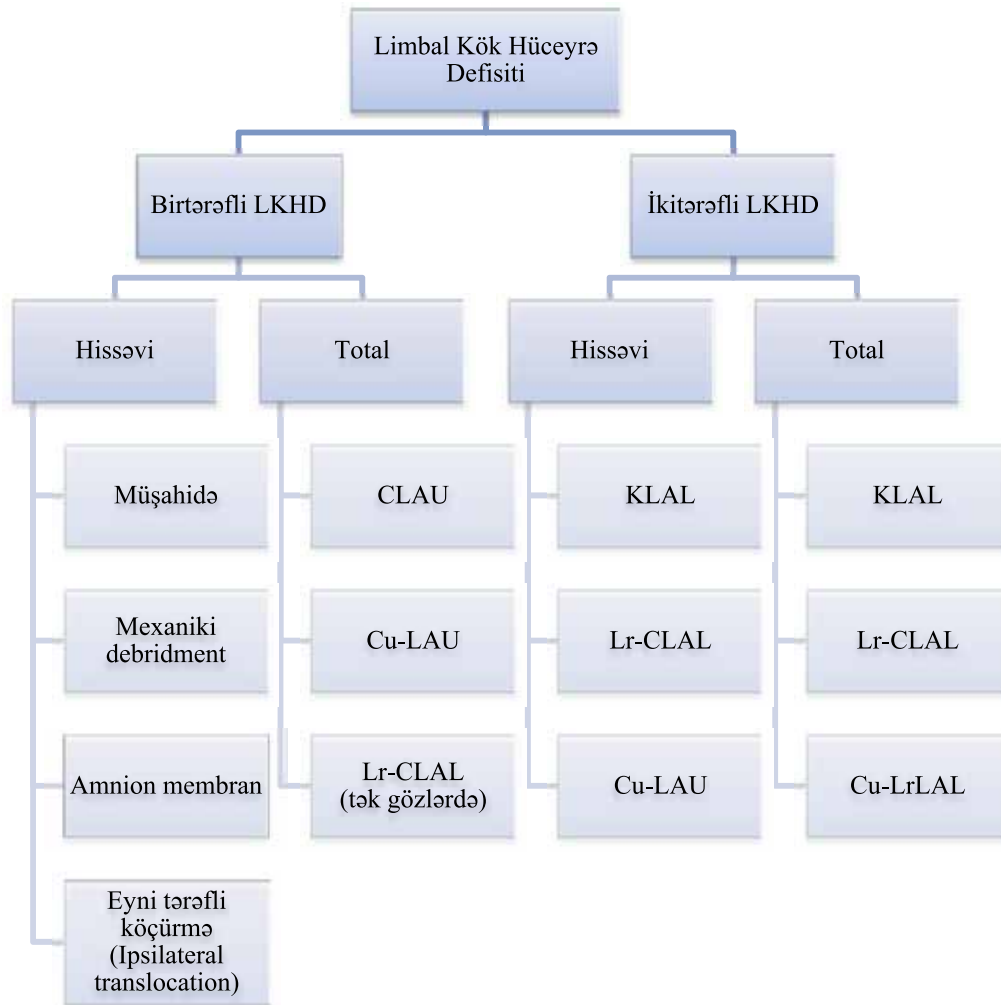
Cədvəl 2

Limbal kök hüceyrə defisientinin müalicə metodları [1]

Prosedur	Görülən tədbirlərin mexanizmi və qeydlər
<i>Konservativ medikal metodlar</i>	
Autoloq serum damcı	Serum damcı okulyar səthi nəmləndirərək sağlam epitelin miqrasiyasını və proliferasiyasını sürətləndirir, epithelin tarsal konyunktivaya adheziyasının qarşısını alır və gərilməsini azaldır
Therapevtik yumşaq kontakt linza	Terapevtik linzalar təkrarlayan epitel defektinin sağlamlasını sürətləndirir və yeni defektlərin əmələ gəlməsinin qarşısını alır
Therapevtik skleral kontant linza	Skleral linzalar görmə itiliyini korreksiya edərək (optik effekt) təkrarlayan epitel defektinin sağlamlasını sürətləndirir və ağrı və fotofobiyanı azaldır (terapevtik effekt). Həmçinin, yeni epithelial defektlərin əmələ gəlməsinin qarşısını alır
Lubrikasiya	Okulyar səthin lubrikasiyası epithelin tarsal konyunktivaya adheziyasının qarşısını alır və epitelin gərilməsini azaldır. Autoloq serumdan fərqli olaraq qalıt kök hüceyrə miqrasiyası və proliferasiyasını inkişaf etdirmir.
<i>Konservativ cərrahi metodlar</i>	
Korneal qaşıma	Kornea üzərinə inkişaf etmiş konyunktivanın qaşınması zamanı reepitelizasiya korneal kök hüceyrə adacıqlarının funksiyası hesabına reallaşır. Lakin, konyunktival epithel corneal epitelədən daha sürətli miqrasiya qabiliyyətinə malik olduğu üçün bu proseduru iki-üç dəfə təkrar etmək lazım gələ bilər.
Amnion membran transplantasiyası (AMT)	AMT qalıt limbal epithelial hüceyrələrin poliferasiyasını və sürətləndirir. Okulyar səthin sağlamlasına, görmə itiliyinin artmasına yardım edir və ağrı və fotofobiyanı azaldır. Zəif immunogenliyi və iltihabəleyhi, antiangiogen, antifibrotik, antimicrobial və antiapoptotik xüsusiyyətləri onun terapevtik effektivliyinə yardım edir. AMT kornea üzərinə böyümüş konyunktiva qaşındıqdan dərhal sonra icra edilir və amnion membran epitel defekti üzərini örtür.
<i>Limbal epithelial kök hüceyrə transplantasiyası</i>	
Konjunktival limbal autograft (CLAU)	Autoloq qraft xəstənin sağlam gözündən əldə edilir, daşıyıcı toxuma kimi konyunktiva istifadə edilir. Bu məqsədlə üst və alt limbal toxumadan 2 saat ərazidən disseksiya edilir. Lakin, CLAU özü ilə sağlam donor gözdə Limbal Kök Hüceyrə defisiti riskini daşıyır.
Konjunktival limbal allograft (CLAL)	Allogenik qraft sağlam qohumun gözlərindən (living related (lr-CLAL)) və ya meyid donor gözündən (deceased donor (c-CLAL)) əldə edilir və konyunktivadan toxuma daşıyıcısı kimi istifadə edilir. CLAL özü ilə yoluxucu infeksiya xəstəlikləri və uzun müddət immunosuppressantların istifadəsi səbəbi ilə neoplazma yaranma riskini daşıyır. Cərrahi prosedur və disseksiya ediləcək sahənin ölçüsü CLAU ilə eynidir. lr-CLAL sağlam donor gözdə Limbal Kök Hüceyrə defisiti riskini daşıyır.
Keratolimbal allograft (KLAL)	Allogenik qraft meyid donor gözdən əldə edilir, toxuma daşıyıcısı kimi korneadan istifadə edilir. CLAL-da olduğu kimi bu prosedur da yoluxucu xəstəliklər və neoplazma yaranma riskini daşıyır. KLAL donor limbusdan təxminən 6 saat ərazidən toxuma götürülməsini və kök hüceyrə defisientli gözə transplantasiyasını tələb edir.
Ex vivo becərilmiş limbal epithelial kök hüceyrələr (Ex vivo cultivated limbal epithelial stem cells-CLET)	İnsan amnion membranı və ya fibrindən daşıyıcı kimi istifadə edərək becərilmiş kök hüceyrələrin autoloq və ya allogen transplantasiyası kompleks qraflarda daha çox təbii olunur. Bu metodun əsas üstünlüyü donor gözdə LKHD riskini azaldır və Langerhans hüceyrələrinin kompleks qraflarda kulturlaşmaması səbəbi ilə immunoloji reaksiya hallarını azaldır. Lakin, HAM və ya allogen limbal kök hüceyrələrin transplantasiyası yoluxucu xəstəliklər riskini daşıyır. Bundan başqa, allogen transplantasiya zamanı immunosuppressantların istifadəsinə ehtiyac yaranır. Və nəhayət, bəzi kultura protokollarında heyvan mənşəli məhsullardan istifadəsi göstərilir ki, bu da zoonoz üçün teoretik risk daşıyır və ya alıcının immun cavabını induklaya bilər.
Sadə limbal epithelial transplantasiya (Simple limbal epithelial transplantation-SLET)	Nazik limbal qraftın HAM üzərinə bərabər paylanmış autoloq transplantasiyası və toxuma yapışqanı ilə yapışdırılmasıdır. Ex vivo kultura metodlarının çətinliklərindən yan keçərək epithelializasiya in vivo olaraq həyata keçir. Göründüyü kimi, CLET metodu immunoloji rəddetmə və ya donor gözdə kök hüceyrə defisiti riskini daşması, eləcə də ex vivo kulturenin bahalı prosedur olması səbəbi ilə məhdudlaşır. Lakin, qraft uğurunun əldə edilməsi üçün limbal kök hüceyrələrin in vivo çoxalması konyunktivanın proliferasiyasından daha sürətli olmalıdır.

Becərilmiş Limbal Epithelial Kök Hüceyrə Transplantasiyası (Cultured Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation-CLET) metodunun birbaşa kliniki sınaqlarının nəticələrini, cultural protokolları, cərrahi yanaşmaları və əldə edilən nəticələrin subyektiv və obyektiv parametrlərini müqayisə etmək çətin olmasına baxmayaraq, ümumi müvəffəqiyyət nisbətinin müxtəlif ədəbiyyatlarda təxminən 70% olduğu göstərilir. LKHDi-

nin ilkin səbəbləri, donor toxumanın mənbəyi (autoloq və ya allogen) və ya kultura metodu (eksplant və ya suspenziya) üzrə kliniki nəticələr arasında ciddi fərq müşahidə edilməmişdir. Bəzi kultura protokolları öldürücü irradiasiyaya uğradılmış və ya Mitomicin C ilə işlənmiş 3T3 qidalandırıcı hüceyrələrin Limbal Kök Hüceyrələrlə (LKH) ya birbaşa kontaktı ya da birlikdə becərilməsini tələb edir. Qidalandırıcı təbəqə becərilən hüceyrələrin gövdələnməsinə və oyuqların tənzimlənməsinə yardımcı olur. Öküz və digər heyvan məhsullarında becərilmə protokolları üzərində alternativ araşdırmalarda, İnak dölü serumu və heyvan mənşəli böyümə faktoru non-ksenogenik şərtlər altında LKH-in becərilməsinə liderlik edir. Bu sahədə olan inkişaf insan fibroblastları və ya Mezenximal Kök Hüceyrələrin (MKH) qidalandırıcı təbəqəsi, Human Amnion Membran (HAM) hazırlanması və ex vivo kultura üçün GMP (Good Manufacturing Practice) standartlaşdırma protokollarını təşkil edən gələcək araşdırmalarda yüksək müvəffəqiyyət dərəcəsinə çevriləcəkdir.



Sxem 1. Limbal kök hüceyrə defisitinin müalicəsi sxemi

LSCD = limbal stem cell deficiency; CLAU = conjunctival limbal autograft; KLAL = Keratolimbal allograft; Lr-CLAL = living related conjunctival allograft; Cu-LAU = Cultured limbal autograft; Cu-LAL = Cultured limbal allograft [7]

Hal-hazırda ikitərəfli LKHD-li xəstələrdə ex vivo kultura üçün qalığ kök hüceyrənin olmaması və allograft material özü ilə yoluxucu xəstəlik, qraft rəddi və neoplaziya riskini daşdığı üçün alternativ kök hüceyrə mənbələrinə maraq artmışdır.

Oral selikli qişa hüceyrələri, konyunktival epithelial hüceyrələr, saç follikulundan əldə edilən epithelial kök hüceyrələr, amniotic epithelial hüceyrələr, human embrion kök hüceyrə, göbək xordası toxuması epithelial kök hüceyrələri və Wharton's Jelly Mezenximal kök hüceyrələr, insan yetişməmiş diş pulpu kök hüceyrələrini misal çəkmək olar.

2012-ci ildə Sadə Limbal Epitelial Transplantasiya (simple limbal epithelial transplantation-SLET) birtərəfli limbal kök hüceyrə defisitinin müalicəsində yeni bir cərrahi metod kimi təqdim edildi. SLET cərrahiyyəsi zamanı kiçik bir donor limbal zolağı (2x2 mm) götürülərək çoxsaylı kiçik hissələrə bölünür və kornea üzərinə yerləşdirilmiş HAM üzərində bərabər şəkildə bölüşdürülür. Bu cərrahi üsul kultura protokoluna ehtiyacı tamamilə aradan qaldırır [8]. Bütün kliniki araşdırmalar az kliniki hal sayı ilə 100% müvəffəqiyyət dərəcəsini məruzə etmişlər (Cədvəl 3), lakin bu metodun uzunmüddətli effektivliyi hələ ki, sübuta yetirilməmişdir.

Aşağıda təqdim edəcəyimiz kliniki halda məqsəd Limbal kök hüceyrə defisitinin etiologiyası (LKHD) və kliniki əlamətləri haqqında əsas ümumi anlayış və limbal kök hüceyrə transplantasiyası yolu ilə menecmentini göstərməkdir.

Cədvəl 3

SLET cərrahiyyəsinin məruzə edilmiş kliniki nəticələri [1]

	Xəstə sayı	Qraft tipi	Substrat	Müvəffəqiyyət nisbəti	2-sıra görmə artışı	Sonrakı cərrahi əməliyyat	Fəsadlar	Müşahidə (aylar)	
								ortalama	silsilə
Amescua et al.	4	Autograft	HAM	100%(4/4)	100% (4/4)	—	—	7,5	6–9
Bhalekar et al.	1	Autograft	HAM	100% (1/1)	100%(1/1)	—	Graft rəddi	6	—
Bhalekar et al.	1	Autograft	HAM	100% (1/1)	100%(1/1)	—	—	>1	—
Bhalekar et al.	1	Autograft	HAM	100% (1/1)	100%(1/1)	—	Epitelin lövhəşəkili hiperplaziyası	14	—
Vazirani et al.	1	Autograft	HAM	100% (1/1)	100%(1/1)	Qraft təkrarı, konyunktival autograftı	—	6	—
Sangwan et al.	6	Autograft	HAM	100% (6/6)	100%(6/6)	—	—	9,2	4–48
Ümumi	14			100%	100%			8	4–48

HAM: human amniotik membrane

1973-cü il təvəllüdlü kişi cinsli xəstə sağ gözündə iş yerində aldığı kimyəvi yanığ (Fosfor turşusu) səbəbi ilə görmənin kəskin azalması və kəskin ağrı şikayəti ilə “Swarup Eye Centre” göz xəstəxanasına (Heydərabad şəhəri, Hindistan) müraciət etmişdir. Xəstəyə ilk tibbi yardım göstərilmiş, kliniki oftalmoloji müayinələr aparılmışdır.

Daxil olarkən VisOD =0.1 (k/etmir), Vis OS=0.3 k/i+1.0/-2.75/10° 0.7 olmuşdur.

TnOD=N (Palpator); TnOS=11 mmHg

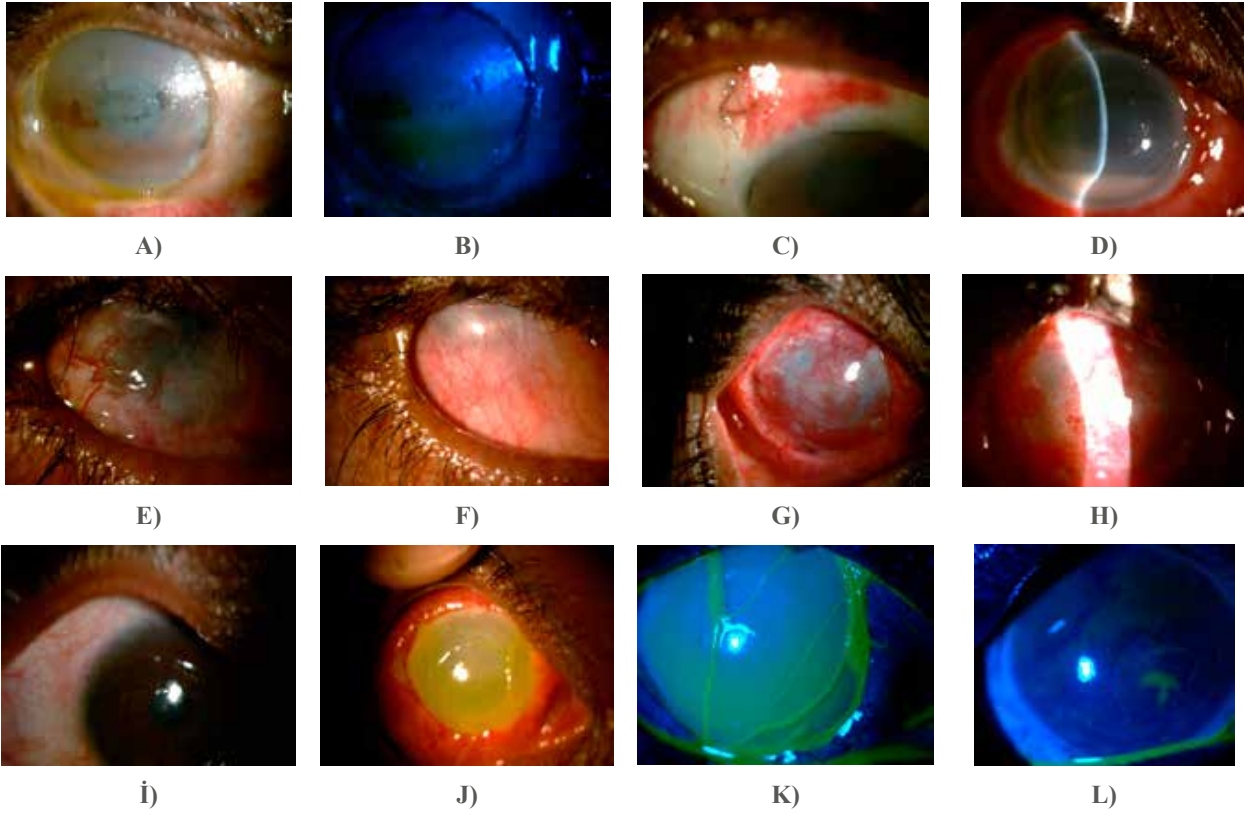
Biomikroskopik müayinədə konyunktivanın və korneanın IV dərəcəli total kimyəvi yanığı (Hughes-Roper-Hall klassifikasiyasına əsasən (Cədvəl 4)), total limbal kök hüceyrə zədələnməsi aşkar edilmişdir (Şək.3 A, B).

Limbal stromal iltihabı azaltmaq və simblefaronun qarşısını almaq məqsədi ilə [9] xəstənin sağ gözünün okulyar səthində nekrotik toxumalar rezeksiya edilmiş və Amnion Membran Transplantasiyası (AMT) edilmişdir (Şəkil 3 C). Xəstəyə Tab. Doxycyclini 100mg, Tab. Acidi Ascorbinici, Sol. Gatifloxacyini 0.3%, Sol. Hypromellose, Sol. Refresh Tears, Ung. Ocupol-D (Polymyxin-B sulfate, Chloramphenicol, Dexamethasone sodium phosphate) təyin edildi.

Cədvəl 4

Kimyəvi yanıkların Hughes-Roper-Hall klassifikasiyası

Dərəcə	Əlamətlər	Proqnoz
I	Korneal epitelial defekt, limbal işemiya yoxdur	Yaxşı
II	Kornea bulanıqdır, lakin iris aydın görünür, işemiya limbin 1/3-dən azdır	Yaxşı
III	Korneal epitelin tam itirilməsi, stromal bulanıqlıdır, iris detalları bulanıq görünür, limbin 1/3 ilə 1/2 ölçüsündə işemiya	Təhlükəli
IV	Kornea tutqundur, iris və bəbək dumanlı görünür, limbin yarısından çox hissəsində işemiya	Zəif



Şək.3. Mətnə açıqlanmışdır. (Swarup Eye Centre)

Bir aydan sonrakı müayinədə VisOD=Göz önündə əl hərəkəti, Vis OS=0.3 k/i 0.7, TnOD=N (Palpator), TnOS=10.5 mmHg olmuşdur. Xəstənin gözündə okulyar səthdə iltihabi proses azalmış, lakin limbin ətrafında işemik, total epitel defekti, limbal kök hüceyrə defisiti, ön kamerada steril hipopion və periferik korneanın əriməsi prosesi müşahidə edilmişdir (Şəkil 3 D). Xəstənin sağ gözündə perforasiya təhlükəsinin qarşısını almaq və skleral işemiyanın müalicəsi və lubrikasiyanı artırmaq məqsədi ilə [10] Tenonoplastika+Midperiferik Tarsorrafiya cərrahi əməliyyatı aparılmış, əməliyyat zamanı ön kameradan material götürülərək laboratoriyaya göndərilmişdir. Cavab mənfi olmuşdur.

Cərrahi əməliyyatın texnikası

Əməliyyat perilimbal anesteziya altında aparıldı. Limb nahiyəsindən bütün nekrotik və ya işemik toxumalar götürüldü. 26 gauge steril iynə ilə ön kameraya girilərək hipopion materialı götürüldü və laboratoriyaya göndərildi. Tenon kapsulu küt üsulla göz almasının ekvatorundan və ekstraokulyar əzələlərdən ayrıldı və önə doğru çəkilərək kornea üzərini örtəcək şəkildə 8.0 Vicril sapla tikildi. Sonra göz qapaqlarının marginal kənarları midperiferik nahiyədə radiotezlikli diatermiya ilə kəsilərək 6.0 ipək sap və silikon mütəkkəllərlə bir birinə tikildi. Əməliyyatdan sonra Sol. Refresh Tears, Sol. Gatifloxacyni 0.3%, Ung.Ocupol-D (Polymyxin-B sulfate, Chloramphenicol, Dexamethasone sodium phosphate), Tab. Doxycyclini 100mg təyin edilmiş və xəstə vaxtaşırı oftalmoloji müayinə edilmişdir.

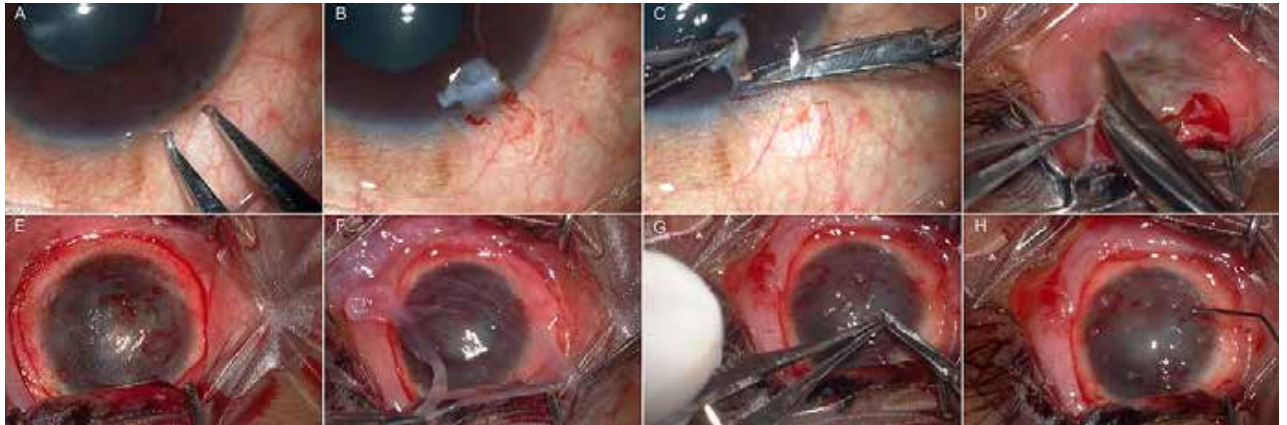
4 ay sonra müayinədə göz tam sakitdir, sklerada işemik zona vaskulyarizasiya olmuş, korneal ərimə dayanmış və steril iltihabi proses sakitləşmişdir. Total LKHD, kornea üzərində qalın fibrovaskulyar çapıq, səhti vaskulyarizasiya və konyunktivalizasiya müşahidə edildi. (Şək.3 E, F). Okulyar səthdə quruluq, simblefaron və trixiiazis istisna edildi.

Xəstənin sağ gözündə Tarsorrafinin ləğvi +Sadə Limbal Epitelial Transplantasiya (SLET) əməliyyatı aparıldı (Şək. 4) [11]. Əməliyyat zamanı fibrovaskulyar toxuma götürüldükdən sonra xəstənin gözündə korneanın stromal çapığı və büllurun bulanması aşkar edildi.

Əməliyyatın texnikası

Prosedur bir mərhələli olub, bir cərrah tərəfindən peribulbar anesteziya altında həyata keçirildi. Donor gözün üst nazal limb nahiyəsində limbdən 2 mm aralı konyunktiva 2mm kəsilərək limbədək subkonyunktival disseksiya edildi (Şək.4. A, B). Sonra şəffaf korneaya doğru 1mm bir qədər nazik disseksiya edilərək limbal toxuma götürüldü (Şək.4. C) və balanslaşdırılmış duz məhlulunda yerləşdirildi. Resipient gözə əvvəlcə konyunktival

qayçı ilə tarzorafiya kəsildi. Sonra kornea boyunca 360 dərəcə peritomiya edildi, kornea üzərində və limbdən 2 mm ətrafda olan fibrovaskulyar toxuma götürüldü (Şək.4. D, E), kornea və sklera açığa çıxarıldı. Qanaxma olan sahələrin məhdud kauterizasiyasından sonra Human Amniotik Membran (HAM) kornea və çılpaq sklera üzərinə Fibrin yapışqanla yerləşdirildi (Şək.4. F) və kənarları kəsilərək ətraf konyunktivanın altına salındı. Donor toxuma pinsetlə ehtiyatla götürülərək kornea üzərində kornea qayçısı ilə təxminən 10 kiçik hissəyə bölündü (Şək.4. G). Daha sonra bu kiçik limbal transplantlar epiteli üstə olmaq şərti ilə görmə oxu istisna olmaqla kornea boyunca HAM üzərinə dairəvi səpələnmiş şəkildə yerləşdirildi (Şək.4 H), Fibrin yapışqanla fiksasiya edildi və üzərinə yumşaq bandaj kontakt linza yerləşdirildi. 2.5% povidon-iodine mehlulu damızdırılaraq, göz bütün gecə boyunca bağlı saxlandı.



Şək.4. Donor gözdən limbal biopsiyanın götürülməsi və limbal toxumanın resipient gözə transplantasiyası: A) donor gözdə 2x2 mm ərazinin işarələnməsi; B) Şəffaf korneaya doğru 1mm keçməklə subkonyunktival disseksiya; C) Limbal toxuma götürülür; D, E) Resipient gözdə 360 dərəcə peritomiya və fibrovaskulyar pannusun eksiziyası; F) Human amnion membrane çılpaq okulyar səth üzərinə fibrin yapışqan vasitəsi ilə yerləşdirilir; G, H) Donor limbal toxuma 8-10 hissəyə bölünür və kornea boyunca AMT üzərinə fibrin yapışqan vasitəsi ilə fiksasiya edilir [11]

Xəstə əməliyyatdan sonra 1-ci gün, 5-ci gün və 2 həftə sonra müayinə edildi. Postoperativ hər iki gözə Ciprofloxacini 0.3% göz damcısı gündə 4 dəfə bir həftə, sağ gözə Prednisolone asetat 1% göz damcısı başlanğıcda gündə 6 dəfə, sonrakı həftələrdə azaldılmaqla 6 həftə, Carboxymethyl cellulose 0.5% göz damcısı gündə 6 dəfə 3 ay müddətinə təyin edildi. Yumşaq kontakt linza 1 ay sonra çıxarıldı.

Əməliyyatdan beş gün sonra müayinədə sağ gözdə kornea üzərində hamar yerləşmiş amnion membran və üzərində nöqtəsəkilli qan laxtası hissəcikləri ilə birlikdə xırda limbal transplantat hissəciklərin kontakt linza altında sabit yerləşməsi müşahidə edildi (Şək. 3 G, H). Ətraf konyunktivada hiperemiya qeyd edilir. Xəstənin sol gözündə limbal toxumanın götürüldüyü sahə artıq regenerasiya olmuşdur (Şək. 3. İ).

İki həftə sonra zəif epitelləşmə müşahidə edildi, lakin müayinə zamanı yeni yaranmış hissəvi epitel qatı amnion membrandan ayrıldı (Şəkil 3 J,K) ki, bunu zəif epitel qatının fluoresseinlə boyanması zamanı istifadə edilən proparakain HCh 0.5% ilə əlaqələndirdik.

Bir ay sonra sonra müayinə zamanı VisOD=0.01 k/etmir, Vis OS=0.3 k/i 0.7

TnOD=18 mm, OS=11.3 mmHG

Amnion membran üzərində epitelializasiya müşahidə edildi (Şək. 3 L), intrastromal çapıq və katarakta qeyd edildi.

Xəstə dinamik müşahidə altındadır, okulyar səth stabilləşənədək hər ay müayinə edilməsi planlanmışdır.

Gələcəkdə kornea üzərində epiteləşmə sabitləşdikdən sonra stromal çapıqın görmə itiliyinə və refraksiyaya təsirindən asılı olaraq, DALK və ya bulanmış büllurun ekstraksiyası ilə torik intraokulyar linzanın implantasiyası cərrahi əməliyyatı həyata keçirilə bilər.

Beləliklə, son bir neçə ildə limbal epitelial kök hüceyrə identifikasiyası, xarakteristikası və okulyar rekonstruksiyasında ciddi inkişaf yaranmışdır. LKHD zamanı tətbiq edilən digər cərrahi metodlarla müqayisədə SLET cərrahiyyəsi zamanı ex vivo kultura metodlarının çətinliklərindən və bahalı xərclərindən yan keçərək epitelializasiya in vivo olaraq həyata keçir ki, bu da immunoloji rəddetmə, donor gözdə kök hüceyrə defitsiti, köçürülən graft materialı vasitəsilə yoluxucu xəstəliklər və neoplazma yaranma riskini istisna edir və LKHD-də yeni təhlükəsiz və uğurlu müalicə metodu kimi özünü göstərməkdədir.

ƏDƏBİYYAT

1. Zakaria N., Haagdoorens M. Limbal Stem Cell Deficiency: Current Treatment Options and Emerging Therapies // Internat. J. Stem Cells, 2015, p.1-22.
2. Jeng B.H., Halfpenny C.P. Management of LSCD Associated With SCL Wear // Cornea, 2011, v.30, p.18-23.
3. Kheirkhah A., Raju V.K. Minimal Conjunctival Limbal Autograft for Total Limbal Stem Cell Deficiency // J. Cornea, 2008, v.27(6), p.730-733.
4. Shimazaki J., Konomi K. Ocular Surface Reconstruction for Thermal Burns Caused by Fireworks // Cornea, 2006, v.25, p.139-145.
5. Jhagta H.S., Jain P. Limbal stem cell deficiency: A review. // J. Clin. Ophthalmol. Res., 2015, v.3, p.71-75.
6. Minh-Huyeⁿ Nghiem-Buffer. Limbal Stem Cell Deficiency Following Phototherapeutic Keratectomy // Cornea, 2003, v.22(5), p.482-484.
7. Fernandes M., Sangwan V.S. Limbal Stem Cell Transplantation // Indian. J. Ophthalmol., 2004, v.52, p.5-22.
8. Jain R., Kanaujia V., Sahu S. Management of Unilateral Limbal Stem Cell Deficiency by Simple Limbal Epithelial Transplantation – Our Experience // MOJ Surg., v.1(1): 00002. DOI: 10.15406/mojs.2014.01.00002
9. Tejwani S., Kolari R.S. Role of amniotic membrane graft for ocular chemical and thermal injuries // Cornea, 2007, v.26(1), p.391-395.
10. Holland E.J., Mannis M.J. Ocular Surface Disease Medical and Surgical Management // New York, NY: Springer-Verlag New York Inc, 2002, p.100-112.
11. Sangwan V.S., Basu S., Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency // Br. J. Ophthalmol., 2012, v.96, p.931-934.

Раджабли Р.Х., Риши С.

ЛЕЧЕНИЕ ОДНОСТОРОННЕГО ДЕФИЦИТА ЛИМБАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКОГО ОЖОГА ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ЛИМБАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан
“Swagup” Глазной Центр, г. Хайдарабад, Индия*

Ключевые слова: *дефицит лимбальных стволовых клеток, химический ожог глаза, тенонопластика, простая лимбальная эпителиальная трансплантация (ПЛЭТ)*

РЕЗЮМЕ

Травма стволовых клеток может привести к дефициту лимбальных стволовых клеток (ДЛСК), которая осложняется деструкцией базальной мембраны, поверхностной васкуляризацией, рубцеванием с последующим ухудшением остроты зрения, возникновением рецидивирующей эрозии роговицы, болей и фотофобии. Разделяют первичный и вторичный ДЛСК, при этом причины его возникновения многочисленны (таблица 1). Хотя более тяжелое течение наблюдается при термических и химических ожогах. В зависимости от тяжести течения лечение ДЛСК делится на консервативное и хирургическое. При острой недостаточности стволовых клеток роговица нуждается в дополнительном обеспечении лимбальными клетками.

Ранее применялась методика пересадки конъюнктивы с парного глаза (autograft) или у донора, использование трупной ткани (allograft) и биопсия стволовых клеток *ex vivo*. К недостаткам перечисленных методик необходимо отметить опасность инфицирования, возникновение ДЛСК в здоровом глазу и необходимость в иммуносупрессии. В 2012 году с целью лечения одностороннего ДЛСК был предложен новый метод - простая лимбальная эпителиальная трансплантация (ПЛЭТ).

Клинический случай: Пациент 1973 года рождения обратился в глазной центр «Swarup Eye Centre» (Хайдарабад, Индия) с жалобами на значительное снижение остроты зрения и сильные боли после перенесенного химического ожога правого глаза фосфорной кислотой.

При поступлении: Vis OD=0,1; Vis OS= с коррекцией 0,7; Tn OD=N (пальпаторно); Tn OS=11 mm Hg. Биомикроскопически определялся диффузный ожог роговицы и конъюнктивы 4 степени (Hughes-Roper-Hall) тотальный ДЛСК (рис. 3. А, В).

Пациенту была проведена резекция некротических тканей и пересадка амниотической мембраны. Спустя 1 месяц воспалительный процесс глазной поверхности стих, хотя определялись ишемия лимбальной зоны, тотальная эрозия роговицы, ДЛСК, стерильный гипопион и периферическое расплавление роговицы (рис.3.Д).

С целью предотвращения перфорации роговицы и лечения склеральной ишемии была проведена тенопластика и тарзорафия. Во время операции был взят материал из передней камеры и получен отрицательный ответ.

При повторном осмотре спустя 4 месяца признаков воспаления не отмечалось, зона склеральной ишемии была васкуляризирована и расплавление роговицы было предотвращено. Наблюдался тотальный ДЛСК, грубый фиброваскулярный рубец роговицы и конъюнктивизация роговицы (рис. 3 Е, F). Были исключены сухость глаза, симблефарон и трихиаз.

Далее было проведено устранение тарзоралии и ПЛЭТ (рис.4). Во время операции после удаления фиброваскулярной ткани были выявлены рубец роговицы и катаракта. Осмотр пациента проводился на 1, 5, 14 и 30 дни. В послеоперационном периоде были назначены глазные капли Ципрофлоксацин 0,3%, Преднизолон ацетат 1%, Карбометилцеллюлоза 0,5%. Спустя 1 месяц была удалена МКЛ. Через месяц отмечалась эпителизация и рубец роговицы, формирование катаракты. Пациент находится под динамическим наблюдением.

После окончательной и стойкой эпителизации роговицы, учитывая влияние роговичного рубца на остроту зрения пациента и его рефракцию, необходимо провести глубокую переднюю послойную кератопластику (или сквозная кератопластика) или экстракцию катаракты с имплантацией торической линзы.

Таким образом, в последние годы отмечается значительный скачок в идентификации и в применении в глазной реконструкции лимбальных эпителиальных стволовых клеток. При применении методики ПЛЭТ не возникает отторжение и инфицирование тканей, исключается вероятность развития новообразований, что положительно отличает ее от альтернативных методик. Данная методика является эффективным и надежным способом при лечении пациентов с ДЛСК.

Radjabli R.Kh., Rishi S.

MANAGEMENT OF UNILATERAL LIMBAL STEM CELL DEFICIENCY AFTER CHEMICAL INJURY WITH LIMBAL STEM CELL TRANSPLANTATION (CLINICAL CASE)

*National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan
"Swarup" Eye Centre, Hyderabad, India*

Key words: *clinical burn of the eye, deficiency of the limbal truncal cells, tenoplasty, cultured Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation (CLET),*

SUMMARY

Damage to the stem cells may lead to Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD). In the absence of a healthy corneal epithelium, the conjunctiva proliferates over the cornea resulting in opacification and vascularization, which in turn may lead to reduced vision, pain, and photophobia. LSCD can be caused by a wide variety of primary and secondary causes but is most frequently seen associated with severe chemical or thermal burns.

Therapeutic options for LSCD range from conservative to invasive and depend on the severity of the pathology.

If there are no remaining stem cell reserves, the cornea must be reseeded with new LSCs. The earliest techniques required large sections of donor tissue either from the patient's fellow eye (autograft) or from a healthy donor or cadaver (allograft). Taking such large biopsies places the donor eye at risk of developing LSCD.

In 2012 simple limbal epithelial transplantation (SLET) was described as a novel surgical technique for the treatment of unilateral LSCD.

The patient which we would like to introduce, 42 y/o, male patient had chemical injury in right eye (Phosphoric acid), with complication of decrease of vision and pain on eyes, entered to "Swarup Eye Centre" (Hyderabad, India). VisOD=0.1, VisOS=0.3 k/i+1.0/-2.75/10° 0.7; TnOD=N (Palpator), TnOS=11 mmHg IV Grade Total Chemical Injury, Total Limbal Stem Cell Deficiency.

In right eye performed resection of necrotic tissues and Human Amniotic Membrane Transplantation.

After one month the inflammation of ocular surface reduced, but there was total epithelial defects, ischemic area of scera, Limbal Stem cell deficiency, sterile hypopyon on anterior chamber and periphery corneal melting.

To prevent corneal perforation and increase lubrication there was performed Tenonoplasty+Midperipheral Tarsorrhaphy. During surgery took stab from anterior chamber and sent to laboratory. Report was negative.

After 4 months eye was quite, the ischemic area vascularized, corneal melting stopped and sterile inflammatory process stopped.

Total LSCD, thick fibrovascular tissue, superficially vascularization and conjunctivalization have seen. Dryness, symblefaron and trichiasis on ocular surface were excluded.

Performed, Tarsorrhaphy reliese+SLET surgery on right eye. During surgery there appeared that there are stromal scar and cataract.

Postoperative after 1st, 5, 14 days the patient was checked.

Postoperatively 14 days there was epithelialiaation on Amniotic membrane. Intrastromal scarring and cataract. The patient is under supervision and will be checked up every month till full stabilisation of ocular surface.

The future plan after corneal and ocular surface stabilisation we can perform DALK(or PK) or catacact extraction with implantation Toric IOL.

Over the past few years, great advances in LESC identification and characterization and ocular surface reconstruction have been made. With the introduction of SLET, a safe and successful treatment option for LSCD has been introduced.

Korrespondensiya üçün:

Rəcəbli Rövşən Xudamirzə oğlu, akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin qlaukoma şöbəsinin kiçik elmi işçi

Ünvan: AZ1114, Bakı ş., Cavadxan küç., 32/15

Tel.: (+994 12) 569 09 36

E-mai: administrator@eye.az;

http://www.eye.az; rajabli_ofi@mail.ru