

儿童圆锥角膜的治疗进展

张梦瑶*, 林启*, 邵毅

引用:张梦瑶,林启,邵毅. 儿童圆锥角膜的治疗进展. 国际眼科杂志 2020;20(4):619-623

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660158)

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

*张梦瑶和林启对本文贡献一致。

作者简介:张梦瑶,本科,研究方向:角膜病、眼表疾病;林启,在读硕士研究生,研究方向:角膜病、眼表疾病。

通讯作者:邵毅,博士,硕士研究生导师,副主任,研究方向:眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期:2019-08-01 修回日期:2020-03-18

摘要

儿童圆锥角膜是以角膜扩张变薄、中央向前突出呈圆锥形为主要特征的一种眼部疾病,角膜交联术是近年来针对圆锥角膜的新型治疗方法。本文通过对圆锥角膜流行病学特点以及当下各种治疗儿童圆锥角膜的手段进行分析来讨论不同角膜交联术方案用于临床治疗儿童圆锥角膜的作用,从而对临床上治疗方式的选择提供一定的参考。

关键词:圆锥角膜;儿童圆锥角膜;角膜交联术;标准德累斯顿方案;经皮 CXL;离子电渗疗法

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.08

Application advancement of corneal cross-linking in pediatric keratoconus

Meng-Yao Zhang*, Qi Lin*, Yi Shao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81660158)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Meng-Yao Zhang and Qi Lin.

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2019-08-01 Accepted:2020-03-18

Abstract

• With a new therapy of keratoconus in recent years - corneal cross - linking, the pediatric keratoconus have characterized by corneal dilatation, central thinning, protrusion and conical shape in the children' eyes. By analyzing the epidemiological characteristics of keratoconus and the current methods of treating pediatric

keratoconus, this paper discusses the role of different CXL protocols in the clinical application of pediatric keratoconus, thus providing some help for the choice of clinical treatment methods.

• **KEYWORDS:** keratoconus; pediatric keratoconus; CXL; standard dresden protocol; percutaneous CXL; ionosmotic therapy

Citation: Zhang MY, Lin Q, Shao Y. Application advancement of corneal cross-linking in pediatric keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(4):619-623

0 引言

圆锥角膜是一种非炎症性、进行性,以角膜变薄为主要特征的疾病,可导致角膜生物力学弱化,其临床表现主要为角膜变薄和突出所造成的不规则散光和中、重度视力损害^[1]。穿透性角膜移植术(PK)是目前治疗重度圆锥角膜的主要方法,而角膜交联术(CXL)自2003年初次被提出以来已在许多国家用于圆锥角膜的治疗,并于2016年获得美国食品和药物管理局(FDA)的批准用于治疗14岁以下进行性圆锥角膜患者。

1 圆锥角膜的流行病学特点

1.1 发病原因 根据以往的研究,从1935年到1982年底,美国明尼苏达州共增长圆锥角膜患者64例,总体患病率为54.5人/10万人,与性别无明显关系^[2];俄罗斯乌拉尔地区患病率为1:500000,其中属生态环境最差的车里雅宾患病率最高(1:250000),同时该研究表明年轻力壮的男子的患病率是妇女的3倍,且城市比农村居民患病率高5倍^[3];在印度中部农村地区进行的一项针对30岁及以上受试者的研究表明,该地区圆锥角膜患病率为2.3%±0.2%,并且该研究表明圆锥角膜发病与身高矮、教育水平低、近视屈光不正等因素有关;另有一项针对沙特阿拉伯385名儿童(主要为0~6岁)的研究显示圆锥角膜患病率为6.2%^[4]。此外,根据既往关于圆锥角膜相关致病基因的报道,有学者认为13号染色体长臂的环状异常是导致圆锥角膜的重要遗传原因之一^[5]。根据变态反应学说的相关文献表明,35%圆锥角膜患者常伴发春季角结膜炎、干热病、湿疹、哮喘等变态反应性疾病,86%患者有过敏反史^[6]。另有研究认为圆锥角膜与凡尔纳角膜结膜炎等疾病的发生有关^[7],也与持续性眼部摩擦和眼睑松弛等眼部环境因素有关^[8]。唐氏综合征患者圆锥角膜患病率较高^[9],尽管目前并没有遗传学方面的定论,但某些遗传性疾病,如Leber先天性黑矇症^[10]、二尖瓣脱垂^[11]等均与圆锥角膜有遗传上的联系,有研究认为它们具有潜在的连锁基因^[12]。

1.2 临床诊断 圆锥角膜患者表现为高度近视散光,视力

逐渐下降,且具有“Axenfeld”征和“Munson”征。角膜地形图是公认的最有效的圆锥角膜诊断技术,可在临床症状不明显时进行确诊。有研究利用计算机辅助角膜地形监测仪(EyeSys)对角膜影像参数进行分析并提出:(1)角膜中央屈光力 $>46.00D$;(2)同一病例双眼角膜中央屈光力的差值 $>1.00D$;(3)I-S值 $>2.00D$;(4)最大一环与最小一环屈光力的差值 $\geq 4.50D$,以上若有两项或两项以上异常且呈进行性发展即可确诊为圆锥角膜。此外,角膜曲率计可较灵敏地通过Placido盘投影的细小不规则散光体现角膜局部扭曲来进行角膜屈光状态的检测,但该方法不能应用于角膜后表面的曲率测定。此外,Orbscan角膜地形图检测作为更先进的角膜形态检测技术可提供角膜前后表面屈光度及角膜厚度等信息,使检查更为全面化。在发病早期,圆锥角膜患者的角膜基质层会出现“圆锥角膜线”又称“Vogot”条纹,共聚焦显微镜下可观察到该条纹,临床上可用于更直接的组织学层面检查。除了上述检测手段之外,还有运算研究分析(operations research analyst,ORA)、超声生物测量仪等诊断方法,临床上应根据实际情况选择合适的检测手段,充分发挥各种检测仪器的优势以尽可能达到最好的检测结果。

2 儿童圆锥角膜 圆锥角膜在儿童患者中病情更严重,进展更快^[13],尤其是患有中央型圆锥角膜的儿童症状要比患有周围型圆锥角膜的儿童症状更明显^[14],但儿童圆锥角膜的患病情况目前还没有在文献中广泛报道。儿童和青少年患者中,有30%的患者处于圆锥角膜第四阶段,而成人仅8%^[15],并且高达88%儿童患者的角膜会在表现为圆锥角膜后的12mo内迅速发生超过2D以上的陡化^[16]。此外,部分患者在圆锥角膜病情持续发展的8a中,有35%单侧圆锥角膜患者的健康眼无法预料何时最终也会发展成为圆锥角膜。上述结论在圆锥角膜研究的协同纵向评估中得到了证实,并作为10~20岁患者病情显著进展和发生角膜斑翳的预测指标^[17]。尽管目前有关儿童圆锥角膜的文献报道数量有限,儿童患者的管理仍未标准化,但相信随着医疗技术的发展,通过探究新的治疗方法,儿童圆锥角膜的治疗将会有所突破。

3 儿童圆锥角膜的治疗

3.1 传统治疗方法 针对圆锥角膜的治疗,有些患者选择表面角膜镜片术,应用该方法治疗轻度和中度圆锥角膜可减缓病情的进一步发展,即使不成功,也不会影响后续应用穿透性角膜移植术^[18]的治疗效果。Robaei等^[19]比较了穿透性角膜移植术和表面角膜镜片术治疗圆锥角膜的效果,虽然前者视力恢复优于后者,但对于某些特殊职业不希望行穿透性角膜移植术的患者可以采用表面角膜镜片术替代治疗。角膜基质环植入术适用于不能耐受配戴角膜接触镜和中央角膜清亮的患者,目前尚无文献报道植入基质环会加速圆锥角膜的进展^[20]。值得注意的是,穿透性角膜移植术的排斥反应较强,导致移植风险增高,这也是其在儿童患者中预后较差的主要原因之一。

3.2 传统 CXL 术 目前,CXL已经成为进行性圆锥角膜患者的一种侵入性较小的治疗方案,与穿透性角膜移植术相比风险显著降低。CXL最初由Wollensak等^[21]报道,通过组合核黄素滴剂和紫外线照射提高角膜拉伸强度。

CXL在成人人群中已经有了较深入的研究,作为一种微创替代疗法来阻止圆锥角膜的进展,并且在一定程度上降低了圆锥角膜扩展所导致的严重程度。

3.2.1 标准德累斯顿方案 该方案是由Wollensak等^[21]提出的第一个关于CXL的方案,也是目前美国唯一获得FDA批准的方案^[22]。由于角膜上皮阻碍了核黄素到角膜基质中的完全渗透^[23],故标准方案要求局部麻醉角膜上皮中央9mm处进行机械清创术。每2min滴1滴0.1%核黄素溶液,持续30min,然后暴露在紫外线A段下照射(波长 $370\pm 5nm$,辐照度 $5.4J/cm^2$),再每隔2min滴一次核黄素溶液,持续30min。

3.2.2 加速方案 该方案可以减少治疗时间,但保持总体辐照时间^[24]和跨膜CXL^[25]不变或增加,试图绕过角膜上皮通过修饰核黄素来增加其对角膜上皮的通透性。加速方案基于Bunsen-Roscoe光化学互易定律,该定律指出紫外光的光化学效应与所传递的能量总量成正比,并且无论每个方案的相对辐照时间和强度如何,均应等同于等效总剂量。迄今为止,相关研究的结果仍存争议。动物研究发现,紫外线强度 $3mW/cm^2$ 照射30min与 $9mW/cm^2$ 照射10min是等效的,并且标准方案($3mW/cm^2$ 照射30min)和中度加速($10mW/cm^2$ 照射9min)治疗的生物力学反应相当^[26]。然而,当使用更高的辐照度时,与未经治疗的角膜相比,由于氧气分子的转化和补充之间的不平衡,效果似乎有些下降^[27]。在儿童人群中,有研究对紫外线强度为 $30mW/cm^2$ 照射3min、 $10mW/cm^2$ 照射9min、 $9mW/cm^2$ 照射10min的加速方案进行评估^[28],结果显示屈光效果和角膜曲率计量方面的改善是有效的。然而到目前为止,还没有研究将加速方案与标准方案在儿童患者中的疗效进行比较,且既往研究中采用标准方案治疗的随访时间均较短($\leq 3a$)。

3.3 改良 CXL 术

3.3.1 经皮 CXL 经皮CXL安全性高并且可以减少术后不适。然而,对猪角膜和体外人角膜的研究表明,当角膜上皮保持完整时,核黄素在角膜基质中的渗透减少^[29]。针对这种情况,研制出了改良核黄素—Ricrolin TE(意大利Sooft Italia SpA),其添加了两种试剂即曲美酚和乙二胺四乙酸钠,可以更好地渗透角膜上皮,将改良后的核黄素引入经皮CXL手术可以使手术效果达到最大化。但即使进行了改良,能渗透到角膜基质的核黄素还是很少,临床效果也很有限^[30]。CXL后第10~14d,进行光相干断层扫描可见角膜基质内出现一条折射光线,这条分界线代表了基质治疗的渗透性^[31]。在经皮CXL中,这条线平均深度约在上皮下100nm处^[32],而上皮剥脱处理后则位于上皮下方320~340nm,这表明上皮细胞确实会降低CXL治疗进入角膜基质的渗透性。

3.3.2 离子电渗疗法 核黄素是一种低分子量和带负电荷的分子,提出的另一种经皮CXL治疗法是离子电渗疗法,在注入核黄素前施加小电流,以增强其渗透到角膜基质组织中。早期采用兔模型的研究表明,与上皮脱落CXL相比,离子电渗疗法对角膜基质的渗透有着良好的效果。体外研究表明,采用离子电渗疗法后角膜的生物力学变化与标准CXL方案相似^[33]。然而,与传统和加速CXL方案

患者角膜基质内会出现折射光线的概率分别为 93% 和 87%^[34]相比,经离子电渗疗法治疗 1mo 后仅有 47% 成年患者会出现分界线,且研究表明儿童患者经离子电渗疗法治疗 15~18mo 后屈光和角膜测量结果稳定^[35]。

3.3.3 其他改良方法 目前关于 CXL 的改良术较多。脉冲式 CXL 术采用紫外线 A 照射核黄素浸泡的角膜,促使氧气浓度迅速降低,停止照射时迅速恢复至原水平^[36]。Sun 等^[37]发现,脉冲式 CXL 术后 1a 患者裸眼视力和最佳矫正视力均较术前明显提高。维替泊芬-激光 CXL 术使用维替泊芬作为光增敏剂,通过非热能激光照射,产生活性氧类,达到改变组织结构的操作手段。有学者将其应用于新生血管、脂质性角膜疾病等治疗中,取得了较好的效果^[38]。Nakayasu 等^[39]应用维替泊芬处理后进行非热能激光照射,每次照射 1min,照射 5 次,结果发现该疗法的效果与核黄素-紫外线 CXL 术接近,但其临床疗效及安全性尚待进一步研究证实。

4 临床疗效

标准 CXL 可以成功阻止圆锥角膜的进展并降低成人的角膜曲率^[22]。标准上皮剥离 CXL 德累斯顿方案治疗儿童和青少年进行性圆锥角膜与成人一样安全有效^[40]。由于儿童和青少年圆锥角膜发病迅速且严重,多数专家建议诊断后立即进行治疗。标准上皮剥离 CXL 后,多数儿童患者在术后 10a 内需进行持续随访观察最陡角膜曲率^[41]。研究发现,经皮 CXL 治疗在上皮移植术后 9~12mo 会出现效果不明显,甚至角膜形态衰退的情况^[42]。由于上皮的完整性,经皮 CXL 的优势在于提供微创治疗,并且安全性更高。然而,鉴于其效果被减弱,经皮 CXL 可以用于早期或特定患者群体,如术后依从性可能较低的患有唐氏综合征和具有其他特殊因素的患者。儿童患者对 CXL 的反应似乎在角膜较薄(450nm)和中央圆锥处更为强烈^[43]。术后 3mo 内可以观察到角膜开始陡峭,这是早期上皮重塑的结果^[44]。在标准上皮剥离 CXL 术 1~2a 内,25% 的患者情况稳定,超过 60% 的患者角膜陡峭程度会下降回落,在最陡曲率中表现为平均压扁了 1.5D,而 11%~20% 的患者对角膜陡化治疗无效。2a 后可观察到角膜扁平效应停止,3a 后有 20%~50% 的患者角膜会恢复角膜陡化的进展,尽管最初有过改善,这表明 CXL 在儿童患者中的短暂疗效可能不足以完全永久地阻止疾病进展。圆锥中央以及周围位置和低于 450nm 的角膜最薄点被认为是 CXL 后圆锥角膜长期进展的影响因素^[45]。经皮 CXL 被证明可以阻止 80% 圆锥角膜患者疾病的进展,可在一定程度上改善角膜曲率,并达到与德累斯顿标准方案疗效相当的程度,但经皮 CXL 会在术后 9~12mo 内出现角膜地形衰退。目前关于加速方案的研究很少,并且都只是针对少数患者。然而,与紫外线下曝光时间较短的方案相比,那些时间较长(9、10min)的方案在改善角膜曲率方面更有效^[46]。

虽然 CXL 最大的作用是能阻止圆锥角膜的进展,但无论在圆锥角膜的哪个阶段都可以看到屈光改善。30%~60% 未矫正视力或矫正视力的患者在标准德累斯顿方案术后 2a 能分别提高平均 1~2 和 2~3 行的视力^[47],69% 的患者则是在术后 4a。此外,角膜高阶像差也有显著

降低,特别是总彗差和球差。但经角膜上皮 CXL 术后视力变化临床意义不大,采用加速 CXL 方案术后也有较小的屈光度变化,但若在紫外线下长时间(9~10min)暴露后,屈光度变化会更明显。

5 安全性研究

虽然 CXL 治疗后微生物性角膜炎很少发生,但在儿童人群中标准 CXL 和加速 CXL 治疗后均出现关于过该病的报道^[48]。有研究对 532 例圆锥角膜患者行加速 CXL ($1\text{mW}/\text{cm}^2$ 照射 6min)后,其中 7 例患者发生微生物角膜炎^[48]。所有报告病例角膜炎均发生在 CXL 后的第 1~7d,并局部使用过氟喹诺酮类药物进行预防性治疗。微生物学报告表明致病菌包括金黄色葡萄球菌、烟曲霉菌、棘阿米巴、链孢菌、铜绿假单胞菌、单纯疱疹病毒等^[49-50]。不同方案的 CXL 治疗后,约 3% 的患者可能出现暂时性角膜混浊,局部使用类固醇可以消退,尚无其他严重并发症的报告。此外,CXL 术后的前 6mo 内,角膜最薄点厚度会暂时下降,1a 后便可恢复到基线水平,在为期 6a 的随访中,无论是经皮 CXL 还是加速 CXL,角膜内皮细胞数量均未受到影响^[51]。

6 总结

由于儿童圆锥角膜进展较快,所以应考虑在高度近视和散光或屈光参差的儿童中进行角膜地形图检查,尤其是那些矫正视力异常的儿童。此外,因为该病有遗传倾向,所以具有圆锥角膜家族史的儿童和被确诊儿童的亲属也应当考虑进行角膜地形图检查^[52]。多数儿童患者发病迅速^[53],与传统方法—晚期行穿透角膜移植术相比,儿童圆锥角膜早期进行 CXL 治疗费用明显较高,所以治疗时应与患者父母仔细讨论是直接进行 CXL 还是暂时对病情进行密切监测。

CXL 标准德累斯顿方案是一种安全有效的治疗儿童圆锥角膜的方法,但经皮 CXL 和加速方案在回归角膜曲率测定值方面尚未被证实是否与标准方案相当。已有证据表明,CXL 标准德累斯顿方案可以暂时有效阻止儿童患者的病情发展,甚至还能改善角膜曲率值。有研究发现,部分儿童患者 CXL 术后 3a 内圆锥角膜复发,但关于儿童术后圆锥角膜复发再治疗的疗效仍需进一步研究。因此,评估 CXL 对儿童患者的影响应提供至少 5a 的随访数据以充分明确该手术的长期疗效,并应在随访中密切监测恢复的早期迹象。此外,应就“儿童”一词所表示的年龄段达成更好的共识,以便比较研究结果,并需进一步研究以评估 CXL 的长期影响、重复治疗的可行性和有效性,以及备选方案的有效性。

参考文献

- 1 Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, et al. The pathogenesis of keratoconus. *Eye(Lond)* 2014; 28(2): 189-195
- 2 Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R Jr, et al. Long-term Evaluation of Corneal Biomechanical Properties After Corneal Cross-linking for Keratoconus: A 4-Year Longitudinal Study. *J Refract Surg* 2018; 34(12): 849-856
- 3 Vashist P, Gupta N, Tandon R, et al. Population-based assessment of vision-related quality of life in corneal disease: results from the CORE study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(5): 588-593
- 4 Darraj A, Barakat W, Kenani M, et al. Common Eye Diseases in

- Children in Saudi Arabia (Jazan). *Ophthalmol Eye Dis* 2016; 8: 33-39
- 5 Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* 2005; 7(6): 397-405
- 6 Coco G, Kheirkhah A, Foulsham W, et al. Keratoconus progression associated with hormone replacement therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 15: 100519
- 7 Gautam V, Chaudhary M, Sharma AK, et al. Topographic corneal changes in children with vernal keratoconjunctivitis: A report from Kathmandu, Nepal. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38(6): 461-465
- 8 Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Prevalence of eyelid laxity and its association with ophthalmic findings and disease severity in patients with keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27(6): 670-674
- 9 Faria - E - Sousa SJ, Marques AG, Vieira J, et al. Adult - onset Buphthalmos in Down Syndrome. *Glaucoma* 2019; 28(2): e27-e28
- 10 Joob B, Wiwanitkit V. VSX1 and Mutation Screening in Patients with Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13(2): 212
- 11 Kabza M, Karolak JA, Ryzdzanicz M, et al. Multiple Differentially Methylated Regions Specific to Keratoconus Explain Known Keratoconus Linkage Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(5): 1501-1509
- 12 Shetty R, Sathyanarayananmoorthy A, Ramachandra RA, et al. Attenuation of lysyl oxidase and collagen gene expression in keratoconus patient corneal epithelium corresponds to disease severity. *Mol Vis* 2015; 21: 12-25
- 13 Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Is keratoconus more severe in pediatric population? *Int Ophthalmol* 2017; 37(5): 1169-1173
- 14 Alrobaian M, Elsayed M, Alotaibi AK, et al. Safety and Efficacy of Corneal Cross-linking in Pediatric Patients with Keratoconus and Vernal Keratoconjunctivitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2019; 26(2): 95-100
- 15 Krumeich JH, Daniel J. Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997; 211(2): 94-100
- 16 Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, et al. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus. *Cornea* 2016; 35(3): 417-428
- 17 Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* 2006; 25(1): 16-25
- 18 Moshirfar M, Walker BD, Birdsong OC. Cataract surgery in eyes with keratoconus: a review of the current literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29(1): 75-80
- 19 Robaei D, Carnt N, Minassian DC, et al. Therapeutic and optical keratoplasty in the management of Acanthamoeba keratitis: risk factors, outcomes, and summary of the literature. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 17-24
- 20 Colin J, Cochener B, Savary G, et al. INTACS inserts for treating keratoconus: one - year results. *Ophthalmology* 2001; 108(8): 1409-1414
- 21 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5): 620-627
- 22 Hersh PS, Stulting RD, Muller D, et al. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology* 2017; 124(9): 1259-1270
- 23 Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, et al. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(5): 893-899
- 24 Gatziofous Z, Richo O, Brugnoli E, et al. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg* 2013; 29(12): 846-848
- 25 Zhu AY, Jun AS, Soiberman US. Combined Protocols for Corneal Collagen Cross - Linking with Photorefractive Surgery for Refractive Management of Keratoconus: Update on Techniques and Review of Literature. *Ophthalmol Ther* 2019; 8(Suppl): 15-31
- 26 Alnawaiseh M, André R, Michael RRB, et al. Accelerated (18mW/cm²) Corneal Collagen Cross - Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea* 2015; 34(11): 1427-1431
- 27 Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, et al. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(2): 1176-1180
- 28 Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study. *Saudi J Ophthalmol* 2017; 31(1): 11-18
- 29 Hayes S, Boote C, Kamma - Loriger CS, et al. Riboflavin/UVA collagen cross-linking - induced changes in normal and keratoconus corneal stroma. *PLoS One* 2011; 6(8): e22405
- 30 Gore DM, O'brart D, French P, et al. Transepithelial riboflavin absorption in an *ex vivo* rabbit corneal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(8): 5006-5011
- 31 Peyman A, Nouralishahi A, Hafezi F, et al. Stromal Demarcation Line in Pulsed Versus Continuous Light Accelerated Corneal Cross-linking for Keratoconus. *J Refract Surg* 2016; 32(3): 206-208
- 32 Godefrooij DA, Roohé SL, Soeters N, et al. The Independent Effect of Various Cross-Linking Treatment Modalities on Treatment Effectiveness in Keratoconus. *Cornea* 2019; 39(1): 63-70
- 33 Lombardo M, Serrao S, Rosati M, et al. Biomechanical changes in the human cornea after transepithelial corneal crosslinking using iontophoresis. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(10): 1706-1715
- 34 Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(11): 7601-7609
- 35 Magli A, Chiariello VE, Carelli R, et al. Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up. *Int Ophthalmol* 2016; 36(4): 585-590
- 36 Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A.I.Principles. *Ocul Surf* 2013; 11(2): 65-74
- 37 Sun L, Li M, Zhang X, et al. Transepithelial accelerated corneal collagen crosslinking with higher oxygen availability for keratoconus: 1-year results. *Int Ophthalmol* 2017; 38(6): 2509-2517
- 38 Alageel SA, Arafat SN, Salvador-Culla B, et al. Corneal crosslinking with verteporfin and nonthermal laser therapy. *Cornea* 2018; 37(3): 362-368
- 39 Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, et al. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* 1986; 18(1): 110
- 40 Uçakhan ÖÖ, Bayraktar BN, Sağlık A. Pediatric corneal collagen cross-linking: long-term follow-up of visual, refractive, and topographic outcomes. *Cornea* 2016; 35(2): 162-168
- 41 Rozema JJ, Koppen C, Bral N, et al. Changes in Forward and Backward Light Scatter in Keratoconus Resulting From Corneal Cross-linking. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2013; 2(1): 15-19

- 42 Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 763-767
- 43 Soeters N, van der Valk R, Tahzib Ng. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg* 2014; 30(7): 454-460
- 44 Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, et al. Epithelial and stromal remodeling after corneal collagen cross-linking evaluated by spectral-domain OCT. *J Refract Surg* 2014; 30(2): 122-127
- 45 Sarac O, Caglayan M, Cakmak Hb, et al. Factors influencing progression of keratoconus 2 years after corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2016; 35(12): 1503-1507
- 46 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): 843-849
- 47 Peyman A, Kamali A, Khushabi M, et al. Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age; a clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 245
- 48 Al-Qarni A, Alharbi M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(3): 389-392
- 49 Maharana PK, Sahay P, Sujeeth M, et al. Microbial Keratitis After Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus. *Cornea* 2018; 37(2): 162-167
- 50 Sharma N, Maharana P, Singh G, et al. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(3): 517-520
- 51 Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, et al. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(3): 520-526
- 52 Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, et al. Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(2): 106-113
- 53 Godefrooij DA, Mangen MJ, Chan E, et al. Cost-effectiveness analysis of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Ophthalmology* 2017; 124(10): 1485-1495