

PRZESZCZEP ROGÓWKI.

Przemysław K. Bryła

[Przychodnia weterynaryjna w Warszawie](#)

02-776 Warszawa. ul. Hawajska 16, 22 644 91 28, brylapik@wp.pl

KERATOPLASTY

Certain pathologic conditions lead to a loss of corneal transparency. It may lead to visual disturbance. One method of the treatment can be conventional allogenic corneal transplants (penetrating or non -penetrating keratoplasty). In veterinary ophthalmology the logistics of obtaining corneal donor tissue are complicated. Another problem with getting a transplant from a dog is that the cornea may turn into scar tissue during the healing process. No Eye Bank exist for dog. Many conditions are associated with significant corneal stromal vascularization and infiltration, that contribute to graft rejection. Thus, artificial cornea would seem to represent an ideal for many blinding corneal condition in the dog. Artificial corneal implants are somewhat common in humans. They have been performed for several years. It has taken time for the procedure to take place in dogs.

KEYWORDS:

keratoplasty, dog cornea, corneal dystrophy, corneal degeneration, corneal transparency, corneal graft, corneal implants.

SŁOWA KLUCZOWE:

rogówka, keratoplastyka, zwyrodnienia rogówki, przeszczep rogówki

WPROWADZENIE

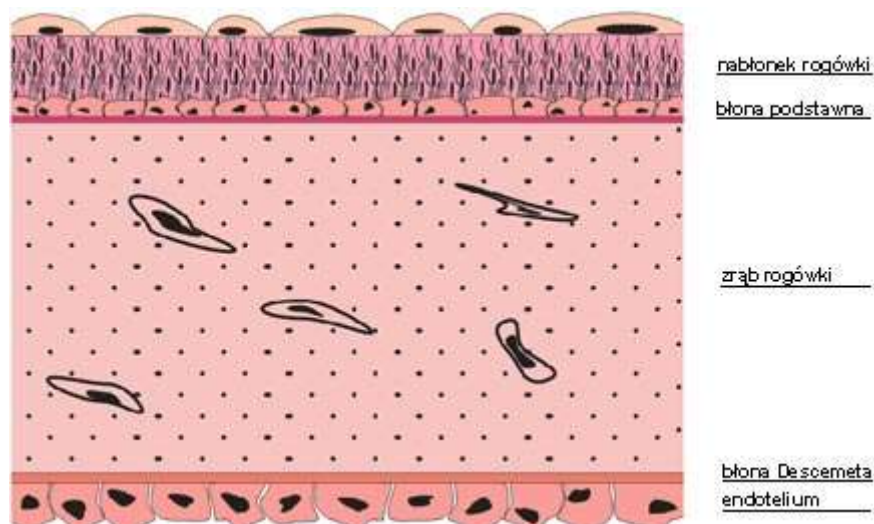
BUDOWA ROGÓWKI

Rogówka (cornea) stanowi najbardziej zewnętrzną warstwę gałki ocznej. Wielkość, kształt, gładkość powierzchni oraz jej przejrzystość decydują o prawidłowej funkcji optycznej oka. U psów rogówka załamuje promienie świetlne z mocą 40-42 Dioptri. Jej grubość w części centralnej wynosi 0,45 – 0,55 mm, zaś w części obwodowej 0,5 – 0,65 mm (1).

Zewnętrzną warstwę rogówki stanowi nabłonek. Jest on złożony z 5-6 warstw komórek położonych na błonie podstawnej. Jest to nabłonek płaski, nierogowaciejący. W jego skład wchodzi komórki nabłonka podstawnego, komórki skrzydłowate oraz komórki powierzchniowe płaskie. Komórki podstawne z błoną podstawną łączą hemidesmosomy.

PRZESZCZEP ROGÓWKI.

Komórki nabłonka rogówki charakteryzuje intensywny metabolizm i aktywność mitotyczna. Wymiana ich odbywa się średnio co kilka dni. Pomiedzy komórkami występują liczne zakończenia czuciowe nerwu rzęskowego.



Ryc. 1. Schemat budowy rogówki.

Drugą warstwę rogówki stanowi błona podstawna. Tworzą ją zagęszczone włókna kolagenowe warstwy rogówki właściwej, czyli zrębu rogówki. Zrąb rogówki zbudowany jest z włókien kolagenowych, pomiędzy którymi znajduje się substancja mukopolisacharydowa i nieliczne komórki. Włókna kolagenowe ułożone są równolegle i w ten sposób tworzą zachodzące na siebie blaszki (lamelle). Nieliczne komórki zrębu to: keratocyty, limfocyty, makrofagi i neutrofile. Ponadto w zrębie rogówki występują zakończenia nerwowe wrażliwe na zmiany ciśnienia (rozciąganie rogówki). Regularne ułożenie lameli oraz obfite uwodnienie (75% całkowitej masy zrębu) zapewnia rogówce wysoką przejrzystość. Kolejną warstwą rogówki jest błona graniczna tylna – błona Descemeta. Tworzą ją cienkie włókna kolagenowe. Błona ta jest produktem sekrecji komórek śródbłonka rogówki i grubość jej zwiększa się przez całe życie. Funkcją błony jest ochrona wnętrza gałki ocznej przed urazami mechanicznymi oraz szerzącymi się zakażeniami. Błona Descemeta, od strony komory przedniej gałki ocznej, pokryta jest śródbłonkiem rogówki. Zbudowany jest on z jednej warstwy komórek wielobocznego kształtu, które ściśle do siebie przylegają. Ich rolą jest stałe odwadnianie zrębu rogówki, co decyduje o stopniu jej przejrzystości. Śródbłonek rogówki odżywiany jest za pośrednictwem cieczy wodnistej z przedniej komory. Wraz z wiekiem osobnika zmniejsza się liczba komórek śródbłonka rogówki, gdyż nie posiada on zdolności proliferacyjnych. Jego fizjologiczne ubytki są kompensowane rozsuwaniem się sąsiadujących komórek. Utrata tych możliwości zwykle prowadzi do zmniejszenia przejrzystości rogówki (1,2).

Fizjologicznie rogówka nie posiada własnych naczyń krwionośnych ani chłonnych. Nie występują w niej żadne złogi ani barwniki (3). Powierzchnia rogówki pokryta jest przez

przedrogówkowy film łzowy, który ją odżywia a zarazem chroni przed rogowaceniem nabłonka. Natomiast włókna kolagenowe zrębu rogówki przebiegające na wzór siatki dyfrakcyjnej zapewniają jej jak największą przejrzystość (3).

PRZYCZYNY OGRANICZAJĄCE PRZEJRZYSTOŚĆ ROGÓWKI

Istnieje szereg czynników i przyczyn, które upośledzają przejrzystość rogówki, a tym samym prowadzą do utraty widzenia (4). Mogą to być wrodzone anomalie rogówki (mała lub duża rogówka – microcornea i megacornea), które poprzez zaburzenia kształtu rogówki prowadzą do wad wzroku i złej ostrości widzenia.

Utratę przejrzystości rogówki powodują procesy zapalne wywołane czynnikami zakaźnymi tj. bakterie, wirusy, pasożyty czy też grzyby oraz czynniki niezakaźne, towarzyszące chorobom alergicznym i układowym. W przebiegu procesów zapalnych połączonych z uszkodzeniem rogówki, po wygojeniu mogą powstać trwałe blizny (2, 4).

Do kolejnej grupy czynników, które mogą upośledzić przejrzystość rogówki należą urazy. Mogą to być urazy mechaniczne, termiczne, chemiczne oraz promieniowanie (4).

Liczną grupą chorób, które w znacznym stopniu zaburzają przejrzystość rogówki są choroby dystroficzne rogówki. Zazwyczaj są to choroby wrodzone, dotyczą oboje oczu i są przekazywane z pokolenia na pokolenie. Ujawniają się już we wczesnym wieku (6 miesięcy życia) i postępują powoli. Wyróżnić możemy kilka typów dystrofii np. dystrofia zrębu rogówki (polegająca na odkładaniu się złogów lipidowych w przestrzeniach międzykolagenowych jak też w komórkach tam obecnych), dystrofia śródbłonka rogówki (często spotykana u boston terierów, pudli, jamników, shih tzu), dystrofia rogówki podnabłonkowa określana też terminem powierzchowna punktowa keratopatia (ten typ dystrofii często występuje u owczarka szetlandzkiego) oraz dystrofia błony podstawnej nabłonka rogówki stosunkowo często spotykana u psów rasy bokser (2, 4).

Do chorób ograniczających przejrzystość rogówki zalicza się też schorzenie określane terminem stożek rogówki (keratoconus). Przypuszczalną przyczyną choroby jest szereg różnych uwarunkowań: genetycznych, środowiskowych, komórkowych. Mogą one prowadzić do zaburzeń funkcjonowania błony podstawnej nabłonka co skutkuje powstawaniem uwypukleń w centralnej części rogówki. Stożek ten powoduje zaburzenia refrakcji i w ten sposób upośledza sprawność narządu wzroku (5).

Obok dystrofii, do zaburzeń przejrzystości rogówki prowadzą też jej zwyrodnienia. Pojawiają się one w późniejszym wieku i nie są dziedziczne. Zwyrodnienia powodowane są odkładaniem się w rogówce różnorodnych złogów. Mogą to być ciała tłuszczowe, sole miedzi lub wapnia. Zwyrodnienia zwykle są wtórnym procesem po przebytych lub toczących

PRZESZCZEP ROGÓWKI.

się schorzeniach miejscowych lub ogólnych. Zmiany zwyrodnieniowe mogą obejmować każdą z warstw rogówki. Często towarzyszy im obrzęk, waskularyzacja, pogrubienie i pigmentacja rogówki. Odkładanie złogów lipidowych może również mieć związek z długotrwałą terapią kortykosteroidami (2, 4, 5).

Zaburzenia przejrzystości rogówki powodowane są też dysfunkcjami układu immunologicznego. Prowadzi to do powstania chorób o autoimmunologicznym charakterze. Organizm wyłamuje się spod wpływu mechanizmów kontrolujących, co powoduje załamanie się stanu tolerancji immunologicznej w stosunku do własnych antygenów. Przykładem choroby, o takim podłożu jest występujące u owczarków niemieckich, belgijskich, greyhoundów i ich mieszańców, przewlekłe powierzchniowe zapalenie rogówki (panus). Dokładna etiologia schorzenia nie jest znana. W rogówkach dotkniętych schorzeniem stwierdzono obecność odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego skierowanej przeciwko antygenom rogówki i błony naczyniowej. We wczesnych fazach choroby dochodzi do proliferacji komórek rogówki i nacieku zrębu przez komórki plazmatyczne i limfocyty. W stadiach zaawansowanych waskularyzacji i pigmentacji ulega cała rogówka (2, 5).

MATERIAŁ I METODY

PRZESZCZEP ROGÓWKI

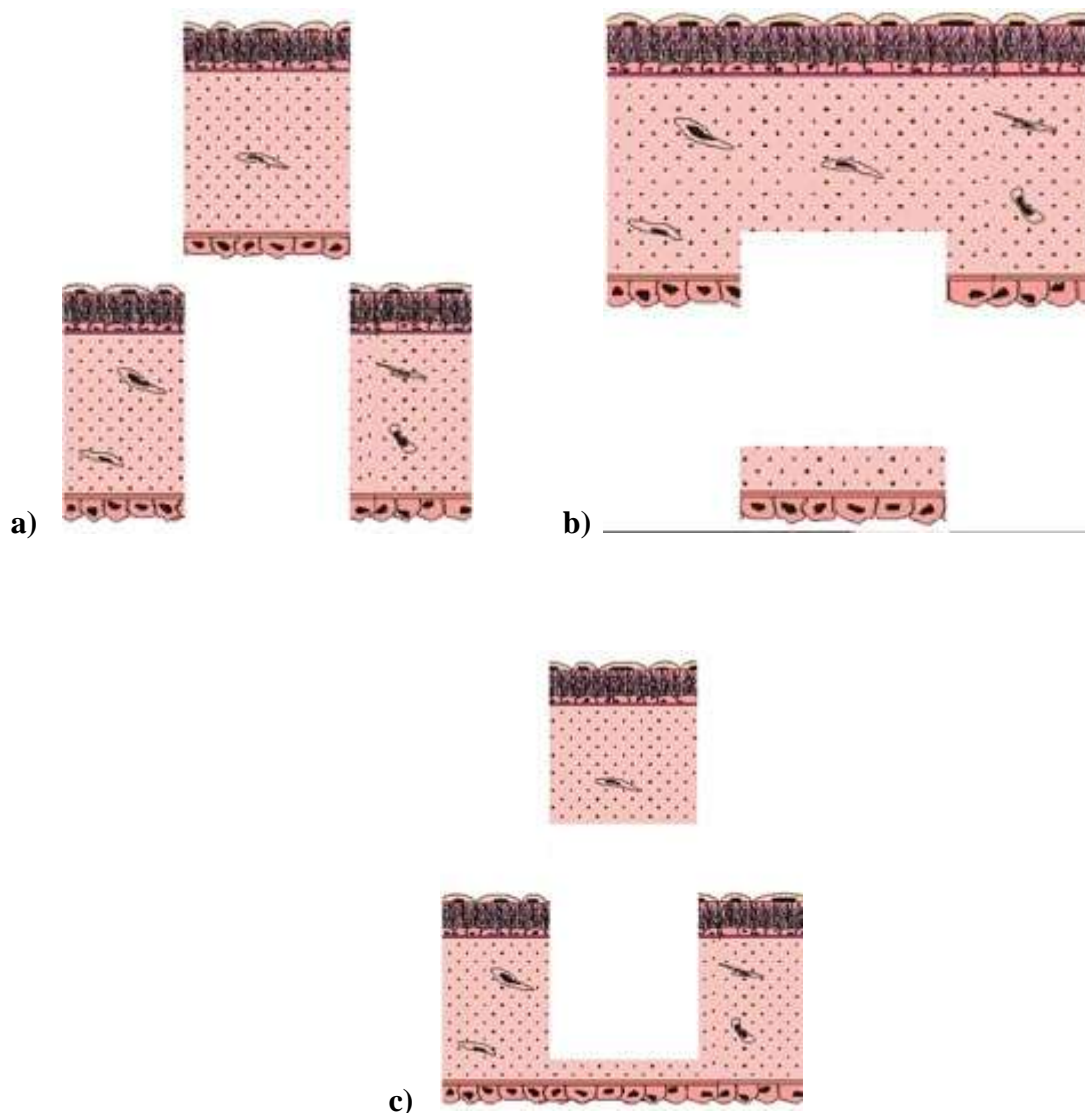
U wielu pacjentów leczeniem farmakologicznym nie udaje się przywrócić pierwotnej funkcji rogówki a tym samym poprawić sprawności funkcji gałki ocznej. W takich przypadkach jedynym rozwiązaniem poprawiającym widzenie jest wykonanie przeszczepu rogówki (keratoplastyka). Przeszczep rogówki to chirurgiczne zastąpienie części rogówki gospodarza fragmentem rogówki pobranym od biorcy. Pierwszy udany przeszczep rogówki u człowieka wykonał E. K. Zirna w 1905 roku (7). Współcześnie na całym świecie wykonuje się przeszczepy allogeniczne, czyli takie w których dawcą jest osobnik tego samego gatunku (8). Transplantacja rogówki nie wymaga doboru dawcy i biorcy pod względem immunologicznym ale jego powodzenie zależy od stanu rogówki biorcy przed zabiegiem, jakości materiału pobranego od dawcy, jakości sprzętu używanego do transplantacji oraz doświadczenia chirurga. Generalnie materiał do przeszczepu pobierany jest od zwłok (9). Większość rogówek pobiera się w postaci płatka rogówkowo-twardówkowego i umieszcza w specjalnym płynie konserwującym. Płyn ten umożliwia przechowywanie i transport materiału. Do najpopularniejszych płynów należą Optisol GS oraz MK Medium (7).

Na zwiększenie liczby przeszczepów rogówki u człowieka znaczący wpływ miało stworzenie Banku Tkanek Oka. W Polsce rocznie wykonuje się około 500 przeszczepów rogówki, podczas gdy w USA około 50 tysięcy (5, 7). Niestety, brak jest danych na temat allogenicznych przeszczepów rogówki u zwierząt.

W medycynie ludzkiej obecnie wykorzystuje się szereg metod i technik keratoplastyki. Ze względu na technikę operacji przeszczepu rogówki można podzielić na przeszczepy

PRZESZCZEP ROGÓWKI.

drążące i warstwowe. Przeszczepy rogówki drążące to takie, w których wymienia się fragment rogówki pełnej grubości. W przeszczepach warstwowych rogówki wymianie ulega tylko powierzchowna część rogówki (nabłonek, jego błona podstawna, przednia warstwa istoty właściwej) lub też tylko głęboka jej część tylna (warstwa zrębu, błona Descemeta, śródbłonek), (5).



Ryc. 2. Rodzaje przeszczepów rogówki:

- a) drążący;
- b) warstwowy powierzchowny;
- c) warstwowy głęboki;

W wyborze techniki zabiegu uwzględnia się wielkość przeszczepu a zależy ona od rozległości zmian rogówkowych. Najczęściej wielkość płata rogówki wynosi 6 – 8 mm. Rozmiar wycinanego otworu w rogówce biorcy musi być o 0,1 – 0,5 mm mniejszy. Istnieje

zależność pomiędzy wielkością przeszczepu a jego czasem przeżycia. Im przeszczep ma większą powierzchnię tym więcej występuje komplikacji i powikłań (7).

W gałce ocznej, w celu utrzymania homeostazy i minimalizowania potencjalnych uszkodzeń, rozwinięty jest mechanizm określany terminem uprzywilejowania immunologicznego (immune privilege) (8). Miejsce uprzywilejowane immunologicznie to taka część ciała, do której wszczepienie tkanki nieuprzywilejowanej immunologicznie nie wywołuje typowej reakcji odrzucania. Natomiast tkanka uprzywilejowana immunologicznie to taka tkanka, która wszczepiona do tkanki nieuprzywilejowanej immunologicznie przeżywa o wiele dłużej niż tkanka nieuprzywilejowana immunologicznie. Zjawisko to tłumaczy się czynnikami takimi jak; istnienie bariery krew-oko, brakiem naczyń krwionośnych i chłonnych w rogówce, nieobecnością klasycznych komórek prezentujących antygen (APC) w centralnej części rogówki, czynnikami hamującymi w komorze przedniej oraz zjawiskiem immunologicznej odmienności komory przedniej (anterior chamber –associated immune deviation, ACAID), (6, 7, 8). Uprzywilejowane immunologicznie w gałce ocznej są miejsca oraz tkanki (7). Miejsca immunologicznie uprzywilejowane to: centralna część rogówka, komora przednia, ciało szkliste oraz przestrzeń podsiatkówkowa. Tkanki o statusie uprzywilejowania to: centralna część rogówki, soczewka, nabłonek barwnikowy siatkówki oraz fragmenty siatkówki. W świetle współczesnej wiedzy, stworzono nowe koncepcje, dotyczące zjawiska tolerancji immunologicznej oka. Jedną z nich jest teoria o braku „prawdziwej” tolerancji w stosunku do ocznych antygenów (6). Równocześnie stwierdzono, że fizjologicznie komórki rogówki na swojej powierzchni posiadają molekuły Fas –L (CD95L). Rola tych molekuł polega na wzmocnieniu apoptozy komórek T efektorowych. Obecne na śródbłonku rogówki cząsteczki CD59 i CD 46, skutecznie hamują efektorową funkcję dopełniacza. W ten sposób działają cytoprotekcyjnie na komórki śródbłonka, zapobiegając ich niszczeniu. Udokumentowane jest, że w centralnej części rogówki występuje niska ekspresja cząsteczek MHC klasy I i klasy II. Dodatkowo antygeny te, w tym obszarze, mają niską aktywność. Prawdopodobnie ich niska aktywność związana jest z obecnością IFN γ . Ponadto wszystkie warstwy rogówki wydzielają TGF β . Jest to cytokina o charakterze immunosupresyjnym. Keratocyty obecne w rogówce, w sposób stały, produkują receptory antagonistyczne dla IL-1. Wszystkie te czynniki sprzyjają wytworzeniu wyższej tolerancji na alloprzeszczep. Przeszczep rogówki, a zwłaszcza przeszczep drążący, ma połączenie z komorą przednią oka i płynem w niej obecnym. W ten sposób część antygenów dawcy przenika do układu odpornościowego biorcy. Komórki APC obecne w płynie śródgałkowym wiążą antygeny przeszczepu i poprzez kąt przesączania transportują go do krwi, zaś z krwią do śledziony (7, 8).

Wraz ze wzrostem liczby wykonanych przeszczepów rogówki wykazano, że rola uprzywilejowania immunologicznego w gałce ocznej nie jest tak istotna jak pierwotnie przypuszczano. Okazało się, że w naturalnych warunkach, bez zastosowania jakiegokolwiek immunosupresji, aż 80% przeszczepów w ciągu 3-6 miesięcy zostaje odrzucona (9).

W pewnych stanach patologicznych, gdzie dochodzi do unaczynienia rogówki, ryzyko odrzucenia przeszczepu jest znacznie wyższe w porównaniu z transplantacją w "normalną", nieunaczynioną rogówkę. Około 50% wszystkich odrzutów przeszczepu występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po operacji. Odrzucenie przeszczepu może dotyczyć nabłonka lub śródbłonka (5). W przypadku odrzucenia nabłonka powstają w nim liniowe zmętnienia. Następnie pojawiają się liczne, małe nacieki podnabłonkowe, którym może towarzyszyć zapalenie tęczówki. Intensywna miejscowa steroidoterapia zwykle powoduje regresję niekorzystnych objawów. W wielu ośrodkach, żeby zapobiec reakcji odrzucania nabłonka, nabłonek ten usuwa się z rogówki przed jej przeszczepem (6). Jednak groźniejszą formą odrzucania przeszczepu jest reakcja odrzucania śródbłonkowego, gdyż śródbłonek ten pełni ważną funkcję w utrzymaniu przejrzystości rogówki (7). W takich sytuacjach potrzebne jest leczenie immunosupresyjne. W tym celu podaje się w postaci kropli do worka spojówkowego glikokortykosteroidy oraz maści antybiotykowe. W przypadku podwyższonego ryzyka odrzucenia przeszczepu oprócz antybiotyków i glikokortykosteroidów podawanych miejscowo stosuje się je ogólnie. Również ogólnie podaje się małe dawki cyclosporyny. Miejscowe podawanie cyclosporyny po operacji keratoplastyki okazało się nieskuteczne (5, 7). O powodzeniu przeszczepu mówi się wtedy, gdy przeszczepiona rogówka pozostaje przezierna i prawidłowej grubości przez co najmniej rok (7). Odrzut przeszczepu jest złożonym procesem immunologicznym, który w konsekwencji prowadzi do zniszczenia rogówki. Część pacjentów z rozpoznaniem choroby przeszczepu udaje się całkowicie wyleczyć, podczas gdy niektórzy przechodzą chorobę przeszczepu wielokrotnie, co prowadzi do dekompensacji i odrzucenia materiału, mimo stosowania identycznych strategii terapeutycznych. Analiza przeżycia przeszczepu pokazuje, że punktem newralgicznym jest osiemnasty miesiąc po operacji (10). W celu przedłużenia przeżycia przeszczepu wdraża się nowe techniki operacyjne przeszczepiania rogówek np. zastosowanie techniki DALK – (deep anterior lamellar keratoplasty) polegającej na przeszczepie najbardziej zewnętrznej warstwy nabłonka i zrębu rogówki (11) czy też wykorzystanie techniki DSEK (descemet – stripping endothelial keratoplasty), która polega na wszczepieniu biorcy wyizolowanej błony Descemeta, pokrytej komórkami śródbłonka (12). Podjęto nawet próby wykorzystania komórek macierzystych do odtworzenia warstw rogówki (13).

Niestety, nieustannie brakuje dawców, wobec czego próbuje się stworzyć sztuczne rogówki. Historia sztucznej rogówki sięga osiemnastego wieku. Początkowo rogówkę próbowano zastąpić szkłem, potem wprowadzono protezy oparte na materiałach biologicznych i syntetycznych (14, 15). Rogówki biosyntetyczne stworzono na bazie kolagenu. Syntetyzowane są *in vitro* i wszczepiane pacjentom. Kolagen takiej rogówki stopniowo jest unerwiany i kolonizowany przez komórki pacjenta. Korzystnym faktem jest to, że biosyntetyczna rogówka nie stymuluje reakcji odrzucenia przeszczepu (15). Keratoprotezy to sztuczne implanty rogówkowe stosowane u pacjentów nie kwalifikujących się do allogenicznej keratoplastyki.

KERATOPLASTYKA W PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W praktyce weterynaryjnej głównym problemem jest brak dawców. Nie istnieją Banki Tkanek Oka a brak regulacji prawnych, etycznych i medycznych powoduje niemożność określenia kryteriów dotyczących dawcy. Zwykle chorobowo zmieniona rogówka, psa czy też kota, nie kwalifikuje się do alloprzeszczepu, gdyż należy do grupy wysokiego ryzyka odrzucenia (7). Wynika to z faktu, że rogówki objęte zaawansowanym procesem chorobowym są najczęściej głęboko unaczynione. Dodatkowo występuje w nich silny naciek komórek zapalnych. Zwykle są też pogrubione i ulegają pigmentacji. Wszystkie te czynniki powodują, że alloprzeszczepy u tych zwierząt są mało skuteczne (16). W takich sytuacjach rozwiązaniem może być zastosowanie implantów (16, 17).



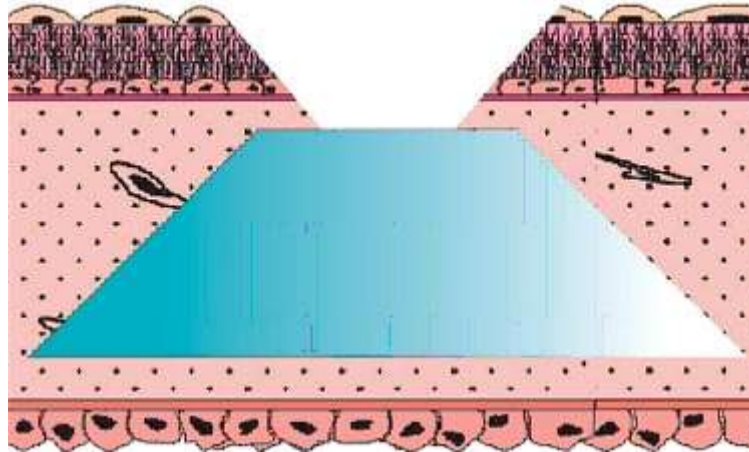
Ryc. 3. Przygotowanie miejsca pod protezę w rogówce oka.

W 2008 roku Dr Sinisa Grozdanic z USA wykorzystwała prototyp implantu rogówki do przywrócenia wzroku swojemu psu Dixie (16). Prototyp implantu został przygotowany w firmie Acrivet. Była to plastikowa keratoproteza, którą wszczepiono w nieprzezierną rogówkę biorcy. Najpierw w rogówce biorcy przygotowano łożo dla implantu a następnie umieszczono w nim keratoprotezę. Całość umocowano szwami i przykryto płatem spojówkowym. Po kilku tygodniach, gdy rana uległa wygojeniu, w spojówce nad implantem wycięto otwór tak, aby odstąpić sztuczną rogówkę. Niestety, otwór był mały i jakość widzenia pacjenta była nieporównywalna ze zdrowym okiem. Implant jednak pozwalał widzieć małe fragmenty obrazu.

Kolejnym doniesieniem, opisującym wykorzystanie protezy u psów, jest praca naukowa wykonana przez dr Ingrid Allgoewer (17). Prototyp protezy wykonany był z silikonu również przez firmę Acrivet (KP). Silikonowa KP składa się z dwóch części, gdzie część środkowa, optyczna o średnicy 6 mm otoczona jest częścią chropowatą o promieniu 3 mm. Taką protezę umieszczono w zrębie rogówki, starając się ulokować ją jak najbliżej błony

PRZESZCZEP ROGÓWKI.

Descemeta. W tym celu w rogówce biorcy, za pomocą trefiny o średnicy 6 mm wykonano keratektomię warstwową tak, żeby nie uszkodzić błony Descemeta. Następnie, ostrzem lamelarnym, na całym obwodzie wykonanego otworu, w zrębie rogówki wycięto kieszonkę o głębokości 3 mm. (Patrz rycina 3).



Ryc. 4. Schemat rogówki oka z umieszczoną protezą.

Kieszonka ta służyła do zakotwiczenia protezy. Po umieszczeniu protezy w tak wykonanym otworze, przykryto ją poprzednio wyciętym płatem rogówki. Płat ustabilizowano szwami 9-0. Następnie, w tym przszytym płacie rogówki centralnie nad częścią optyczną, wycięto otwór o średnicy 3 mm tak, żeby jego krawędzie nachylone były pod kątem 45°. (Patrz rycina 4).

Po zabiegu na 14 dni wykonano tymczasowe zespolenie powiek. Autorzy pracy, po wnikliwej analizie wykonanych przeszczepów uważają, że ten typ KP nie może być niestety rekomendowany do użycia w klinice. Potrzebne są dalsze badania w celu udoskonalenia techniki przeszczepu i samej protezy (17).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, można stwierdzić, że keratoplastyka u psów ma na razie niską skuteczność. Prawdopodobnie wynika to z faktu współistnienia w gałce ocznej lub w aparacie ochronnym oka stanów zapalnych, które negatywnie wpływają na długość przeżycia implantu (16). Dodatkowo utrzymanie higieny protezy wszczepionej w rogówkę nastęrcza szereg problemów, ponieważ nierówna powierzchnia rogówki i protezy sprzyja gromadzeniu się w tym obszarze wszelkich zanieczyszczeń (17).

Sztuczne rogówki, opracowane wiele lat temu i ciągle udoskonalane są coraz częściej wykorzystywane w chirurgii okulistycznej (15). Jednak ich wykorzystanie w praktyce weterynaryjnej jest ciągle ograniczone. Ulepszenie biomateriałów oraz modyfikacja technik chirurgicznych może wkrótce rozszerzyć zakres zastosowania takich rogówek.

Dr n. wet. Przemysław K. Bryła

e-mail: brylapik@wp.pl

PIŚMIENNICTWO:

1. Miller P.E.: W: Cornea. W: Essentials of veterinary ophthalmology, Wydane przez Gelatt K. , Blackwell Publishing 2000, s. 34-78
2. Maggs D. J.: Rogówka i twardówka, W: **Okulistyka weterynaryjna** Slattera, Wydane przez Maggs D.J., Miller P.E., Ofri R., Saunders Elseviere, Wrocław, 2009, s. 192-223.
3. Samuelson D. A. : Ophthalmic Anatomy, W: Veterinary ophthalmology, Wydane przez Gelatt K., Blackwell Publishing , Wydanie IV, 2007, s. 37-60
4. Grahn B. H., Peiffer R. L.: Fundamentals of Veterinary Ophthalmic Pathology. W: Veterinary Ophthalmology, Wydane przez Gelatt K., Blackwell Publishing, Wydanie IV, 2007, s. 355-437
5. Kański J. J. : Rogówka. W: **Okulistyka** Kliniczna. Drugie Wydanie Polskie, Wydawnictwo Medyczne Górnicki , 2007, s. 96-142
6. Kański J. J., Kubicka-Trząska A.: Autoimmunologiczne choroby narządu wzroku. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, 2005, s. 1-8.
7. Biros D. J. : Ocular Immunity. W: Foundations of Clinical Ophthalmology. Section II, Wydane przez Gelatt K., Blackwell Publishing , 2007, s. 223-231.
8. Szaflik J, Izdebska J. Przeszczepy rogówki. Przewodnik Lekarza . 2003, 6, 6, 69-72.
9. Górecki A., Romaniuk A.: Immunologia transplantacyjna, W: Immunologia, Wydane przez Jakóbiński M., PWN, Wydanie II, 1996, s. 621-622.
10. Thompson R. W. Jr., Prince M. O., Bowers P. J. et al.: Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. Ophthalmology, 110, 1396-1402.
11. Feizi S., Javadi M. A., Jamali H., Mirbabae F. : Deep anterior corneal keratoplasty in patients with keratoconus – big bubble technique. Cornea, 2010, **29**, 177-182.
12. Dapena I., Ham L., Melles G. R. : Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK – the thinner the better? Curr Opin Ophthalmol. 2009, **20** , 299-307.
13. Hongshan L., Yianhua Z., Chia –Yang L. et al. : Cell therapy of congenital corneal diseases with umbilical mesenchymal stem cells: Lumican Null Mice. Plos ONE **5** (5) e 10707.

14. Vega F., Millan M. S., Wells B. : Spherical lens versus aspheric artificial cornea for intraocular lens testing. *Optics Letters*, 2010, 35, 1539-1541.
15. Ngakeng V., Hauck M. J., Price M. O., Price F. W. : Alfacor keratoprosthesis: a novel approach to minimize the risk of long-term postoperative complications. *Cornea* 2008, **27**, 905-910.
16. Science News. First Veterinary Corneal Implant Procedure in U. S. Performed On Dog. *Science News* 2008, May, www.sciencedaily.com.
17. Allgoewer I., McLellan G. J., Agarwal S. : A keratoprosthesis prototype for the dog. *Veterinary Ophthalmology*, 2010, **13**, 47-52. doi: 10.1111/J