

Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Corneal Collagen Cross-Linking for Treatment of Keratoconus

Nadir KOÇKAR,¹ Banu ACAR,² Alev KOÇKAR,³ Tahir Kansu BOZKURT⁴

¹Viranşehir Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Şanlıurfa;

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul;

³Hakkari Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Hakkari;

⁴Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Keratokonusta ultraviyole-A ve riboflavin kullanarak yapılan korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük çalışmada ilerleyici keratokonuslu 37 hastanın 37 gözü değerlendirildi. Santral 8-9 mm çapında kornea epitelini manuel olarak uzaklaştırıldı. İşlemden önce 30 dakika boyunca her beş dakikada bir %0.1'lik riboflavin solüsyonu damlatıldı. Kornea 30 dakika boyunca UV-A ile ışınlandı ve ışınlama sırasında her beş dakikada bir damla riboflavin solüsyonu damlatıldı. Hastaların ameliyat sonrası birinci, üçüncü, altıncı aylardaki takiplerde elde edilen gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (GEİDGK), topografik keratometri (K) değerleri, refraksiyon değerleri kaydedildi.

Bulgular: GEİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ameliyat öncesi ortalama EİDGK 0.47 ± 0.21 'den 0.47 ± 0.19 'a değişti. Sferik eşdeğerde ortalama 0.55 D azalma saptandı ($p<0.05$). Ortalama K değerinde 0.53 D azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Bulgular keratokonusu KKÇB sonrası düzelme ve stabilizasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışma KKÇB'nin keratokonusu güvenilir ve umut vaat eden bir metot olduğunu ileri sürmektedir.

Anahtar sözcükler: Keratokonus; korneal kollajen çapraz bağlama; riboflavin; UV-A.

Summary

Background: The aim of this study was to assess the results of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin using ultraviolet-A light for the treatment of keratoconus.

Methods: Thirty seven eyes of 37 patients with progressive keratoconus were included in this retrospective study. The corneal epithelium was removed manually within the central 8-9 mm diameter area. A solution of 0.1% riboflavin was applied to the cornea every 5 min for 30 min prior to irradiation. The cornea was irradiated with UV-A light. During the 30 min irradiation, drops of riboflavin solution were applied to the cornea at 5 min intervals. During the follow up period, we recorded the best spectacle-corrected visual acuity (BSCVA), manifest refraction and corneal topographic changes at 1 month, 3 and 6 months.

Results: There was no statistically significant change in BSCVA ($p>0.05$). The preoperative mean BSCVA was 0.47 ± 0.21 and the postoperative BSCVA was 0.47 ± 0.19 . Spherical equivalent decreased by an average of 0.55 D ($p<0.05$). The mean K value decreased by 0.53 D. There was a statistically significant decrease in the mean K reading ($p<0.05$).

Conclusion: The results show a stabilization and improvement in keratoconus after CXL. This suggests that CXL is a safe and promising method for the treatment of keratoconus.

Key words: Keratoconus; corneal collagen cross-linking; riboflavin; UV-A.

İletişim: Dr. Nadir Koçkar.
Topkapı Mahallesi, Şehülislam Sokak, Apt No: 4,
Daire No: 2, İstanbul
Tel: 0414 - 511 30 07

Başvuru tarihi: 22.10.2013
Kabul tarihi: 05.03.2014
Online baskı: 10.03.2015
e-posta: nadyr317@yahoo.com



Giriş

Keratokonus genellikle çift taraflı, enflamatuvar olmayan, korneanın ilerleyici olarak incilmesi ve kornea merkezinin dikleşmesi ile kendini gösteren bir hastalıktır.^[1] Etiyolojide mikrotravmanın, oksidatif hasar ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir.^[2] Çevresel faktörlerden en çok üzerinde durulan göz kaşımadır.^[3,4-7] Keratokonuslu gözlerde apoptotik keratositlerin izlenmesi ve korneada yer alan fibroblastlarda IL-1 reseptörlerinin normalin dört katı kadar tespit edilmesi kronik enflamasyonun etiolojide yer aldığını düşündürmektedir. Ancak görülen biyomikroskopik bulguların bu enflamasyonun sebebini yoksa sonucumu olduğu aydınlatılamamıştır. Tretter ve ark. keratokonuslu hastalarda göz ovuşturma alışkanlığını oldukça yüksek (%80) olarak saptamışlardır.^[8] Daha önceki tedavi prosedürleri keratokonusun altında yatan patolojiyi düzeltmeye yönelik değil de refraktif sonucunu düzeltmeye yöneliktir ve keratoplasti dışında hiçbir keratokonusun ilerlemesini durdurmada etkili olamamaktadır. Korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) korneanın ilerleyici incelmesini dolayısıyla keratokonusun ilerlemesini durdurmak için geliştirilen yeni tedavi yöntemidir.

Bizim çalışmamızın amacı ise keratokonuslu olgularda KKÇB sonrası topografik keratometri değerleri, gözlükle en iyidüzeltilmiş görme keskinliği (GEİDGK) ve refraksiyon sonuçlarını sunmaktır.

Hastalar ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2011-Temmuz 2011 tarihleri arasında keratokonus tanısı ile KKÇB yapılan 37 hastanın 37 gözü geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme ölçütleri; daha önce kornea cerrahisi geçirmemiş olması, merkezi kornea kalınlığının 400 µm'nin üzerinde olması, hastalığının ilerleyici olması, kornea patolojisi dışında başka oküler patolojinin bulunmaması ve hastaların düzenli kontrollere gelebilmeleri idi. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri; daha önce kornea nakli cerrahisi geçirmiş olması, hastalığa bağlı kornea descement membranı, endotel ve stromanın sağlıklı olmadığı (kornea hidropsu vb.) durumlar ve görme keskinliği etkileyebilecek başka bir oküler hastalığın olmasıydı.

Çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci, üçüncü, altıncı ay refraksiyon değerleri, GEİDGK (ondalık eşel), topografik kerato-

metri değerleri (Nidek, Magellan Mapper, İtalya) kaydedildi.

Ameliyat Tekniği

Tüm hastaların tedavisi topikal anestezi altında yapıldı. Topikal anestezi için benzalkonyum klorür içeren proparakain hidroklorür damlaları (Alcaine, Alcon, Belçika) tedavi prosedürüne başlamadan beş dakika önce üç damla olacak şekilde işlemin yapılacağı göze uygulandı. Tüm ameliyatlar öncesinde perioküler bölge %10 povidon-iyod kullanılarak temizlendi. Cerrahi örtünün yapıştırılması ve blefarostanın yerleştirilmesinin ardından %5 povidon-iyod üç dakika oküler yüzeyde ve fornikslerde bekletildi ve serum fizyolojik ile uzaklaştırıldı. Santral 8-9 mm çapında kornea alanında künt uçlu bıçak kullanılarak mekanik tam kat epitel uzaklaştırılması gerçekleştirildi. Epitel uygulamalarını takiben %0.1 isoosmolar riboflavin solüsyonu (G. Streuli & Co. AG), yeterli korneal stromal penetrasyonu sağlamak için, 30 dakika boyunca beş dakikada bir damla kornea yüzeyine damlatıldı. Takiben, iki adet 370 nm UV-A diyodu (Roithner Lasertechnik, Viyana, Avusturya) kullanılarak kornea yüzeyinden 1 cm uzaklıktan 30 dakika ışınlama yapıldı (3 mW/cm² ışınlama, 5.4 J/cm²). Işınlamanın kalibrasyonu bir UV-A ölçer yardımıyla sağlandı (UV Light Meter YK-35UV, Lutron, Taipei). Işınlama sırasında her beş dakikada bir damla riboflavin solüsyonu, kornea yüzeyi hiç kuru kalmayacak şekilde damlatıldı. Tedavi sonrasında topikal antibiyotik damla (%0.3 ofloksasin) epitel kapanana kadar bir hafta süreyle günde 4x1 kez uygulandı ve epitel kapanıncaya kadar yaklaşık üç-beş gün süreyle bandaj kontakt lens uygulandı. Bandaj kontakt lens çıkartıldıktan sonra hastalara topikal kortikosteroid damla (prednizolone asetat %1) başlandı ve dört-altı hafta süreyle günde 4x1 kez olacak şekilde uygulandı. Tüm hastalarda özellikle ilk bir ay oküler konforu arttırmak amacıyla koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı (4x1) kullanıldı.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi kar-

şılaştırmalarında Eşlenik örnek (Paired sample) t-testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen keratokonus endikasyonu konularak cerrahi planlanmış 37 hastanın 18'i kadının (%48.64), 19'u erkekti (%51.35); yaş ortalamaları 27.86 ± 8.76 (11-47) idi.

Yapılan işlem sonrası hastaların bir tanesinde mikrobial keratit gelişti ve uygulanan antibiyotik tedavisine yanıt vermesine rağmen subepitelyal skar dokusu gelişti ve hastanın görme keskinliğinde kalıcı azalma meydana geldi.

Hastaların bir tanesinde steril infiltratlara bağlı korneal bulanıklık gelişti ve uygulanan topikal steroid tedavisi ile düzelme olmadı. Korneal bulanıklık hastanın görme keskinliğini etkilemedi.

Görme Keskinliği

Hastaların ortalama GEİDGK'ları ameliyat öncesi 0.47 ± 0.21 (0.05-1) (n=37); ameliyat sonrası birinci ay 0.45 ± 0.23 (0.1-1) (n=36); üçüncü ay 0.52 ± 0.23 (0.2-1)

Tablo 1. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri

GEİDGK	n	Ort.±SS	Min.	Maks.
Ameliyat öncesi	37	0.47 ± 0.21	0.05	1
Birinci ay	36	0.45 ± 0.23	0.1	1
Üçüncü ay	32	0.51 ± 0.23	0.1	1
Altıncı ay	25	0.47 ± 0.19	0.2	1

GEİDGK: Gözlükle en iyidüzeltilmiş görme keskinliği

Tablo 2. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası katiplerde alınan GEİDGK'larının karşılaştırılması

GEİDGK	p
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 1. ay	0.593
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 3. ay	0.142
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 6. ay	0.160

GEİDGK: Gözlükle en iyidüzeltilmiş görme keskinliği.

Tablo 3. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Sferik eşdeğerler

Sferik eşdeğer	n	Ort.±SS	Min.	Maks.
Ameliyat öncesi	37	-4.27 ± 2.74	-10.25	+0.25
Birinci ay	32	-4.91 ± 2.84	-11.50	+1.00
Üçüncü ay	31	-4.18 ± 2.84	-11.50	+1.00
Altıncı ay	26	-3.72 ± 3.20	-10.75	+1.63

Tablo 4. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası takiplerde alınan Sferik eşdeğerlerin karşılaştırılması

Sferik eşdeğer	p
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 1. ay	0.00*
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 3. ay	0.297
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 6. ay	0.012*

* $p < 0.05$

(n=32); altıncı ay 0.47 ± 0.19 (0.2-1) (n=25) idi (Tablo 1).

Ameliyat öncesi GEİDGK ile ameliyat sonrası takiplerde alınan GEİDGK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Sferik Eşdeğer

Hastaların ortalama sferik eşdeğeri ameliyat öncesi -4.27 ± 2.74 (-10.25 - +0.25) (n=37); ameliyat sonrası birinci ay -4.91 ± 2.84 (-11.50 - +1.0) (n=32); üçüncü ay -4.18 ± 2.84 (-11.50 - +1.0) (n=31); altıncı ay -3.72 ± 3.20 (-10.75 - +1.63) (n=26) idi (Tablo 3).

Ameliyat öncesi sferik eşdeğeri ile ameliyat sonrası üçüncü ay alınan sferik eşdeğer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ameliyat öncesi sferik eşdeğer ile ameliyat sonrası takiplerde alınan birinci ay ve altıncı ay sferik eşdeğerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Topografik Keratometri Değerleri

Hastaların ortalama simulated keratometri (SimK) değerleri ameliyat öncesi 49.58 ± 3.47 D (43.99-57.48) (n=37); ameliyat sonrası birinci ay 50.00 ± 3.09 D (44.43-

Tablo 5. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama keratometri değerleri

Ortalama Keratometri (D)	n	Ort.±SS	Min.	Maks.
Ameliyat öncesi	37	49.58±3.47	43.99	57.48
Birinci ay	36	50.00±3.09	44.43	57.03
Üçüncü ay	32	49.48±3.43	44.59	58.93
Altıncı ay	26	49.05±3.62	44.41	57.75

Tablo 6. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama keratometri değerlerinin karşılaştırılması

Ortalama SimK	p
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 1. ay	0.189
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 3. ay	0.897
Ameliyat öncesi-Ameliyat sonrası 6. ay	0.038*

*p<0.05

57.03) (n=36); üçüncü ay 49.48±3.43 D (44.59-58.93) (n=32); altıncı ay 49.05±3.62 D (44.41-57.75) (n=26) idi (Tablo 5).

Ameliyat öncesi ortalama SimK değeri ile ameliyat sonrası birinci ay ve üçüncü ay takiplerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ameliyat öncesi ortalama SimK değeri ile ameliyat sonrası altıncı ay ortalama SimK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05) (Tablo 6).

Tartışma

Keratokonusta geleneksel konservatif tedavi başlangıç keratokonus için gözlük ve kontakt lenslerdir. İntrastromal korneal halkalar anormal korneayı tekrar şekillendirerek görme keskinliğini ve topografik bozuklukları düzeltebilir. Refraksiyonu düzeltmede başka bir seçenek ise fakik göz içi mercekleridir. Tüm bunlara rağmen keratoplasti bazen birçok hasta için tek seçenek olabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar hastaların %12-21'inin görme rehabilitasyonu için keratoplastiye ihtiyaç duyduklarını göstermektedir.^[3] Tüm bu tedavi yöntemleri altta yatan patoloji yerine refraktif bozukluğu düzeltmeye yöneliktir ve malesef

hastalığın ilerlemesini durdurmada etkileri sınırlıdır. KKÇB korneanın ilerleyici incelmelerini dolayısıyla keratokonusun ilerlemesini yavaşlatmak ya da durdurmak için geliştirilen güvenilir ve minimal invaziv yeni bir tedavi yöntemidir.

Biz çalışmamızda keratokonus tanısı ile KKÇB tedavisi yapılan 37 hastanın 37 gözünü geriye dönük olarak inceledik. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci, üçüncü, altıncı aylardaki takiplerde elde edilen GEİDGK, topografik keratometri değerleri ve refraksiyon değerlerini kaydettik.

Korneal kollajen çapraz bağlama ile ilgili ilk klinik çalışma Wollensak ve ark. tarafından 2003 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 22 keratokonus hastasına KKÇB yapılmış ve ortalama takip süreleri dört yıl olarak alınmıştır. Takiplerde görme keskinliği, korneal topografi değerleri, refraksiyon değerleri ve endotel hücre yoğunluğu değerlendirilmiştir. K değerlerinde progresyona rastlanmamıştır ve vakaların %65'inde 2D'lik düzelme saptanmıştır. GEİDGK'de olguların %65'inde 1.26 sıra artış gözlenmiştir. Sferik eşdeğerde ortalama 1.14D'lik düzelme görülmüştür. Endotel hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma keratokonus hastalarında uygulanan KKÇB sonrası düzelmeyi gösteren ilk çalışmadır.^[9,10] Agrawal'ın yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmada 37 göze KKÇB uygulanmış ve bir yıl takip edilmiştir. Hastaların %54'ünde GEİDGK'de en az bir sıra artma olduğu ve hastaların %47'sinde astigmatizmada ortalama 1.2D azalma olduğu ve hastaların %54'ünde maksimum K değerlerinde 2.47D'lik düzelme olduğu bildirilmiştir.^[11] Caparossi ve ark. yaptığı çalışmada 10 hasta altı ay takip edilmiştir ve altıncı ay sonunda GEİDGK'de 1.66 sıra düzelme olduğu ve ortalama K değerinde 2.1D'lik düzelme olduğu bildirilmiştir.^[12] Raiskup-Wolf ve ark. 2008 de 241 gözün dahil edildiği bir çalışma yapmışlardır. Takip süreleri altı ile 72 ay arasında olan çalışma sonuçlarında astigmatizmada, GEİDGK'sinde ve maksimum K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir.^[13] Çağıl ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise ince kornealı keratokonus hastalarında kısa dönem KKÇB sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada kornea kalınlığında altıncı ayda ameliyat öncesi değerlere göze azalma, K maks değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır. Görme keskinliğinde ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.^[14] Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise KKÇB uygulanan hastaların ameliyat sonrası üçüncü ay sonuçları de-

ğerlendirilmiştir. Sonuç olarak KKÇB'nin göz içi basıncı, MKK ve keratometrik değer ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.^[15] Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde herhangi bir artma olmamıştır, bunun nedeninin bizim takip süremizin kısa olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda sferik eşdeğerde ameliyat öncesine göre birinci ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken altıncı ay da alınan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda ortalama simK değerinde ameliyat öncesine göre sonrasında altıncı ay alınan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptanmıştır.

Korneal kollajen çapraz bağlamanın az invaziv yöntem olmasına rağmen komplikasyonlarını bildiren yayınlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 127 göze KKÇB uygulanmış ve KKÇB sonrası birinci yıl sonunda olguların %8.6'sında klinik olarak anlamlı derecede korneada bulanıklık kaldığı bildirilmiştir. Korneal bulanıklığı olan hastalarda kornea bulanıklığı olmayan hastalara göre ortalama kornea kalınlığı daha ince ve ortalama K değeri daha dik bulunmuştur.^[16]

Korneal kollajen çapraz bağlama sonrası diffüz lamellar keratit ve herpetik keratit reaktivasyonunu bildiren olgu bildirimleri mevcuttur. Her iki olguda uygun tedavi ile keratitin düzeldiği görülmüştür.^[17,18] Bir başka çalışmada KKÇB uygulanan 117 gözün dördünde keratit geliştiği bildirilmiştir. Hastaların ikisinde uygun tedaviye rağmen görme keskinliğinde kalıcı azalma meydana gelmiştir.^[19] Bizim çalışmamızda da hastaların bir tanesinde mikrobial keratit gelişti ve uygulanan antibiyotik tedavisine yanıt vermesine rağmen subepitelyal skar dokusu gelişerek hastanın görme keskinliğinde kalıcı azalma meydana geldi. Diğer bir hastada ise steril infiltratlara bağlı korneal bulanıklık gelişti ve uygulanan topikal steroid tedavisi ile düzelme olmadı. Korneal bulanıklık hastanın görme keskinliğini etkilemedi.

Sonuç olarak çalışmamızda GEİDGK herhangi bir değişiklik saptanmazken keratometri değerlerinde ve refraksiyon değerlerinde anlamlı derecede düşüş saptanmıştır. Çalışmamızın sınırlayıcı unsuru ortalama takip süremizin kısa olmasıdır. Riboflavin ve UV-A ile KKÇB yöntemi keratokonus ve diğer korneal ektazilerin ilerlemesini durdurmada veya yavaşlatmada etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. KKÇB'nin sonuçlarının kalıcı olup olmadığı ve uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir ve bu konu

araştırılmaya açıktır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: overview and update on treatment. Middle East Afr J Ophthalmol 2010;17(1):15-20.
2. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. Clin Experiment Ophthalmol 2001;29(6):345-51.
3. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998;42(4):297-319. [CrossRef](#)
4. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. Eye Contact Lens 2007;33(6 Pt 1):265-71. [CrossRef](#)
5. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39(13):2537-46.
6. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol 2000;84(8):834-6. [CrossRef](#)
7. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. Eye (Lond) 2008;22(4):534-41. [CrossRef](#)
8. Tretter TM, Rabinowitz YS, Yang H, Rotter JI. Etiological factors in keratoconus. Ophthalmology 1995;102(Suppl):156-61.
9. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 2003;135(5):620-7. [CrossRef](#)
10. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. [Article in German] Ophthalmologie 2003;100(1):44-9. [Abstract] [CrossRef](#)
11. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet - a light for keratoconus: results in Indian eyes. Indian J Ophthalmol 2009;57(2):111-4. [CrossRef](#)
12. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. J Cataract Refract Surg 2006;32(5):837-45. [CrossRef](#)
13. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. J Cataract Refract Surg 2008;34(5):796-801. [CrossRef](#)
14. Çağıl N, Uğurlu N, Çakmak HB, Kocamış Sİ, Turak D, Şimşek Ş. İnce Kornealı Keratokonus Hastalarında Kollajen Çapraz Bağlama: Kısa Dönem Sonuçları. TJO 2012;42(5):316-20. [CrossRef](#)
15. Tuncer Z, Erdem S. Çapraz Bağlama Tedavisi Göz İçi Basıncı Ölçüm Değerlerini Etkiliyor Mu? Glokom-Katarakt 2012;7(3):184-7.

16. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):824-8. [CrossRef](#)
17. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1982-4. [CrossRef](#)
18. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Portaliou DM, Pallikaris AI, Yoo SH. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2135-7. [CrossRef](#)
19. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, Tassignon MJ. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):S819-23. [CrossRef](#)