



# Tıbbi Tedavi ile Gerileyen Limbal Kök Hücre Yetmezliğinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Medically Reversible Limbal Stem Cell Deficiency

İlayda Korkmaz, Nihat Furkan Eratılğan, Melis Palamar, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı, Özlem Barut Selver

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Tıbbi tedavi sonucu gerileyen limbal kök hücre yetmezliği (LKHY) hastalarının klinik özellikleri ve tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Mayıs 2013 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi tedaviyle yönetilen 21 LKHY tanılı hastanın 29 gözü dahil edildi. Tıbbi tedavi öncesi ve sonrası LKHY derecesi "International LSCD Working Group" tarafından yayınlanan LKHY evreleme sistemine göre belirlendi. Cerrahi girişim olmaksızın tıbbi tedavi ile LKHY evresinde iyileşme olan hastaların tıbbi kayıtları incelendi.

**Bulgular:** Ortalama yaş  $35,5 \pm 23,8$  (aralık 5-71) yıl, erkek/kadın oranı 6/15 idi. LKHY'nin primer etiyojisi, 12 (%57,1) hastada oküler rozasea, 8 (%38,1) hastada blefarit ilişkili marjinal keratit ve 1 (%4,8) hastada ilaç toksisitesi idi. Tedavi öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK)  $0,25 \pm 0,26$  (aralık 0-1) minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) idi. Tedavi öncesi LKHY evresi 5 gözde (%17,2) evre 1A; 12 gözde (%41,4) evre 1B; 4 gözde (%13,8) evre 1C; 4 gözde (%13,8) evre 2A; 4 gözde (%13,8) evre 2B idi. Etiyolojiye yönelik uygulanan tıbbi tedavi ile 6 (%20,7) gözde LKHY tamamen düzelirken, diğer gözlerin tamamında LKHY ciddiyeti cerrahi sınır olan evre 2B'nin altına geriledi. Tedavi sonrası ortalama EIDGK  $0,07 \pm 0,1$  (aralık 0-0,4) logMAR idi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, LKHY gelişiminde enflamasyonun temel rol oynadığı, limbal niş disfonksiyonu olan olgularda doğru yönetimle LKHY'nin tamamen veya kısmen geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir. LKHY'nin temel tedavi yaklaşımı genellikle limbal kök hücre nakli olarak kabul edilse de erken evrelerde LKHY doğru medikal tedavi ile cerrahi girişim olmaksızın tedavi edilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Limbal kök hücre yetmezliği, marjinal keratit, oküler rozasea

**Cite this article as:** Korkmaz İ, Eratılğan NF, Palamar M, Eğrilmez S, Yağcı A, Barut Selver Ö. Evaluation of Medically Reversible Limbal Stem Cell Deficiency. Turk J Ophthalmol. 2024;54:251-256

Bu çalışma Türk Oftalmoloji Derneği 57. Ulusal Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Barut Selver, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: ozlembartuslver@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3333-3349  
Geliş Tarihi/Received: 15.06.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 05.08.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.69705

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the clinical characteristics and treatment strategies of limbal stem cell deficiency (LSCD) patients managed with medical therapy.

**Materials and Methods:** The study included 29 eyes of 21 patients with LSCD who were managed medically at Ege University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between May 2013 and May 2023. LSCD stages before and after medical treatment were recorded according to the LSCD staging system published by the International LSCD Working Group. The medical records of patients showing improvement in LSCD stage with medical treatment without surgical intervention were evaluated.

**Results:** The mean age was  $35,5 \pm 23,8$  years (range, 5-71 years) with a male-to-female ratio of 6:15. The primary etiology of LSCD was ocular rosacea in 12 patients (57.1%), marginal keratitis in the setting of blepharitis in 8 patients (38.1%), and topical medication toxicity in 1 patient (4.8%). The mean baseline best corrected visual acuity (BCVA) was  $0,25 \pm 0,26$  logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) (range, 0-1 logMAR). Pre-treatment LSCD stage was stage 1A in 5 eyes (17.2%), stage 1B in 12 eyes (41.4%), stage 1C in 4 eyes (13.8%), stage 2A in 4 eyes (13.8%), and stage 2B in 4 eyes (13.8%). Complete regression of LSCD was achieved in 6 eyes (20.7%) with medical treatment addressing the primary etiology. In the remaining eyes, after medical treatment, the severity of LSCD decreased below the surgical threshold, which is considered stage 2B. The mean final BCVA was  $0,07 \pm 0,1$  logMAR (range, 0-0.4 logMAR).

**Conclusion:** This study highlights that LSCD can be completely or partially reversible with appropriate management, especially in cases with underlying limbal niche dysfunction, where inflammation plays a significant role. Although limbal stem cell transplantation is considered the main treatment approach for LSCD, localized and early-stage LSCD can be effectively managed medically without the need for surgical intervention.

**Keywords:** Limbal stem cell deficiency, marginal keratitis, ocular rosacea

### Giriş

Limbus, pluripotent özelliğe sahip limbal kök hücrelere ev sahipliği yapan, avasküler kornea ile vasküler konjonktiva arasında fiziksel bir bariyer oluşturan özelleşmiş bir bölgedir. Sağlıklı bir limbus, kornea epitelinin rejenerasyonu ve korneanın şeffaf yapısının korunmasında büyük önem taşır.<sup>1,2</sup> Limbal kök hücre yetmezliği (LKHY), limbal kök hücrelerin hasarı ve

limbusun bariyer fonksiyonunun bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Genetik (aniridi vb.), kazanılmış (kimyasal yanık, vernal ve atopik keratokonjonktivit, kontakt lens kullanımı vb.) ve immünolojik (ilaç toksisitesi, oküler yüzey enfeksiyonu, oküler rozasea vb.) sebeplere bağlı ortaya çıkabilmektedir.<sup>3</sup>

Her ne kadar LKHY'nin temel tedavi yaklaşımı, hasarlı limbal bölgeye sağlıklı limbal kök hücrelerin nakledilmesi işlemi olan "limbal kök hücre nakli" olarak kabul edilse de, lokalize yani erken evre LKHY cerrahi girişim olmaksızın tedavi edilebilir.<sup>4</sup> Bu durum, özellikle kronik oküler yüzey enflamasyonuna bağlı limbal niş fonksiyonunun bozulduğu olgular için geçerlidir. Dolayısıyla LKHY konusunda günümüz uzlaşmalarının geldiği noktada limbal niş disfonksiyonunun eşlik ettiği olguların, etkenin ortadan kaldırılması ve doğru tıbbi tedavi ile kısmen ya da tamamen geri dönebilir olduğu konusu netlik kazanmıştır.<sup>3,5,6</sup>

Bu çalışmada amaç, "International LSCD Working Group" tarafından tanımlanan LKHY sınıflaması kullanılarak LKHY evrelemesinin yapılması ve tıbbi tedaviyle LKHY evresinde gerileme sağlanan hastaların klinik özelliklerinin ve tedavi stratejilerinin değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif, kesitsel çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan (karar numarası: 24-4T/25, tarih: 04.04.2024) onay alındı. Çalışma, Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya Mayıs 2013 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kornea Birimi'nde tıbbi tedaviyle yönetilen 21 LKHY hastasının 29 gözü dahil edildi. Cerrahi girişim olmaksızın tıbbi tedavi ile LKHY evresinde iyileşme olan hastaların tıbbi kayıtları, demografik ve klinik özellikleri açısından değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, lateralite (unilateral/bilateral), LKHY'nin primer etiyojisi, tıbbi tedavi yaklaşımı ve tedavi öncesi ile sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi.

Hastalara ait ön segment fotoğrafları 2 farklı araştırmacı tarafından değerlendirilerek, LKHY evreleri kaydedildi. Tıbbi tedavi öncesi ve sonrası LKHY derecesi "International LSCD Working Group" tarafından 2019'da yayınlanan LKHY evrelemesi ile ilgili global konsensüse göre yapıldı.<sup>5</sup> Bu evreleme sistemine göre, LKHY korneal epitel hasarının derecesine göre 3 ana gruba ayrılmaktaydı: Evre 1: Santral 5 mm'lik alanda normal kornea epiteli, evre 2: Santral 5 mm'lik alanda epitel hasarı, evre 3: Tüm kornea epitelinde hasar. Ek olarak, evre 1 ve 2 limbal tutulumun derecesi temel alınarak alt gruplara ayrılmaktaydı (evre 1 için A, B ve C, evre 2 için A ve B olmak üzere) (Tablo 1).<sup>5</sup>

Oküler travma öyküsü olan, LKHY nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve tıbbi kayıtları eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde anlamlılık

düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri; ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri olarak verildi.

## Bulgular

Ortalama yaş  $35,5 \pm 23,8$  (5-71) yıl, erkek/kadın oranı 6/15 idi. LKHY 13 (%62) hastada unilateral, 8 (%38) hastada bilateral idi. Primer LKHY etiyojisi, 12 (%57,1) hastanın 18 gözünde oküler rozasea, 8 (%38,1) hastanın 10 gözünde blefarit ilişkili marjinal keratit ve 1 (%4,8) hastada (1 göz) ilaç toksisitesi idi. Tedavi öncesi ortalama EİDGK  $0,25 \pm 0,26$  (0-1) minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) idi. Tedavi öncesi LKHY evresi 5 (%17,2) gözde evre 1A; 12 (%41,4) gözde evre 1B; 4 (%13,8) gözde evre 1C; 4 (%13,8) gözde evre 2A; 4 (%13,8) gözde evre 2B idi.

Tedavi sonrası ortalama EİDGK  $0,07 \pm 0,1$  (0-0,4) logMAR idi. Etiyojiye yönelik uygulanan lokal ve sistemik tıbbi tedavi ile 6 (%20,7) gözde LKHY tamamen düzelerken, diğer gözlerde ise tedavi sonrası LKHY evre dağılımı şu şekildeydi: 16 (%55,2) göz evre 1A; 4 (%13,8) göz evre 1B; 1 (%3,4) göz evre 1C; 2 (%6,9) göz evre 2A (Tablo 2).

Konservatif önlemler (kirpik dibi temizliği, ılık kompres vb.), prezervan içermeyen suni gözyaşı ile lubrikasyon desteği (Eyestil tek doz, Sifi, İtalya), topikal antibiyotik (moksifloksasin %0,5, Moxai, Abdi İbrahim, Türkiye) ve topikal kortikosteroid (loteprednol etabonate %0,5, Dolte, Abdi İbrahim İlaç, Türkiye) kombinasyon tedavisi ile 9 (%31) gözde (7 marjinal keratit, 2 oküler rozasea) LKHY derecesinde iyileşme oldu. Oküler rozasea tanılı 6 (%20,7) göze bu tedaviye ek olarak topikal siklosporin (siklosporin A %0,05, Depores, Deva, Türkiye) tedavisi eklenerek LKHY evresinde iyileşme sağlandı. Medikal tedaviye dirençli 13 (%44,9) gözde (3 marjinal keratit, 10 oküler rozasea) ise sistemik tedavi ihtiyacı oldu. Bunların 8'i oral doksisisiklin (Tetradox, Teva İlaç, Türkiye), 5'i oral azitromisin (Azitro, Deva, Türkiye) tedavisi ile geriledi (Şekil 1). Topikal anti-glokomatöz (%0,5 betaksolol; Betoptic-S; Novartis; Alcon) toksisitesine bağlı LKHY gelişen 1 hastada ise, prezervan içeren topikal ajanların kesilmesi ile birlikte topikal kortikosteroid,

**Tablo 1. "International LSCD Working Group" tarafından 2019'da yayınlanan limbal kök hücre yetmezliği evrelemesi ile ilgili global konsensüs<sup>5</sup>**

Temel evreleme		Alt gruplar	
Evre 1	Santral 5 mm'lik alanda normal kornea epiteli	A	<%50 limbal tutulum
		B	≥%50-%100 arası limbal tutulum
		C	%100 limbal tutulum
Evre 2	Santral 5 mm'lik alanda kornea hasarı	A	<%50 limbal tutulum
		B	≥%50-%100 arası limbal tutulum
Evre 3	Tüm kornea yüzeyinde hasar		

LSCD: Limbal kök hücre yetmezliği (limbal stem cell deficiency)

otolog serum ve oral doksisisiklin tedavisi ile LKHY evresi 2A'dan 1C'ye geriledi.

Hastaların ortalama takip süresi 5,3±3 (1-13) aydı.

## Tartışma

Sağlıklı ve fonksiyonel limbal kök hücrelerin varlığı kornea epitelinin rejenerasyonu ve oküler yüzey homeostazının yaşama boyu sürdürülebilmesinde kritik öneme sahiptir. Limbal kök hücrelere ev sahipliği yapan limbus bölgesinin çeşitli etiyojilere bağlı hasarı korneal vaskülarizasyon, rekürren epitel erozyonları ve korneal opasifikasyon ile karakterize LKHY ile sonuçlanır. LKHY limbal kök hücrelerin kaybı ya da fonksiyonunun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Altta yatan mekanizma primer etiyojiye göre değişkenlik göstermektedir.<sup>7,8</sup> Kimyasal yanık, Steven-Johnson sendromu, mikrobiyal keratitler ve kontakt lens kullanımında olduğu gibi limbal bölgenin direkt fiziksel hasarına bağlı limbal kök hücre aplazisi ortaya çıkabilir. Ya da aniridi, periferik enflamatuvar hastalıklar, kronik limbitis ve nörotrofik keratopate olduğu gibi anormal mikroçevre veya yetersiz stromal desteğe bağlı limbal kök hücrelerin fonksiyonlarının azalmasına bağlı LKHY gelişebilir.<sup>3</sup>

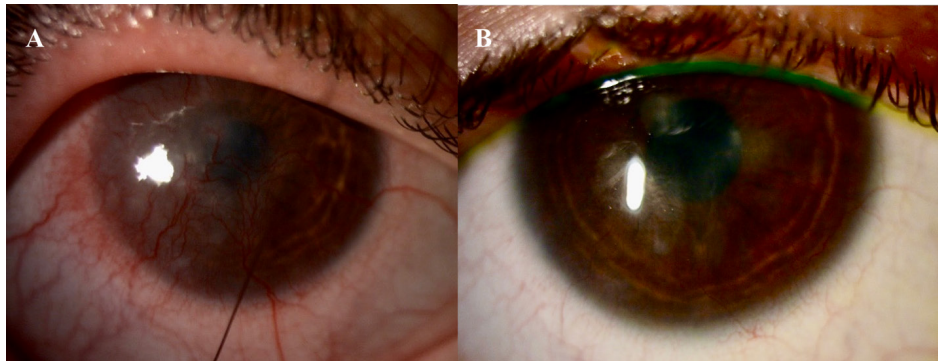
LKHY'de tedavi yaklaşımı primer etiyoji ve ilişkili patogeneze göre değişkenlik göstermektedir. Tıbbi ve cerrahi farklı tedavi yaklaşımları söz konusu olsa da, yakın zamana kadar kesin cerrahi endikasyon konusunda net bir fikir birliği sağlanamamıştır.<sup>9,10,11</sup> Yakın zamanda "International LSCD Working Group" tarafından LKHY evreleme sistemi tanımlanmış ve bu evreleme sistemi temel alınarak LKHY tanı ve tedavi algoritması konusunda global konsensus oluşturulmuştur.<sup>5,6</sup> Bu konsensusa göre, asemptomatik ve erken evre (evre 1 ve 2A) LKHY olgularında medikal tedaviyi de içeren daha konservatif bir yaklaşım başlangıç tedavi olarak önerilmektedir. Tedavinin primer amacı oküler yüzey optimizasyonu, gözyaşı film tabakası stabilizasyonu, enflamasyon kontrolü ve epitel rejenerasyonunun devamlılığını sağlamaktır.<sup>6</sup> LKHY tedavi algoritması konusunda oluşturulan global konsensus ile basamaklı bir tedavi yaklaşımını benimsemenin önemini vurgulanmıştır.<sup>6</sup> Literatürde özellikle enflamatuvar etiyojilere sekonder gelişen

erken evre LKHY'de, tetikleyici ajanın uzaklaştırılması ile birlikte oküler yüzey lubrikasyonu, topikal anti-enflamatuvar tedavi ve sistemik tetrasiklin ile LKHY'nin gerilediğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Fakat, LKHY'li olgularda tıbbi tedavinin etkinliği ve hangi olgularda nasıl bir tedavi algoritması izleneceği konusunda veri oldukça kısıtlıdır.<sup>12,13,14</sup>

**Tablo 2. Hastaların demografik verileri ve klinik bulguları**

Demografik ve klinik veriler	Bulgular
Ortalama yaş (ortalama ± SD; min-maks)	35,5±23,8 (5-71)
<b>Cinsiyet (hasta; n; %)</b>	
Kadın	15 (%71,4)
Erkek	6 (%28,6)
<b>Laterallite (hasta; n; %)</b>	
Unilateral	13 (%62)
Bilateral	8 (%38)
<b>Primer etiyoji (hasta; n; %)</b>	
Oküler rozasea	12
Blefarit ilişkili marjinal keratit	8
İlaç toksisitesi	1
<b>Medikal tedavi modalitesi (göz; n; %)</b>	
Konservatif tedavi (topikal steroid, antibiyotik, lubrikasyon)	9 (%31)
Topikal siklosporin	6 (%20,7)
Sistemik tedavi	14 (%48,3)
<b>Tedavi öncesi LKHY evresi (göz; n; %)</b>	
Evre 1A	5 (%17,2)
Evre 1B	12 (%41,4)
Evre 1C	4 (%13,8)
Evre 2A	4 (%13,8)
Evre 2B	4 (%13,8)
<b>Tedavi sonrası LKHY evresi (göz; n; %)</b>	
Tam iyileşme	6 (%20,7)
Evre 1A	16 (%55,2)
Evre 1B	4 (%13,8)
Evre 1C	1 (%3,4)
Evre 2A	2 (%6,9)

SD: Standart deviasyon, min: Minimum, maks: Maksimum, LKHY: Limbal kök hücre yetmezliği



**Şekil 1.** Oküler rozasea tanı 14 yaş kız çocuk kızarıklık ve bulanık görme şikayetiyle başvurdu. (A) Başvuru sırasında yapılan ilk muayenesinde, 270 derece limbal yetmezlik ve santral korneal opasite mevcuttu. LKHY evresi 2B olarak kaydedildi. Hastaya topikal suni gözyaşı (Eyestil tek doz, Sifi, İtalya), topikal antibiyotik (moksifloksasin %0,5, Moxai, Abdi İbrahim, Türkiye), topikal kortikosteroid (loteprednol etabonate %0,5, Dolte, Abdi İbrahim İlaç, Türkiye), topikal siklosporin A (%0,05, Depores, Deva, Türkiye) ve oral doksisisiklin (Tetradox, Teva İlaç, Türkiye) tedavisi başlandı. (B) Tedavinin 6. ayında LKHY evresi 1B'ye geriledi

LKHY: Limbal kök hücre yetmezliği

Bu çalışma ile, LKHY sınıflaması konusunda yakın zamanda yayınlanan konsensus ışığında, özellikle erken evrelerde doğru medikal tedavi ile LKHY'nin gerileyebileceği gösterilmiştir.

Bir diğer problem de, LKHY tanısının ve derecesinin belirlenmesinde farklı kriterlerin kullanılmasıdır. LKHY derecesi çoğunlukla klinik bulgular zemininde belirlenmekte ve bu durum tedavi yanıtını değerlendirirken subjektif sonuçların elde edilmesine zemin hazırlamaktadır.<sup>14,15,16</sup> Çalışmamızda ise farklı olarak tedavi öncesi ve sonrası LKHY evreleri LKHY ile ilgili global konsensüs sınıflamasına göre belirlenmiştir. 2019 yılında "International LSCD Working Group" tarafından tanımlanan bu sınıflama, LKHY'nin şiddetinin belirlenmesinde farklı parametrelerin kullanılmasının ve subjektif değerlendirmelerin önüne geçmeyi hedeflemektedir.<sup>5,6</sup> Dolayısıyla, LKHY evrelemede bu iyi tanımlanmış, güncel evreleme sisteminin kullanılması tedavi yanıtını değerlendirirken daha objektif bir yorum yapmayı sağlayabilir.

Uygun hasta seçimi ve doğru tedavi algoritması ile LKHY hastalarında cerrahi işlem uygulanmaksızın oküler yüzeyde iyileşme sağlanabilir. Tıbbi tedavide ilk basamak olası tetikleyici faktörleri (kontakt lens, prezervan madde içeren ilaç vb.) ortadan kaldırmaktır. Rezidüel limbal kök hücreleri korumak ve desteklemek amacıyla oküler yüzey lubrikasyonunun sağlanması büyük önem taşır. Anti-enflamatuvar ajanlar (topikal kortikosteroid, topikal siklosporin, oral tetrasiklin, sistemik immünomodulatorler gibi) ile oküler yüzey enflamasyonunun kontrol altına alınması tedavinin bir diğer basamağıdır. Tıbbi tedavi planlamasında LKHY'nin primer etiyojisi, oküler yüzeyin durumu ve LKHY'nin derecesi gibi faktörler göz önünde bulundurulurken basamaklı bir tedavi yaklaşımı seçilmelidir.<sup>6,17,18</sup> Bu çalışmada, tüm bu parametreler dikkate alınarak uygulanan tıbbi tedavi ile LKHY evresinde gerileme sağlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun (%86,2) global konsensüsün önerileriyle paralel olarak, evre 2A ve altı LKHY'ye sahip olması tedavi başarısını artıran bir etken olabilir. Bununla birlikte evre 2B LKHY'ye sahip 4 (%13,4) gözde de tıbbi tedavi ile LKHY evresinde gerileme sağlanmıştır.

Tıbbi tedaviye yanıtız ileri evre LKHY'de, korneal homeostazın ve sağlıklı kornea epitel rejenerasyonunun sağlanması için cerrahi tedavi kaçınılmaz olmaktadır. Limbal kök hücre nakli, sağlıklı limbal kök hücrelerin hasarlı bölgeye nakli işlemidir ve ileri evre LKHY'de temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.<sup>2,3</sup> 2020 yılında "International LSCD Working Group" tarafından LKHY evreleme sistemi temel alınarak oluşturulan tedavi algoritmasına göre, evre 2B ve üzeri LKHY'de limbal kök hücre nakli önerilmektedir.<sup>6</sup> Bununla birlikte, bu çalışmada ileri evre (evre 2B) LKHY'ye sahip 4 gözde tıbbi tedavi ile LKHY evresinde gerileme sağlanması ileri evre hastalarda da tıbbi tedavinin önemini vurgulamaktadır. Dolayısıyla, cerrahi endikasyonu olan ileri evre gözlerde de cerrahiye kadar tıbbi tedavi ile LKHY progresyonu önlenbilir. Bu hastalarda tıbbi tedavi, cerrahiye hazırlık olarak değerlendirilmeli, limbal kök hücre nakli planlamasına kadar oküler yüzey stabilitesine katkı sağlayabileceği akıld tutulmalıdır.

LKHY evresinin yanında, tıbbi tedavi ile gerileyebilen LKHY etiyojilerini tanımak da önemlidir. LKHY'nin enflamatuvar etiyojilerinde limbal niş disfonksiyonu hastalık patogenezinde ana rolü oynamaktadır.<sup>19</sup> Pajoohesh-Ganji ve ark.<sup>20</sup>, travma ve enflamasyona bağlı gelişen limbal niş disfonksiyonunun goblet hücrelerinin korneaya migrasyonuna sebep olduğunu bildirmiştir. Gözyaşı film tabakası stabilizasyonu ve enflamasyonun kontrolü limbal mikroçevreyi restore ederek, limbal niş fonksiyonun geri kazanımını sağlamaya yardımcıdır. Kim ve ark.<sup>14</sup>, kontakt lens kullanımı, benzalkonyum klorid toksisitesi ve idiyopatik nedenlere bağlı LKHY gelişen 22 gözde yalnızca tıbbi tedavi ile LKHY'nin tedavi edilebildiğini bildirilmiştir. Bu çalışmada, farklı olarak LKHY'nin enflamatuvar sebeplerinden olan oküler rozasea, blefarit ilişkili marjinal keratit ve ilaç toksisitesine bağlı LKHY gelişen hastalarda tıbbi tedavi ve konservatif önlemler ile LKHY evresinin gerilediği gösterilmiştir.

Rozasea kronik bir deri hastalığıdır ve hastaların yaklaşık %58-72'sinde oküler tutulum görülmektedir. Oküler rozasea göz kapağı ve oküler yüzeyde enflamasyon artışı ile seyredir. En sık görülen oküler etkilenmeler kuru göz, konjonktivit ve meibomian bez disfonksiyonudur. Bununla birlikte, oküler rozasea hastalarının yaklaşık %30'unda kornea tutulumu ortaya çıkmaktadır. Tedavisiz kalmış oküler rozasea olgularında artmış oküler yüzey enflamasyonu, limbal niş ve limbal kök hücrelerin kaybına sebep olur. Buna bağlı olarak korneal neovaskularizasyon, rekürren epitel defekti ve korneal opasite gelişebilir.<sup>21,22</sup> Tedavisinde konservatif önlemlere ek olarak suni gözyaşı tedavisi, sistemik ve topikal anti-enflamatuvar ajanlar ve gerekli durumlarda topikal antibiyoterapi önerilir. Kim ve ark.<sup>14</sup>, oküler rozasea tanılı ve yumuşak kontakt lens kullanan 3 gözde konservatif önlemlere ek olarak topikal kortikosteroid, topikal siklosporin ve oral doksisisiklin kombinasyonu ile LKHY'nin gerilediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, oküler rozasea tanılı 12 hastada kontakt lens kullanımı öyküsü olmaksızın LKHY gelişmiş ve tıbbi tedavi ile tümünde LKHY evresinde gerileme gözlenmiştir.

Kontakt lens kullanımı tek başına önemli bir LKHY sebebidir ve oküler yüzeyde meydana gelen kronik travmaya bağlı ortaya çıkmaktadır. Etkeni ortadan kaldırmak çoğu zaman tek başına oldukça dramatik bir iyileşme sağlamaktadır.<sup>23</sup> Martin<sup>13</sup>, kontakt lens kullanıcılarında ortaya çıkan girdap benzeri (whorl-like) epitelyopatinin medikal tedaviye cevap verdiğini göstermişlerdir. Kliniğimizde, kontakt lens ilişkili LKHY olguları çoğunlukla poliklinik şartlarında takip ve tedavi edildiği ve agresif tıbbi tedavi gereksizdir kontakt lens kullanımının düzenlenmesi ile iyileşme sağlandığı için bu çalışmaya kontakt lens ilişkili LKHY hastaları dahil edilmemiştir.

Kapak serbest kenarında artmış bakteriyel flora ve buna bağlı kronik enflamasyon blefarit ilişkili marjinal keratitin patogenezinde ana rolü oynar. Tedavisiz olgularda, artmış oküler yüzey enflamasyonu limbal niş disfonksiyonu ve sekonder LKHY'ye yol açar. Her ne kadar sekonder LKHY'nin patogenezi her iki hastalıkta ortak olsa da, marjinal keratitte oküler rozaseadan daha az agresif bir tedavi çoğunlukla bulguların gerilemesinde yeterli olmaktadır.<sup>3</sup> Bu çalışmada da marjinal



keratit tanılı gözlerin büyük çoğunluğu (%70) sistemik tedavi ihtiyacı olmaksızın iyileşirken, oküler rozaseya sahip gözlerin önemli bir kısmında (%88,9) topikal siklosporin ve sistemik doksisisiklin tedavisi gerektiği izlenmiştir.

İlaç toksisitesi, LKHY'nin nispeten daha nadir bir sebebidir. İyatrojenik sebepler LKHY olgularının yaklaşık %5,5-7,3'ünü oluşturmakta ve bunların yaklaşık %30'u da ilaç toksisitesine bağlı ortaya çıkmaktadır. İlaç toksisitesi ilişkili LKHY, özellikle prezervan içeren topikal ajanların uzun süreli kullanımına bağlı gelişir.<sup>12,24,25,26</sup> Bu çalışmada, ilaç toksisitesine bağlı LKHY gelişen olguda uzun süreli 3 adet anti-glokomatöz ilaç kullanımı yüküseli vardı. Prezervan madde içeren ajanların kesilmesi ve destek tedavi ile LKHY bulgularında gerileme gerçekleşmiştir.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın temel kısıtlılıkları arasında retrospektif dizaynı ve hasta sayısının görece az olması bulunmaktadır. Farklı hasta gruplarının karşılaştırıldığı, prospektif dizayna sahip, daha fazla katılımcı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Sonuç

Kimyasal yaralanmalar veya şiddetli otoimmün reaksiyonlar ciddi LKHY yaparken, oküler rozaseya, blefarit ilişkili marjinal keratit ve ilaç toksisitesi gibi belirli patolojik durumlarda, limbal niş disfonksiyonu ile LKHY kliniği ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, literatür ile benzer şekilde enflamasyonun temel rol oynadığı, limbal niş disfonksiyonu olan olgularda doğru yönetimle LKHY'nin tamamen veya kısmen geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir. Etiyolojiye yönelik uygulanan lokal ve sistemik tıbbi tedavi ile 6 (%20,7) gözde LKHY tamamen düzelerken, diğer gözlerin tamamında hastalık ciddiyeti cerrahi sınır olan evre 2B'nin altında olacak şekilde gerilemiştir. Dolayısıyla, erken evrelerde ve doğru endikasyonlarda, medikal tedavi ile cerrahi girişim olmaksızın LKHY tedavi edilebilmektedir. İleri evre LKHY'ye sahip gözlerde temel tedavi yaklaşımı limbal kök hücre nakli olsa da, cerrahiye kadar geçen sürede uygulanan tıbbi tedavi oküler yüzey stabilizasyonuna katkıda bulunabilmektedir.

#### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan (karar numarası: 24-4T/25, tarih: 04.04.2024) onay alındı.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

#### Yazarlık Katkıları

**Cerrahi ve Medikal Uygulama:** M.P., S.E., A.Y., **Konsept:** M.P., Ö.B.S., **Dizayn:** N.F.E., Ö.B.S., **Veri Toplama veya İşleme:** İ.K., N.F.E., **Analiz veya Yorumlama:** S.E., A.Y., **Literatür Arama:** İ.K., **Yazan:** İ.K.

**Çıkar Çatışması:** Dr. Sait Eğrilmez, 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

1. Mobaraki M, Abbasi R, Omidian Vandchali S, Ghaffari M, Moztaazadeh F, Mozafari M. Corneal Repair and Regeneration: Current Concepts and Future Directions. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:135.
2. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2000;48:83-92.
3. Moshirfar M, Masud M, Harvey DH, Payne C, Bruce E, Ronquillo YC, Hoopes PC. The Multifold Etiologies of Limbal Stem Cell Deficiency: A Comprehensive Review on the Etiologies and Additional Treatment Options for Limbal Stem Cell Deficiency. *J Clin Med.* 2023;12:4418.
4. Barut Selver Ö, Yağcı A, Eğrilmez S, Gürdal M, Palamar M, Çavuşoğlu T, Ateş U, Veral A, Güven Ç, Wolosin JM. Limbal Stem Cell Deficiency and Treatment with Stem Cell Transplantation. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:285-291.
5. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, Pellegrini G, Shimmura S, Kruse FE; and The International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea.* 2019;38:364-375.
6. Deng SX, Kruse F, Gomes JAP, Chan CC, Daya S, Dana R, Figueiredo FC, Kinoshita S, Rama P, Sangwan V, Slomovic AR, Tan D; and the International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on the Management of Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea.* 2020;39:1291-1302.
7. 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.
8. Le Q, Chauhan T, Deng SX. Diagnostic criteria for limbal stem cell deficiency before surgical intervention-A systematic literature review and analysis. *Surv Ophthalmol.* 2020;65:32-40.
9. Pellegrini G, Rama P, Di Rocco A, Panaras A, De Luca M. Concise review: hurdles in a successful example of limbal stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cells.* 2014;32:26-34.
10. Shanbhag SS, Chanda S, Donthineni PR, Basu S. Surgical Management of Unilateral Partial Limbal Stem Cell Deficiency: Conjunctival Autografts versus Simple Limbal Epithelial Transplantation. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:4389-4397.
11. Burman S, Sangwan V. Cultivated limbal stem cell transplantation for ocular surface reconstruction. *Clin Ophthalmol.* 2008;2:489-502.
12. Nakakura S, Maruoka S, Chikama T, Nagata Y, Terao E, Ueda K, Dote S, Oogi S. Case report: Medical treatment for limbal epithelial stem cell deficiency in patients treated for glaucoma. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1161568.
13. Martin R. Corneal conjunctivalisation in long-standing contact lens wearers. *Clin Exp Optom.* 2007;90:26-30.
14. Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, Chan CC, Welder JD, Holland EJ, Basti S, Djalilian AR. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology.* 2014;121:2053-2058.
15. 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.
16. Le Q, Chauhan T, Yung M, Tseng CH, Deng SX. Outcomes of Limbal Stem Cell Transplant: A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:660-670.
17. Holland EJ. Management of Limbal Stem Cell Deficiency: A Historical Perspective, Past, Present, and Future. *Cornea.* 2015;34(Suppl 10):9-15.
18. Choi SH, Kim MK, Oh JY. Corneal Limbal Stem Cell Deficiency in Children with Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:1-8.
19. Tseng SCG, Chen SY, Mead OG, Tighe S. Niche regulation of limbal epithelial stem cells: HC-HA/PTX3 as surrogate matrix niche. *Exp Eye Res.* 2020;199:108181.

20. Pajoohesh-Ganji A, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G, Stepp MA. Corneal goblet cells and their niche: implications for corneal stem cell deficiency. *Stem Cells*. 2012;30:2032-2043.
21. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2021;49:104-117.
22. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction With Meibography in Patients With Rosacea. *Cornea*. 2015;34:497-499.
23. Rossen J, Amram A, Milani B, Park D, Harthan J, Joslin C, McMahon T, Djalilian A. Contact Lens-induced Limbal Stem Cell Deficiency. *Ocul Surf*. 2016;14:419-434.
24. Holland EJ, Schwartz GS. Iatrogenic limbal stem cell deficiency. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:10-95.
25. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res*. 2000;20:85-94.
26. Cartes C, Lako M, Figueiredo FC. Referral Patterns of Patients with Limbal Stem Cell Deficiency to a Specialized Tertiary Center in the United Kingdom. *Ophthalmol Ther*. 2021;10:535-545.