

Çocukluk çağı keratokonus hastalarında çapraz bağlama tedavisi: Uzun dönem sonuçlarımız

Serkan Kılıncı¹, Burcu Kasım², Yusuf Koçluk³

¹Tarsus Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mersin

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana

Öz

Amaç: Keratokonus nedeniyle kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi uygulanmış çocuk hastalarda, uzun dönem topografik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi. **Yöntem:** Temmuz 2015 ile temmuz 2017 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kornea biriminde 18 yaş altı, keratokonus tanısıyla hızlandırılmış KÇB tedavisi uygulanan 35 hastanın 53 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve takip sonu, Pentacam ile elde edilen merkezi ve en ince kornea kalınlığı, ön ve arka yüzey keratometrik değerleri, korneal dansitometri, Belin/Ambrósio D indeksi karşılaştırıldı. **Bulgular:** Takip sonunda kornea ön yüzey keratometri ve en yüksek keratometri değerlerinde KÇB öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (sırası ile, p=0.031, p=0.029). Merkezi kornea kalınlığı ve en ince kornea kalınlığı takip sonunda KÇB öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile p=0.005, p<0.001). Ön yüzey asferisite, istatistiksel olarak değişmezken, korneal dansitometri ve topografik astigmatizmada anlamlı artış izlendi (sırası ile, p<0.001, p=0.031). Allerjik konjonktivit bulunan olgularla, bulunmayan olgular karşılaştırıldığında, korneal dansitometri ve kornea kalınlığı değişikliklerinde anlamlı fark saptanmadı (sırası ile, p=0.728, p=0.513). **Sonuç:** Pediyatrik keratokonus, hızlandırılmış KÇB tedavisi, etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: Keratokonus, kollajen çapraz bağlama, topografi

Results of corneal crosslinking in pediatric keratoconus:

Long-term results

Abstract

Aim: To evaluate the long-term outcomes of collagen cross-linking (CXL) in pediatric keratoconus. **Method:** 53 eyes of 35 patients with keratoconus under the age of 18 and underwent accelerated collagen crosslinking treatment in Adana Numune Training and Research Hospital between July 2015 and July 2018 were evaluated retrospectively. Preoperative and postoperative topographic parameters, obtained by using Pentacam, such as, central and thinnest corneal thickness, keratometric parameters of anterior and posterior surfaces, corneal densitometry values and D index of Belin/Ambrósio were compared.

Yazının geliş tarihi:26.09.2018

Yazının kabul tarihi:07.11.2018

Sorumlu Yazar: Uzm.Dr. Serkan Kılıncı, Göz Hastalıkları Uzmanı; Tarsus Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mersin, **Tel:**05065594409 **E-posta:** drserkan333455@gmail.com

Results: At the end of the follow-up, corneal anterior surface keratometer and maximum keratometry values were found to be decreased statistically significant when compared to preoperative values ($p=0.031$, $p=0.029$, respectively) Central corneal thickness and corneal thickness at the thinnest point were also decreased significantly at the end of follow-up ($p=0.005$, $p<0.001$, respectively). There was no statistically significant difference in the anterior corneal asphericity. However, corneal densitometry and topographic astigmatism were found to be increased, significantly ($p<0.001$, $p=0.031$, respectively). No statistically significant difference was found in corneal densitometry or in corneal thickness, when compared between the patients with and without allergic conjunctivitis ($p=0.728$, $p=0.513$, respectively). **Conclusion:** Accelerated CXL treatment is an effective and reliable method in pediatric keratoconus

Keywords: Keratoconus, collagen cross-linking, topography

Giriş

Keratokonus (KK), korneanın genellikle bilateral ve asimetrik seyreden non-inflamatuvar progresif ektazisidir. Korneada progresif ektazi ve incelme, düzensiz astigmatizmaya ve görme keskinliğinde kayıplara yol açar.¹ KK, genellikle ergenlik döneminde başlar, kademeli, hızlı veya aralıklı değişken olarak progresyon gösterir. Progresyon, kırklı yaşlarda yavaşlamaktadır.² Çocuklarda ise sıklıkla daha ileri evrelerde tanı konur ve progresyon, erişkinlere göre daha hızlıdır.^{3,4} Keratoplasti prognozu oldukça iyi olmakla beraber, gelişebilecek intraoperatif komplikasyonlar ve olası greft red reaksiyonları nedeniyle, özellikle ileri evrelerde tercih edilmektedir.⁵ Bu nedenle, kornea transplantasyon ihtiyacını azaltmak için erken yaşlarda hastalığın ilerlemesini durdurmak gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Günümüzde, progresyonun durdurulması ve keratoplastiye olan ihtiyacın azaltılmasında güvenilir tek tedavi yöntemi kornea kollajen

çapraz bağlama (KÇB) tedavisidir ve yaygın olarak kullanılmaktadır.⁶⁻⁹ Bu tedavi, fotosensitize edici riboflavin ve Ultraviyole A (UVA) ışınları sayesinde kollajen fibrilleri arasındaki kovalent bağları artırır ve kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirerek keratokonusun ilerlemesini durdurur.^{10,11} Çocuklarda, KÇB ile ilgili yapılan çalışmalar, yetişkinlere göre sınırlı olmasına rağmen, KÇB'in keratokonus ilerlemesinin önlenmesi için güvenli ve etkili bir yöntem olduğu ortaya konmuştur.¹²⁻¹⁴

Bu çalışmanın amacı, KK tanısıyla KÇB tedavisi uygulanmış pediatrik hastalarda, KÇB tedavisinin uzun dönem topografik analiz sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem

Bu klinik, retrospektif çalışmada, Temmuz 2015 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kornea Biriminde en az 12 aylık takibi bulunan, 18 yaş ve altı, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, korneası saydam, KK tanısı alan ve hızlandırılmış KÇB yapılmış, 35 çocuk hastanın 53 gözüne ait kayıtlar incelendi. Çalışma, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 15.08.2018 tarih ve 255 numaralı karar ile onaylandı ve çalışma süresince Helsinki Bildirisi kurallarına uyuldu.

Topografik olarak KK teşhisi kesin olan olgulara ilk muayeneleri sonrasında KÇB tedavisi önerilmişti. Kesin KK tanısında maksimum keratometri değerinin (K_{max}) 47.2'nin üzerinde olması, en ince kornea kalınlığının 470 μm 'nin altında olması, K değeri farkının alt ve üst yarı arasında 1.5D'den fazla olması, elevasyon haritalarında en iyi oturtulmuş küre (best fit sphere [BFS]) değerinin ön yüzeyde 8, arka yüzeyde 18'in üzerinde olması kriter olarak belirlendi. Bu kriterlerden hepsini sağlamayan, kalınlık haritasında tipik KK görüntüsü olmayan olgular şüpheli olarak değerlendirildi. 6 ay içerisinde K_{max} değerinin 1D'den fazla artması ve/veya merkezi korneal kalınlığın 30 μm 'den fazla

azalması ve/veya topografik astigmatizma değerinin 1D'den fazla artması progresif keratokonus olarak değerlendirilmiş ve KÇB kararı verilmişti. Bunun yanında, şüpheli durumlarda 6 aylık takipler ile değerlendirmeler sonucunda topografik ilerleme gözlenilmesi durumunda işlem gerçekleştirilmişti. Hastaların KÇB öncesi ve postoperatif periodik takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve Scheimpflug görüntüleme içeren Pentacam cihazı (Oculus Optik gerate, Wetzlar, Almanya) topografi haritalarından elde edilen; apikal dansitometri, Kmöy (kornea ön yüzey keratometri), topografik astigmatizma (TA), Q (Ön yüzey asiferisite), merkezi kornea kalınlığı (MKK), en ince noktada kornea kalınlığı (KK en ince nokta), maksimum keratometri değeri (Kmax), ortalama progresyon indeksi, ortalama Belin / AmbrósioD indeksi (B/A) değerlerini içeren dosya verileri değerlendirilmiştir.

Allerjik konjonktivitın korneal dansitometri ve kalınlık üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla hastalar allerjik konjonktivit öyküsü olan (n=20 göz) ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı (n=33 göz). Allerjik konjonktivit öyküsü olan tüm olgulara eğer kullanmıyorlarsa uzun süreli siklosporin A damla ve suni gözyaşı ve takip süresince alevlenme dönemlerinde kısa süreli ketotifen ve loteprednol damla tedavisi başlanmıştı.

Hastalar işlem öncesi, işlem sonrası 1.gün, 1.hafta, 1.ay ve sonrasında 6 aylık takip kayıtları incelendi. Son kontrol muayeneleri eksik olan olgular aranarak topografik ölçümleri tamamlandı. Kayıtları ve takipleri eksik, topografi çekim kalitesi yetersiz olgular çalışma dışı bırakıldı.

KÇB prosedürü

Korneal KÇB, steril şartlarda ve topikal anestezi (Alcaine % 0.5; Alcon) altında uygulandı. Künt bir bıçak kullanılarak, 8.00 mm'lik kornea santral alandaki epitel kaldırıldı. 30 dakika boyunca 3 dakikada bir % 0.1 riboflavin solüsyonu (Merriboiso-osmalar, Meran Medical, İstanbul, Türkiye) kornea yüzeyine uygulandı. İnce kornealarda (en ince noktada 370-420 µm), hipo-osmalar % 0.1 riboflavin (Merribohipo-osmalar, Meran

Medical, İstanbul, Türkiye) tercih edildi. Bu olgularda riboflavin uygulamasından sonra ultrasonik pakimetre ile kornea kalınlığının 400µm'nin üzerinde olduğu kontrol edildi, değil ise distile su ile yeterli kornea kalınlığına ulaşılması sağlandı. Daha sonra, 10 dakika boyunca 370 nm dalga boyunda UVA (9mW / cm²) (Apollon Çapraz Bağlama Sistemi, İstanbul, Türkiye) kornea yüzeyinden 5 cm uzaklıktan epiteli mekanik olarak kazınmış 8 mm'lik alana uygulandı. Kornea, UVA uygulaması boyunca, her 2 dakikada bir riboflavin solüsyonuyla yıkandı. UVA işlemi sırasında oda aydınlatılması kapatıldı. Kornea, işlem sonrası steril salin ile yıkandı ve teröpatik kontakt lens (TKL) uygulandı.

Postoperatif dönemde, hastalara 2 hafta boyunca günde 4 kez 0.05% moksifloksasin hidroklorid göz damlası, 1 ay boyunca günde 4 kez 5% florometolon göz damlası, 3 ay boyunca prezervan içermeyen suni gözyaşı damlası kullanıldı. Ameliyat sonrası 1.hafta kontrolünde TKL uzaklaştırıldı ve epitelizasyon kontrol edildi. Tüm kontroller topografik değerlendirmeler ile yapıldı. Aynı zamanda, hastalarda oküler alerji varlığının, işlem sonrası topografik dansitometri ve kornea kalınlık değerlerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 16,0 programı (SPSS Inc. Chicago, ABD) ile yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı kontrol edildi. Homojenite testleri yapıldı. Niceliksel değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ve niteliksel değişkenler ise yüzdelik oran şeklinde sunuldu. Ameliyat öncesine göre sonrasında oluşan sayısal farklılıklar eşleştirilmiş örneklem T testi ile değerlendirildi. Allerjinin gruptaki etkisi ilişkili örneklem iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 35 hastanın 53 gözüne KÇB uygulandı. Ortalama takip süresi 21.20±9.35 aydı (12-36 ay). Hastaların yaş ortalaması 14.69±2.71 (10-18 yaş) yıldı. Hastaların 16

(%45.71)'ü erkek, 19 (% 54.29)'sı kadındı. 13 hastada (20 göz) alerjik konjonktivit nedeniyle aralıklı antiallerjik tedavi ve allerji öyküsü mevcuttu.

Hastalarda, intraoperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Ortalama 21.2 aylık bir takip süresi sonunda hiçbir olguda progresyon nedeniyle ikinci bir

tedaviye ihtiyaç duyulmadı. İşlem öncesi ve en son muayenedeki elde edilen bazı topografik değerler Tablo 1'de sunulmuştur.

Allerjik konjonktiviti olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, dansitometri değerleri ve kornea kalınlığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2)

Tablo 1. Olguların uygulama öncesi ve sonrası topografi verileri

	KÇB öncesi ortalama±sd (En küçük-En yüksek)	Takip sonu ortalama±sd (En küçük-En yüksek)	p
Astigmatizma (D)	4.46 ± 2.62 D (-0.50 - -11.70)	4.92 ± 2.47 (-0.90 - 12.00)	0.031
Apikaldansitometri	24.20 ± 7.74 (9.50 - 69.20)	33.55 ± 15.73 (17.70 - 100)	<0.001
Km (ön yüzey) (D)	50.81 ± 4.92 (42.30 - 67.50)	49.66 ± 5.31 (38.80 - 66.20)	0.031
Q (ön yüzey) (µm)	-0.99 ± 1.30 (-2.21 - 7.70)	-0.97 ± 0.57 (-2.39 - 0.39)	0.900
Merkezi kornea kalınlığı (µm)	453 ± 41.25 (362 - 547)	430 ± 65.92 (281 - 669)	0.005
En ince kornea kalınlığı (µm)	443 ± 39.63 (351 - 514)	412 ± 61.37 (275 - 592)	<0.001
Kmax (D)	59.52 ± 7.17 (48 - 82.40)	58.06 ± 7.31 (47.10 - 80.50)	0.029
Kornea hacmi (mm ³)	57.42 ± 2.92 (51.10 - 63.50)	57.59 ± 3.55 (48.90 - 66.70)	0.615
Ortalama progresyon indeksi	2.27 ± 0.45 (0 - 5.77)	3.38 ± 1.49 (1.34 - 9.26)	<0.001
Belin/Ambrósio ortalama değeri	10.33 ± 4.11 (4.71 - 25.43)	11.55 ± 4.63 (3.95 - 29.68)	0.045

Km: Ortalama keratometri değeri, Q: Asferisite değeri, KÇB: Çapraz bağlama tedavisi

Tablo 2.Allerjik konjonktiviti olan ve olmayan olgularda işlem sonrası dansitometri ve kornea kalınlık değişimlerinin karşılaştırılması

	Allerji	İşlem öncesi	Takip sonu	p
Apikaldansitometri	Var	25.14 ± 11.44	35.33 ± 4.35	0.728
	Yok	23.63 ± 4.35	32.47 ± 11.16	
En ince kornea kalınlığı (µm)	Var	459 ± 29.79	435 ± 59.86	0.513
	Yok	433 ± 41.87	398 ± 58.80	

Tartışma

Keratokonus, korneanın incilmesi ve dikleşmesiyle karakterize, ilerleyici, non-inflamatuvar kornea ektazisidir.¹⁵ KK tedavisindeki amaç, görme keskinliğini artırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Gözlük veya kontakt lensler başlangıçta tedavide yeterli olabilmekle birlikte hastalığın progresyonu üzerine etkileri bulunmamaktadır. Özellikle, pediatrik yaş grubunda başlayan KK olgularında ilerleme daha hızlı ve ilerleyen dönemlerde keratoplasti ihtiyacı, hastalık başlangıcı erişkin dönemde olanlardan daha fazladır.^{16,17} Reeves ve ark. KK progresyonunun 18 yaşın altındaki hastalarda daha sık ve daha hızlı olduğunu, korneal transplantasyon gereksinimi açısından yedi kat daha yüksek risk bulunduğunu tespit etmiştir.¹⁸ Gelişen tanı yöntemlerinin yaygınlaşması, özellikle bu yaş grubundaki klinik olarak semptom vermeyen vakaların erken teşhisini sağlamıştır.

KÇB tedavisinde, korneal biyomekanik gücün artırılması amaçlanmaktadır. Bu nedenle, etyolojiye yönelik uygulanan tek yöntemdir. KÇB çalışmaları 1990'lı yıllarda başlamış ve daha sonra tedavi insanlarda uygulanmıştır.¹⁹ Son yıllarda, KK tedavisinde yerini alan KÇB'nin, ilerlemeyi yavaşlattığı veya durdurduğu ve görme keskinliğinde artış sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{20,21} Tedavi, yan etkisinin az olması ve uygulamanın kolay olması nedeniyle giderek yaygınlaşmaktadır. Ayrıca KÇB tedavisinin özellikle çocukluk çağında erişkin döneme göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{22,23} Ülkemizde, 2017 yılında Subaşı ve ark. tarafından pediatrik KK vakalarında

transepitelyal KÇB tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin retrospektif olarak araştırıldığı vaka serisinde, 18 çocuk hastanın 33 gözü değerlendirilmiştir.²⁴ Aynı çalışmada, standart epi-on KÇB prosedürü uygulanmış ve tedavinin, sonuç görme düzeylerini değiştirmede, ancak KK progresyonunu durdurucu etki gösterdiği, keratometri değerlerindeki stabilizasyon ile gösterilmiştir.²⁴ Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da keratometri değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. KK hastalığının ilerlemesinde karşılaştığımız kornea kalınlık değerlerinde azalma, KÇB işlemine bağlı da gelişebilmektedir. Bu azalma, ameliyat sonrası erken dönemlerde belirgin olsada, yaklaşık bir yıl ve sonrasında, başlangıç değerlerine yaklaşmaktadır. Erken dönemdeki inceme, keratosit apoptozu ve yeniden yapılanma ile açıklanabilirken uzun dönemdeki inceme nedeni bilinmemektedir. Bir çalışmada, ortalama 7 yıl takip sonunda, KK en ince'de 15µm'lik bir inceme saptanmıştır.²⁵ Çalışmamızda ise, bu inceme 21 aylık takip sonunda ortalama 31 µm olarak bulunmuştur. Bu durumun, hastalık progresyonu ile karıştırılmaması için diğer progresyon kriterleri ile korelasyona bakılması uygun olacaktır. Pediyatrik olgularda, hızlandırılmış KÇB'nin KK progresyonunu durdurmada en az konvansiyonel KÇB kadar etkili olduğu karşılaştırmalı bir çalışmada rapor edilmiştir.²⁶ Benzer şekilde, bu çalışmada da takip süresi sonunda, topografik olarak ilerleme bulgusu saptanmamıştır. İnce kornealarda hipoozmolar tedavinin etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada, erken dönemde KÇB tedavisinin yan etkileri gözlenmemiştir.²⁷ İnce kornealarda hipotonik riboflavin kullandığımız çalışmamızda, erken yada geç komplikasyon

gözlenmemiş olup, progresyon görülmemiştir.

KÇB işlemi sonrasında enfeksiyöz keratit, korneal bulanıklık, endotel hasarı, steril infiltratlar ve herpes virüs reaktivasyonu gibi komplikasyonlar olasıdır.²⁸ Çalışmamızda, korneal bulanıklık dışında ciddi bir komplikasyon bulgusu saptanmamıştır. Klinik anlamlı olarak ifade edilen korneal bulanıklık ise farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirmiştir.^{29,30} Çalışmamızda ameliyat sonrası gelişen korneal bulanıklık apekste ki korneal dansitometri ile takip edilmiş ve işlem öncesine göre takip süresi sonundaki dansitometri artışı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. KÇB tedavisi sonrası olguların çoğunluğunda oluşan dansitometri artışı ve bulanıklığın normal bir bulgu kabul edilmesi ise tartışmalı bir konudur.³⁰ İki olguda dansitometri artışı ileri ve subepitelyal opasite düzeyinde idi. Bu olgularda takip sonundaki topografik astigmatizma değeri işlem öncesine göre fazla artmış olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı astigmatizma artışı, bu iki olgudaki aşırı astigmatizma artışı sonucunda olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, pediyatrik KK olgularında hızlandırılmış KÇB tedavisi, etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Bu olgularda, daha ileri yaşlarda etkinliğin devam ettiğinin gösterilmesi için geç dönem sonuçların bildirilmesi uygun olacaktır. Aynı zamanda, hangi KÇB prosedürünün daha uzun süre ilerlemeyi durdurduğu göstermek için, karşılaştırmalı ve ileri yaş bulguları da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları, retrospektif olması, kliniğimizde ön segment OCT cihazı bulunmadığı için KÇB etkinliğini değerlendirmede kullanılan korneal demarkasyon hattının değerlendirilememesi ve farklı KÇB prosedürlerinin etkinliğinin karşılaştırılamamasıdır.

Kaynaklar

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non inflammatory

corneal thinning disorders [J]. Surv Ophthalmol. 1984; 28(4): 293-322.

2. Mc Ghee CN.2008 Sir Norman Mc Alister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea-what have we learned? Clin Experiment Ophthalmol 2009; 37(2): 160-76

3. Ertan A, Muftuoglu O, Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. Cornea 2008; 27(10): 1109-13

4. Leoni-Mesplie S, Mortemousque B, Touboul D, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. Am J.Ophthalmol 2012; 15 (4):56-62.

5. Mustafa Eliaçık, Ahmet Kırgız. İlerleyici Keratokonusta Hızlandırılmış Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi: 12 aylık takip sonuçları Med Res Rev 2018;1(1):15-19

6. Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. J Cataract Refract Surg 2011; 37(12): 2137-43.

7. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, et al. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. J Refract Surg 2014;30(12):843-9.

8. Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, et al. Corneal Collagen Cross Linking for Keratoconus in Pediatric Patients Long Term Results. Cornea. 2017;36(1):38-43.

9. Knutsson KA, Paganoni G, Matuska S, et al. Corneal collagen cross-linking in paediatric patients affected by keratoconus. Br J Ophthalmol. 2017; 102(2): 248-252.

10.Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue [J]. Exp Eye Res. 1998;66(1):97-103.

11.Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine cornea safter riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking [J]. J Cataract Refract Surg. 2003;29(9):1780-5.

12.Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen

- cross-linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012;31(3): 227–231.
13. Mc. Anena L, O’Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *J AAPOS*. 2015;19 (3): 228–232
14. Bakshi E, Barkana Y, Goldich Y, Avni I, Zadok D. Corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: our experience. *Int J Keratoco Ectatic Corneal Dis*. 2012;1(1):53–56
15. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea* 2012;31(5):581-93
16. Caporossi A, Mazotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. *J Ophthalmol* 2011;20(11):1123-7.
17. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2012;31(3):22731.
18. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2005;140 (4): 607-11
19. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: An introduction and literature review. *Optometry* 2012;83(1):33-42
20. Wollensak G. Cross-linking treatment of progressive keratoconus. *Ophthalmology: newhope* 2006;17(4):356-60.
21. Coskun seven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(4):371-6.
22. Caporossi A, Mazotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. *J Ophthalmol* 2011; 2011:608041.
23. Aslan L, Başkan A.M, Yüksel E, Aslankurt M, Özdemir M. Effect of Age Factor on Corneal Cross-linking Treatment of Keratoconus Patients. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42; (6): 450-453
24. Subaşı S, Yüksel N, Balcı M.F, Demirci K, Pirhan D, Tugan B.Y, Effect of Transepithelial Cross-linking Treatment in Patients with Pediatric Keratoconus *Kocaeli Medical J* 2017; 6(3):36-40
25. Zotta P. G, Diakonis V. F, Kymionis G. D, Grentzelos M, Moschou K. A. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2017;21(5):397-401.
26. Baenninger P.B, Bachmann L.M, Wienecke L, Thiel M.A, Kaufmann C. Pediatric Corneal Cross-linking Comparison of Visual and Topographic Outcomes Between Conventional and Accelerated Treatment. *Am J Ophthalmol*, 2017;183(10): 11-16.
27. Gu S.F, Fan Z.S, Wang L.H, Tao X.C, Zhang Y, Wang C.Q, Mu G.Y. A short-term study of corneal collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution in keratoconic corneas. *Int J Ophthalmol* 2015;8(1);94.
28. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *Journal of ophthalmology* 2011;2011:869015
29. G. Wollensak and H. Herbst, “Significance of the lacunar hydration pattern after corneal cross-linking,” *Cornea*, 2010;29(8): 899–903.
30. C. Mazzotta, A. Balestrazzi, S. Baiocchi, C. Traversi, A. Caporossi, “Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation,” *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2007;35(6): 580–582.