

BÖLÜM 13

PEDİATRİK İLERLEYİCİ KERATOKONUS TEDAVİSİNDE HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL CROSS-LİNKİNG

Mustafa BERHUNİ¹
Cem ÖZTÜRKMEN²

GİRİŞ

Keratokonus, korneanın dikleşmesi ve düzensiz astigmatizma sonucu ilerleyici görme kaybı ile karakterize, genellikle bilateral, dejeneratif bir kornea hastalığıdır. Özellikle pediatrik yaş grubunda daha agresif seyretmektedir (1,2). Pediatrik yaş grubunda keratoplasti endikasyonlarının %15-20'sini oluşturmaktadır (3). Bu yaş grubunda tanı konması ve progresyonun durdurulması, ileri dönemde keratoplasti gereksiniminin önüne geçilmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Pediatrik yaş grubunda gözlük derecelerinin sıklıkla değişmesi, irregüler astigmatizma ve yüksek keratometri değerleri olduğunda (>48 Dioptri), hastalar kornea topoğrafisi ile keratokonus açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tanıda, ön segment muayenesinde munson belirtisi, transilluminasyon ile yağ damlacığı, vogt striyaları, fletcer halkası, rizotti belirtisi, kornea topoğrafisinde tipik görünüm, yüksek K değerleri ve düzensiz astigmatizma olması önemlidir. Keratokonus hastalığının, göz kaşıma ile kuvvetli bir ilişkisi vardır. Vernal konjonktivitli olgularda prevalansı yüksektir (4). Ayrıca, Atopi, Leber'in konjenital amarozi, retinitis pigmentosa, Ehler Danlos sendromu, Osteogenezis imperfecta, Down sendromu, Turner sendromu, gibi sistemik hastalıklarla da ilişkisi olduğu gösterilmiştir (1).

Keratokonus hastalığında progresyonun önlenmesi amacıyla Wollensak ve arkadaşları tarafından, vitamin B2 (riboflavin) ve ultraviole A (UVA) kullanılarak, korneal stromal hücreler arasındaki bağların sağlamlaştırılması ve progresyonun önlenmesi tekniğine dayanan Korneal çağraz bağlama (CXL) prosedürü tanımlanmıştır (5). Standart CXL (S-CXL), korneaya riboflavin uygulaması ile 3mV/cm² yoğunluktaki UVA ışınına 30 dk maruz bırakılması esasına dayanır. Pediatrik

¹ Uzm. Dr., Dr Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği
mustafaberhuni@gmail.com

² Uzm. Dr., Göznuru Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği drcemo@hotmail.com

yaş grubunda, tedavi süresinin kısaltılması, tedaviye uyum açısından büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda hızlandırılmış (accelerated) CXL (A-CXL) prosedürleri kullanılmaya başlanmıştır. Daha yüksek yoğunluktaki UVA ışımına daha kısa süreli maruziyet esasına dayanan bu prosedürlerin, standart prosedürler ile progresyon açısından farklarının olmadığı yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (6,7). Bu nedenle pediatrik yaş grubunda, genel anestezi süresinin kısaltılması ve tedaviye uyum açısından A-CXL prosedürü, standart prosedüre göre daha avantajlı hale gelmiştir. Bununla birlikte tedavi süresinin kısaltılmasının, korneal dehidratasyonun önlenmesi ve enfeksiyon riskinin azalması gibi avantajları da vardır.

Çalışmamızda, pediatrik yaş grubu hastalarda A-CXL (9mV/cm² UVA, 10 dk) tedavisinin tedavi öncesi ve tedaviden 6 ve 12 ay sonraki topoğrafik karakteristiklerinin karşılaştırılmasını ve ameliyat sonrası progresyon oranları hesaplanarak tedavi başarısının ortaya konulmasını amaçlamaktayız.

Tablo 1: Hastaların klinik ve demografik karakteristikleri (n: 27)

| Değişkenler | Değerler |
|--|--|
| Yaş(yıl), ortalama (±SS) | 13±3 (min-max: 8-17) |
| Cinsiyet (E/K), n (%) | 9 hastanın 17 gözü/ 6 hastanın 10 gözü (63/37) |
| Ameliyat öncesi ölçümler, ortalama (±SS) | |
| EİDGK | 0,59 (±0,42) |
| kmax | 55,82 (±5,88) |
| sim K2 | 50,63 (±4,26) |
| sim K1 | 46,59 (±3,32) |
| EİKK | 454,81 (±46,64) |
| KA | 4,039 (±1,61) |
| Keratokonus evre, n (%) | |
| evre 1 | 9 (33) |
| evre 2 | 11 (41) |
| evre 3 | 7 (26) |
| Progression, n (%) | |
| Var | 6 (22) |
| Yok | 21 (78) |

SS: Standard sapma, E: Erkek, K: Kadın, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, kmax: maksimum keratometri, sim K1: Simüle edilmiş K1, sim K2: simüle edilmiş K2, EİKK: En ince noktadaki korneal kalınlık, KA: Korneal astigmatizma

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif ve kesitsel çalışmaya, Gaziantep Göznuru Hastanesinde Ağustos 2018 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında ilerleyici keratokonus nedeniyle A-CXL tedavisi uygulanan 17 yaş ve altında olan 15 hastanın 27 gözü dahil edildi. Gaziantep Sani Konukoğlu Üniversitesi Etik Kurul Komitesinden etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyon ilkelerine bağlı kalınarak gerçekleştirildi ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Keratokonus tanısı, yarıklı lambalı biyomikroskopide, munson ve rizotti işareti, fletcher halkası ve vogt strialarının görülmesi ve scheimpflug görüntüleme sistemi (Sirius, CSO, Italy) ile elde edilen tipik topoğrafik bulgularla konuldu. Keratokonus progresyonu, korneal topoğrafik ve pakimetrik analizlerle ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile teyit edildi. Progresyon, maksimum keratometri (kmax) değerinin 12 ayda 1 D artması olarak tanımlandı.

Tablo 2. Tedavi süresince EİDGK ve korneal topoğrafik parametrelerdeki değişimler

| Değişkenler | Ameliyat öncesi ^a | 6 ay sonra ^b | 12 ay sonra ^c | p değeri |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|--|
| EİDGK (logmar) ortalama (SS) | 0,59 (±0,42) | 0,43 (±0,32) | 0,42 (±0,33) | a-b<0,001 a-c<0,001 |
| kmax (dioptri) ortalama (SS) | 55,82 (±5,88) | 55,45 (±5,75) | 55,46 (±5,75) | a-b: 0,3 a-c: 0,9 |
| sim K1 (dioptri) ortalama (SS) | 46,59 (±3,32) | 46,42 (±3,45) | 46,42 (±3,63) | a-b: 0,5 a-c: 0,9 |
| sim K2 (dioptri) ortalama (SS) | 50,63 (±4,26) | 50,44(±4,20) | 50,36 (±4,25) | a-b: 0,8 a-c: 0,7 |
| EİKK (µm) ortalama (SS) | 454,81 (±46,64) | 439,67 (±42,95) | 427,22 (±44,15) | a-b<0,001 a-c<0,001 |
| KA (dioptri) ortalama (SS) | 4,04 (±1,61) | 4,02 (±1,49) | 3,98 (±1,44) | a-b: 0,9 a-c: 0,9 |

SS: Standard sapma, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, kmax: maksimum keratometri, sim K1: Simüle edilmiş K1, sim K2: simüle edilmiş K2, EİKK: En ince noktadaki korneal kalınlık, KA: Korneal astigmatizma

Bütün hastalar ameliyat öncesi ve ameliyattan 6 ve 12 ay sonra snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ölçüldü ve istatistiksel analiz için logmara çevrildi, korneal topoğrafi cihazı (Sirius, CSO, Italy) ile kmax, sim K1, sim K2, en ince noktadaki kornea kalınlığı (EİKK) ve korneal astigmatizma

(KA) değerleri ölçüldü. Hastalar, Amsler Krumeich keratokonus evreleme sistemine göre evrelere ayrıldı (8). İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizmanın 5D ve altında olması, keratometrik değer 48 D ve daha düşük olması Vogt çizgilerinin olması, tipik topoğrafik görünüm, evre 1 olarak, indüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizmanın 5 D'den fazla ve 8 D ve daha az olması, keratometrik değer 53 D ve altında olması, en ince noktadaki kornea kalınlığının 400 µm ve üzerinde olması evre 2 olarak, indüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizmanın 8 D'den fazla ve 10 D ve daha az keratometrik değer 53 D'nin üstünde olması en ince noktadaki kornea kalınlığının 200-400 µm arasında olması evre 3 olarak, ölçülemeyen refraksiyon, keratometrik değer 55 D'nin üzerinde olması, en ince noktadaki kornea kalınlığının 200 µm ve daha az olması, korneada skar olması, evre 4 olarak tanımlandı. Evre 1,2 ve 3 olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

İlerleyici keratokonus tanısı konulan ve Accelerated CXL tedavisi olmuş ve en az 1 yıllık takibi olan, en ince noktadaki kornea kalınlığı 350 µm ve üzeri olan, 17 yaş ve üzeri, daha önce korneal çapraz bağlama ameliyatı ve diğer göz ameliyatlardan herhangi birini olmamış olan, başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Evre 4 keratokonus olan, en ince noktadaki kornea kalınlığı 350 µm'nin altında olan, korneada herpetik keratit skarı olan, korneada skarlaşmaya neden olan herhangi bir hastalığı olan, ek bir sistemik hastalığı olan, devamlı ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Cerrahi Prosedür

Ameliyat, steril koşullarda gerçekleştirildi. Topikal anestezi (0.5'lik proparakain) damlatıldıktan sonra merkez 9 mm'lik epitel balta bıçak yardımıyla mekanik olarak ayrıldı. Sonrasında korneaya % 0.1'lik riboflavin (MedioCross, Kiel, Germany) 30 dakika boyunca her 2 dakikada bir uygulandı. Kornea, CCL-VARIO (Peschke Ltd, Borsigstrabe, Germany) cihazı kullanılarak 370 nm'lik UVA ışımına (9mV/cm²) 10 dakika boyunca maruz bırakıldı. İşlem sonrasında göze terapötik bandaj kontakt lens yerleştirilerek ameliyata son verildi. Ameliyat sonrasında, hastaya antibiyotikli damla (günde 3 defa 1'er damla) ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı (günde 3 defa 1'er damla) tedavisi verilerek hasta taburcu edildi. Ameliyat sonrası 1. ve 4. gün kontrolleri yapıldı. Dördüncü günde kornea epiteli tam olarak iyileşmiş ise kontakt lens alındı ve damla tedavisine 1 ay devam edildi.

İstatistiksel yöntem

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 21.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk 'Kolmogorof-Smirnov' testi ile değerlendirildi. Kategorik de-

ğişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare (chi-square) testi kullanıldı. Tedavi seyri boyunca ölçülebilen değişkenlerin karşılaştırılması tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) testi ile gerçekleştirildi. Çoklu karşılaştırmalarda ise, Bonferroni testi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya progresif keratokonus nedeniyle A-CXL tedavisi uygulanan 15 hastanın (6 kadın, 9 erkek) 27 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 13 ± 3 (min-max: 8-17) idi. Hastaların klinik ve demografik karakteristikleri tabloda verilmiştir (tablo 1). Amsler-Krumeich keratokonus evrelemesine göre evre 1'de 9 (%33), evre 2'de 11 (%41) ve evre 3'de 7 (%26) göz mevcuttu ve evreler arasında homojen dağılım vardı. Amelyat sonrası 12. ayda 6 gözde progresyon gözlenirken (%22), 21 gözde progresyon gözlenmedi. Ameliyat öncesi ve 6 ve 12 aylarda EİDGK ve korneal topoğrafik değerlerdeki değişimler tabloda verilmiştir (tablo 2). Ameliyat öncesi tüm hastaların, EİDGK ortalaması (logmar) $0,59 (\pm 0,42)$, kmax ortalaması (dioptri) $55,82 (\pm 5,88)$, sim K1 ortalaması (dioptri) $46,59 (\pm 3,32)$, sim K2 ortalaması (dioptri) $50,63 (\pm 4,26)$, EİKK ortalaması (μm) $454,81 (\pm 46,64)$, KA ortalaması (dioptri) $4,04 (\pm 1,61)$ idi. Ameliyattan 6 ay sonra tüm hastaların, EİDGK ortalaması (logmar) $0,43 (\pm 0,32)$ idi ve ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyiydi ($p < 0,001$), kmax ortalaması (dioptri) $55,45 (\pm 5,75)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0.3$), sim K1 ortalaması (dioptri) $46,42 (\pm 3,45)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p:0.5$), sim K2 ortalaması (dioptri) $50,44 (\pm 4,20)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p:0.8$), EİKK ortalaması (μm) $439,67 (\pm 42,95)$ idi ve ameliyat öncesine göre anlamlı bir şekilde düşüktü ($p < 0,001$), KA ortalaması (dioptri) $4,02 (\pm 1,49)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p:0.9$). Ameliyattan 12 ay sonra tüm hastaların, EİDGK ortalaması (logmar) $0,42 (\pm 0,33)$ idi ve ameliyat öncesine göre anlamlı bir şekilde daha iyiydi ($p < 0,001$), kmax ortalaması (dioptri) $55,46 (\pm 5,75)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0.9$), sim K1 ortalaması (dioptri) $46,42 (\pm 3,63)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p:0.9$), sim K2 ortalaması (dioptri) $50,36 (\pm 4,25)$ idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p:0.7$), EİKK ortalaması (μm) $427,22 (\pm 44,15)$ idi ve ameliyat öncesine göre anlamlı bir şekilde

düşüktü ($p<0,001$), KA ortalaması (dioptri) 3,98 ($\pm 1,44$) idi ve ameliyat öncesine göre azalma olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p:0.9$). Ameliyat sonrası hiçbir hastada komplikasyon ve yan etkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA

Pediyatrik yaş grubunda keratokonusun agresif tabiatı nedeniyle tanı konulduğunda fazla zaman geçirmeden hastalığın progresyonunu durdurmak için gerekli tedavi prosedürlerinin uygulanması ileride yaşanacak olan keratoplasti gereksinimlerinin önüne geçmek bakımından hayati önem taşımaktadır. İlerleyici keratokonusunda progresyonun durdurulmasında, ilk olarak Wollensak ve arkadaşları tarafından tanımlanan CXL tedavisi, yetişkin ve pediyatrik yaş grubunda günümüze kadar etkili ve güvenli olarak uygulanmaktadır (5). Pediyatrik yaş grubu hastalarda tedaviye uyum ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle tedavi süresinin kısa olması önemli bir avantaj olarak değerlendirilmelidir. Standart CXL prosedürü, korneaya riboflavin uygulamasını takiben 3mV/cm^2 UVA ışınına 30 dk maruz bırakılması şeklinde uygulanmaktadır. Accelerated CXL (A-CXL) prosedürleri, 9mV/cm^2 UVA ışınına 10 dk maruziyet, 18mV/cm^2 UVA ışınına 5 dk maruziyet ve 30mV/cm^2 UVA ışınına 3 dk maruziyet şeklinde, standart protokole göre daha yüksek dansiteli UVA ışınına daha kısa süreli maruziyet ile aynı sonuçların alınması esasına dayanır. Çalışmamızda tüm hastalara, korneaya riboflavin uygulanmasını takiben 9mV/cm^2 UVA ışınına 10 dk maruziyet şeklinde A-CXL protokolü uygulandı. Keratokonus hastalığında CXL tedavisi sonrası progresyon oranı tedavinin başarısının değerlendirilmesi açısından önemli bir parametredir. Çalışmamızda ameliyat sonrası progresyon oranı %22 olarak bulundu. Benzer şekilde Saraç ve ark tarafından A-CXL uygulanan 18 yaş altı progresif keratokonuslu hastaların 12 ay sonra progresyon oranı %16.3 olarak rapor edilmiş (9). Yine benzer şekilde Barbisan ve ark, S-CXL uyguladıkları 10-16 yaş arası keratokonus hastalarında 12 ay sonraki progresyon oranını %19.2 olarak bulmuşlar (10). Çalışmamızdan farklı şekilde Henriquez ve ark A-CXL uyguladıkları pediyatrik yaş grubu hastaların 12 ay sonraki progresyon oranını %5.6 olarak bildirmişler (11). Keratokonus hastalarında EİDGK, yaşam kalitesi ve tedaviye cevabın takibi açısından önemli bir parametredir. Özellikle çocuk yaş grubu hastalarda eğitim ve öğretimin aksamaması ve okul başarısı açısından da büyük önem taşımaktadır. Normalde CXL prosedürü primer olarak keratokonus progresyonunun durdurulması amacıyla uygulanmaktadır. Fakat çalışmamızda, EİDGK değerlerinde 6 ve 12 ay sonra ameliyat öncesine göre anlamlı bir şekilde düzelme olduğunu gözlemledik. Benzer şekilde, Saraç ve ark, Eissa ve ark ve Badawi ve ark, A-CXL

uyguladıkları pediatrik yaş grubu hastalarda 12 ay sonraki EİDGK değerlerinde anlamlı düzelme olduğunu rapor etmişlerdir (9,12,13). Çalışmamızdan farklı şekilde, Henriquez ve ark A-CXL uyguladıkları pediatrik yaş grubu hastaların 6 ve 12 sonraki EİDGK değerlerinde anlamlı düzelme olmadığını rapor etmişler (11). Keratometri değerleri, korneal dikliğin değerlendirilmesi nedeniyle topoğrafik ölçümlerden elde edilen ve özellikle Kmax değerinin progresyonun takibinde önemli olduğu parametrelerdir. Çalışmamızda, Kmax, simK1 ve simK2 değerlerinde ameliyat öncesine göre 6 ve 12 ay sonra anlamlı bir düşüş olmadı. Benzer şekilde Barbisan ve ark (S-CXL) ve Henriquez ve ark (A-CXL), 18 yaş altı hastalarda 12 ay sonra kmax, K1 ve K2 değerlerinde anlamlı düşme olmadığını gözlemlemişlerdir (10,11). Farklı şekilde Saraç ve ark, Badawi ve ark A-CXL uyguladıkları pediatrik grup hastalarda Kmax, simK1 ve simK2 değerlerinde 12 ay sonra anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir (9,13). Keratokonus hastalarında genellikle kornea kalınlığı normal popülasyona göre daha düşüktür. Bu hastalara ek olarak CXL tedavisi uygulandığında korneal stromal hücreler arasındaki kovalent bağların güçlenmesi ve sıklaşması nedeniyle kornea kalınlığı daha da azalmaktadır. Aynı şekilde çalışmamızda, 6 ve 12 sonraki EİKK değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Benzer şekilde Saraç ve ark ve Badawi ve ark A-CXL uyguladıkları 18 yaş altı hastalarda 6 ve 12 ay sonraki EİKK değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişler (9,13). Çalışmamızdan farklı olarak, Eissa ve ark ve Henriquez ve ark A-CXL uyguladıkları pediatrik grup hastalarda 6 ve 12 ay sonunda EİKK değerlerinde anlamlı bir düşme olmadığını bildirmişler (11,12). Keratokonus hastalarında genelde kurala uymayan düzensiz astigmatizma vardır ve bu astigmatizma ilerleme eğilimindedir. Çalışmamızda, ameliyat öncesine göre KA değerlerinde 6 ve 12 ay sonra anlamlı bir fark yoktu. Benzer şekilde Henriquez ve ark ve Saraç ve ark A-CXL uyguladıkları pediatrik yaş grubu hastalarda 6 ve 12 ay sonra KA değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir (9,11). Çalışmamızdan farklı olarak, Badawi ark, A-CXL uyguladıkları 18 yaş altı hastalarda 6 ve 12 ay sonra KA değerlerinde anlamlı düşme olduğunu bildirmişler (13). Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar; retrospektif olması, hasta sayısının az olması, optik aberasyonların dahil edilmemesi, sferik ekivalanların eklenmemesi olarak sayılabilir.

SONUÇ

ACXL prosedürü (9mV/cm², 10 dk), pediatrik yaş grubu ilerleyici keratokonus hastalığında etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Özellikle birinci yılda pediatrik yaş grubunda görme düzeylerinde düzelme olmaktadır. Bu yaş grubun-

da genel anestezi süresinin kısaltılması ve tedaviye uyumun sağlanması amacıyla S-CXL yöntemine göre avantajları vardır. Daha iyi sonuçlar için daha geniş katımlı ve daha uzun takip süreli araştırmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42:297–319 [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00119-7)
- Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, et al. Age—specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol* 2017;175:169–172 <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>
- Beltaief O, Farah H, Kamoun R, et al. Penetrating keratoplasty in children. *Tunis Med* 2003;81:477–481
- Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:293-322 [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(84\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0039-6257(84)90094-8)
- G. Wollensak, E. Spoerl, and T. Seiler, “Riboflavin/ultravioleta—induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus,” *American Journal of Ophthalmology* 2003;135:620–627, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)02220-1)
- RaiskupWolf F, Hoyer A, Spoerl E and Pillunat LE: Collagen crosslinking with riboflavin and ultravioletA light in keratoconus: Longterm results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34: 796801 <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.12.039>
- Hersh PS, Greenstein SA and Fry KL: Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Oneyear results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37: 149160 <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.07.030>
- Krumeich JH, Daniel J, Knulle A Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:456–463 [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(98\)80284-8](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(98)80284-8)
- Sarac O, Caglayan M, Uysal BS, Uzel AGT, Tanriverdi B, Cagil N. Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results. *Contact Lens Anterior Eye*. 2018;41:442–447 <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.06.001>
- Barbisan P.R.T., Pinto R.D.P., Gusmao C.C., Silvestre de Castro R. , Arieta C.E.L. Corneal Collagen Cross-Linking in Young Patients for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2020;39:186-191 <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002130>
- Henriquez MA, Rodriguez AM, Izquierdo L. Accelerated Epi-On Versus Standard Epi-Off Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Pediatric Patients. *Cornea*. 2017;36:1503–1508 <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001366>
- S. A. Eissa and A. Yassin, “Prospective, randomized contralateral eye study of accelerated and conventional corneal cross-linking in pediatric keratoconus,” *International Ophthalmology*, 2019;39: 971–979 <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0898-y>
- Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol* 2017;31:11-8