

Korneanın Çapraz Bağlama Tedavisi Sırasında Uygulanan Hidroksipropilmetilselülozün Kornea Kalınlığına Etkisi

Pachymetric Changes During Corneal Collagen Cross-Linking and Effect of Hydroxipropylmethylcellulose on Corneal Thickness

Faik ORUÇOĞLU (ORUÇOV)^a

*Göz Hastalıkları Kliniği,
Kudret Göz Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 06.04.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 04.09.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Faik ORUÇOĞLU (ORUÇOV)
Kudret Göz Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
faikorucov@yahoo.co.uk

ÖZET Amaç: Progresif keratokonus tedavisinde epitel abrazyonundan sonra kollajen çapraz bağlama işlemi sırasında su kaybına bağlı gelişen kornea incelmeye hidroksipropilmetilselülozün etkisinin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Keratokonus sebebi ile kornea çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastalar yapılan işleme göre iki gruba ayrıldı. Birinci gruba epitel abrazyonunu takiben 30 dakika boyunca her 3 dakikada bir riboflavin damlası damlatıldı (n=20). İkinci gruba epitel abrazyonunu takiben 30 dakika boyunca her 3 dakikada bir riboflavin ve her 5 dakikada bir hidroksipropilmetilselüloz damlatıldı (n=23). Her iki gruba 30 dakika sonunda ön kamaraya riboflavin geçişi tespit edilen hastalara 30 dakika süresince ultraviyole A tedavisi başlatıldı. Merkezi kornea kalınlığı (MKK) ultrason pakimetri ile epitel kazınmadan önce, epitel kazandıktan sonra ve riboflavin damlatılmaya başladıktan 30 dakika sonra ölçüldü. **Bulgular:** Ortalama MKK ilk grupta 467,7±42,5 µ, ikinci grupta 463,9±32,7 µ bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,749). Epitel soyulduktan sonra her iki grupta kornea kalınlığında anlamlı azalma oldu (p<0,001). Riboflavinin damlatılması ile devam eden 30 dakikalık süreçte kornea kalınlığı birinci grupta 409,9±42,1 µ'dan 376,5±41,7 µ'a anlamlı azalma gösterirken (p=0,002), ikinci grupta kornea kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (404,8±33,6 µ'a karşı 393,7±37,1 µ, p=0,085). **Sonuç:** Kollajen çapraz bağlama tedavisinde epitelin soyulması ile kornea kalınlığında inceleme devam etmektedir. Hidroksipropilmetilselüloz ile işleme devam edilmesi kornea kalınlığındaki incelmeyi anlamlı derecede azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus; korneal keratositler

ABSTRACT Objective: To evaluate central corneal pachymetric changes during corneal collagen cross-linking (CXL) and the effect of hydroxipropylmethylcellulose. **Material and Methods:** Two groups were formed in patients with keratoconus undergoing cross-linking. In group one riboflavin drops were applied every 3 minutes after epithelial abrasion (n=20) for 30 minutes. In group two epithelial abrasion was followed by application of riboflavin drops every 3 minutes and hydroxipropylmethylcellulose every 5 minutes (n=23) for 30 minutes. After 30 minutes ultraviolet A was applied for extra 30 minutes. Central corneal thicknesses (CCT) were measured by ultrasound pachymetry before epithelial abrasion, after epithelial abrasion and 30 minutes after beginning riboflavin installation, respectively. **Results:** The CCT was 467.7±42.5 µ in the first group, and, 463.9±32.7 µ in the second group. The difference in these values were statistically insignificant (p=0.749). There was a significant decrease in corneal thickness in both groups following epithelial peeling (p<0.001). In the 30 minutes procedure of riboflavin installation the decrease of corneal thickness from 409.9±42.1 µ to 376.5±41.7 µ was significant (p=0.002) in the first group, while the decrease of corneal thickness from 404.8±33.6 µ to 393.7±37.1 µ was insignificant statistically (p=0.085) in the second group. **Conclusion:** Decrease of corneal thickness continues with epithelial peeling. This decrease in corneal thickness is significantly reduced by continuing the procedure with the addition of hydroxipropylmethylcellulose.

Key Words: Keratoconus; corneal keratocytes

Keratokonus genellikle her iki gözü etkileyen, inflamatuvar olmayan ve sıklıkla da asimetric tutulum gösteren ilerleyici dejeneratif kornea hastalığıdır.¹ Korneanın bu yapısal bozukluğu, görme kalitesini bozan düzensiz astigmatizma ve miyopi ile sonuçlanmaktadır. Keratokonusun başlangıcı kademelidir ve genellikle genç yaşlarda başlar. Subklinik ve başlangıç evrelerinde çoğunlukla hiçbir bulgu yoktur ve bu dönemlerde tanı kornea topografisinin çekilmesi ile konulmaktadır. İleri olgularda ise görmeye belirgin çarpıklık ve derin görme kaybı gelişmektedir. Keratokonusun tedavisi hastalığın evresine ve ilerleyici özelliğine göre şekillenmektedir. Keratokonusa eşlik eden kuru göz, allerjik konjonktivit gibi oküler yüzey bozuklukları da tedavi edilmelidir. Çok erken dönemlerde gözlük kullanma görme bozukluğunun düzeltilmesinde yeterli olsa da, hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan düzensiz astigmatizmayı düzeltmede sert lenslere ihtiyaç duyulur.^{2,3} Kontakt lensi tolere etmeyen ve gözlükle rehabilite olamayan hastalar için kornea içi halkalar alternatif tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Ancak ileri derecede düzensizlik ve incelmeye olduğu, apikal skarların geliştiği ileri evre keratokonus hastalarında keratoplasti son cerrahi işlem olarak uygulanmaktadır.⁵ Son yıllarda, özellikle ilerleyici keratokonus olgularında ilerlemenin durdurulabilmesi veya azaltılması için kollajen çapraz bağlama tedavisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kollajen çapraz bağlama tekniği ile fotosensitize edici madde olan riboflavin ve ultraviyole A (UV-A) ışınlarının birlikte etkisi ile stroma liflerinin fotopolimerizasyonu amaçlanmaktadır.^{6,7} Riboflavin ve UV-A ışınlarının kullanıldığı korneal çapraz bağlama tedavisi sırasında kornea kalınlığında anlamlı incelmeye olduğu gösterilmiştir.⁸ Buna karşılık korneal çapraz bağlama tedavisinde endotel ve derin doku hasarına yol açılmaması için kornea kalınlığının 400 µ ve üzerinde tutulması önerilmektedir.⁹ Bu çalışmada, ilerleyen keratokonus nedeni ile UV-A ve riboflavinle kornea çapraz bağlama tedavisi sırasında kornea kalınlığındaki değişimleri ve kornea kalınlığındaki bu değişimlere hidroksipropilmetilselülozun (HPMS) etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışma için, mevcut

yayınları kapsamlı bir şekilde taradığımızda, HPMS'nin kornea kalınlığı üzerindeki etkisini araştıran başka bir yayına rastlamadık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Keratokonus sebebi ile çapraz bağlama uygulanan hastalar yapılan işleme göre iki gruba ayrıldı. Kornea kalınlığı ölçümlerinin düzenli şekilde dosyalanmaya başladığı Şubat 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında epitel abrazyonunu takiben her 3 dakikada bir izotonik %0,1 riboflavin damlası damlatılan 20 göz Grup 1'e dâhil edildi. Eylül 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında epitel abrazyonunu takiben her 3 dakikada bir riboflavin ve ilave olarak her 5 dakikada bir HPMS içerikli damla damlatılan 23 göz ise Grup 2'ye dâhil edildi. Çalışmaya alınan tüm olgular gerek çalışma protokolü gerekse uygulanacak tedavi yöntemi hakkında detaylı bir biçimde bilgilendirildi. Ameliyattan önce olgulara bilgilendirme formu okutuldu ve imzalatıldı. Çapraz bağlama tedavisine, keratometrik ve/veya refraktif değerlerdeki artışa göre karar verildi. Kırk yaş üzeri ve aşırı keratokonusu olup keratoplasti gerektiren olgulara çapraz bağlama tedavisi uygulanmadı. Cerrahi öncesi minimum kornea kalınlığı 400 µ'dan daha az olan, apikal kornea skarı olan ya da diğer kornea ve oküler yüzey hastalıkları mevcut olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi.

İntrastromal ring segmentleri (ISRS) takılmış, daha önce cerrahi işlemler geçirmiş (LASIK sonrası ektaziler dâhil), kombine işlemler ve hipotonik riboflavin kullanılan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara tam bir göz muayenesi yapıldı. Olguların cerrahi öncesi tashihli ve tashihsiz uzak ve yakın görme keskinlikleri, pakimetri (SP 100 pachymeter, Tomey, Nagoya, Japonya), keratometri ve göz içi basıncı ölçümleri ile biyomikroskopi ve fundus muayeneleri yapıldı ve topografik (Pentacam, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) ölçümler uygulandı.

Tüm işlemler topikal anestezi altında yapıldı. İşlem öncesi 5 dakika arayla üç kez %0,5'lik proparain HCl oftalmik solüsyon (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damlatılarak oküler yüzey anestezisi sağlandı. Göz çevresinde gerekli

sterilizasyon sağlandıktan sonra tel blefarosta ile kapaklar yeterli açıklığa getirildi. Ultrasonik pakimetre ile kornea kalınlığı ölçüldükten sonra, santral korneada 8,0 mm çapındaki alanda epitel spatul ile debride edildi. Tüm pakimetrik ölçümlerde santral alanda en az 3 defa ölçüm alındıktan sonra en ince kornea kalınlığı dikkate alındı. Kornea epitelini soyulduktan sonra ultrasonik pakimetre ile stroma yatağının kalınlığı aynı noktadan ölçüldü. Daha sonra da, debride edilen bu sahaya 30 dakika boyunca ortalama her 3 dakikada bir riboflavin damla [%20'lik 10 mL dekstran içerisinde 10 mg riboflavin-5-fosfat, (Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, İsviçre)] tatbik edildi. Grup 2'deki hastalara ise ilave olarak her 5 dakikada bir HPMS içerikli damla damlatıldı (Tears Naturale Free, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD). Otuz dakika tamamlandıktan sonra ultrasonik pakimetre ile kornea kalınlığı her iki grupta tekrar ölçüldü. Biyomikroskop kullanılarak her iki grup hastaların ön kamarasına riboflavin geçişi olup olmadığı kontrol edildi. Ön kamaraya riboflavin geçişi tespit edilen hastalarda UV-A cihaz (UV-X; Iroc Ag, Zürih, İsviçre) parametreleri ayarlandıktan sonra, kornea apeksinden 5 cm uzaklığında olacak şekilde 30 dakika boyunca UV-A tedavisi başlatıldı. Bu süre zarfında her iki gruba 3 dakikada bir riboflavin solüsyonu 30 dakika süresince damlatılmaya devam edildi. İşlem bitiminde terapötik yumuşak kontakt lens yerleştirilerek işlem tamamlandı. Hastalara cerrahi sonrası dönemde kullanmaları için moksifloksasin %0,5 oftalmik solüsyon (Vigamox, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) 4x1 (bir hafta), iki gün sonra başlatılmak üzere florometalon oftalmik solüsyon (Flarex, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) 3x1 (üç hafta) ve koruyucusuz suni gözyaşı damlaları uygulandı (Tears Naturale Free, 3x1, bir ay).

Her iki grup için kornea kalınlığı aynı noktadan epitelium soyulmadan önce, epitelium soyulduktan sonra ve riboflavin uygulandıktan 30 dakika sonra ölçüldü. Bir defadaki ölçümler arasında en ince ölçüm kayda alınarak verilere dâhil edildi. Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Devamlı verilerin karşılaştırılmasında karşılaştırmalı t

testi kullanıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların 27 (%69,3)'si erkek, 12 (%30,7)'si kadındı. Epitel soyulmadan önce ortalama en ince merkezi kornea kalınlığı (MKK) Grup 1'de $467,7 \pm 42,5 \mu$, Grup 2'de ise $463,9 \pm 32,7 \mu$ bulundu ($p=0,749$). Epitel soyulduktan sonra her iki grupta kornea kalınlığında anlamlı azalma oldu ($p<0,001$) (Tablo 1). Riboflavinin damlatılması ile devam eden 30 dakikalık süreçte kornea kalınlığı birinci grupta $409,9 \pm 42,1 \mu$ 'dan $376,5 \pm 41,7 \mu$ 'a anlamlı azalma gösterirken ($p=0,002$, fark $33,4 \mu$), ikinci grupta kornea kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($404,8 \pm 33,6 \mu$ 'a karşı $393,7 \pm 37,1 \mu$, fark $11,1 \mu$, $p=0,085$) (Tablo 2).

İki grup arasındaki kornea kalınlığı değişimleri Şekil 1'de görülmektedir. Her iki hasta grubunda da cerrahi sırasında komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

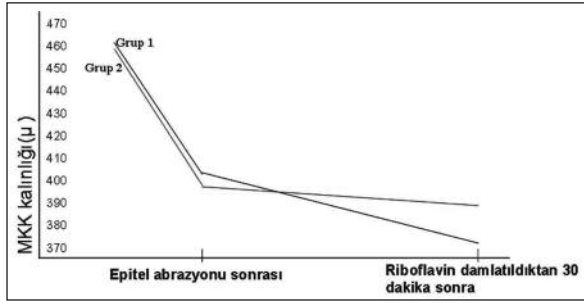
Korneal kollajen bağlama tedavisi keratokonus veya iyatrojenik ektaziler gibi progresif kornea dejenerasyonlarında stabilizasyonun sağlanması için geliştirilmiş yeni bir tekniktir. Yapılan klinik çalışmalar, çapraz bağlama tedavisi sonrası keratokonus progresyonunun durduğunu göstermektedir.¹⁰⁻¹²

TABLO 1: Grup 1 ve grup 2'de epitel abrazyonu öncesi ve sonrası merkezi kornea kalınlığı değişimi.

	Epitel abrazyonu öncesi	Epitel abrazyonu sonrası	p
Grup 1	$467,7 \pm 42,5 \mu$	$409,9 \pm 42,1 \mu$	<0,001
Grup 2	$463,9 \pm 32,7 \mu$	$404,8 \pm 33,5 \mu$	<0,001

TABLO 2: Grup 1 ve grup 2'de riboflavin damlatıldıktan 30 dakika sonra merkezi kornea kalınlığı değişimi.

	Riboflavin damlatılmadan önce	Riboflavin damlatıldıktan sonra	p
Grup 1	$409,9 \pm 42,1 \mu$	$376,5 \pm 41,7 \mu$	0,002
Grup 2	$404,8 \pm 33,5 \mu$	$393,7 \pm 37,1 \mu$	0,085



ŞEKİL 1: İki grup arasındaki merkezi kornea kalınlığı değişimi.

Korneal kollajen çapraz bağlama, fotosensitize edici madde olan riboflavin ve UV-A ışınlarının kombine etkisi ile yeni stromal kollajen liflerin ortaya çıkarılmasını sağlayan bir fotopolimerizasyon tekniğidir. Fotopolimerizasyon ile kollajen liflerinin çapında artış, anti kollajenaz etki, anterior ve orta stromada keratositlerin apoptozu ve takibinde derin keratositlerin tedrici tekrar çoğalması ve korneanın biyomekanik gücünün arttığı gösterilmiştir.¹³

Teknik sırasında kornea epiteli debride edilir ve riboflavinin ön kamaraya geçişi sağlandıktan sonra 3 mW/cm² UV-A uygulamasına 30 dakika boyunca devam edilir. Epitel debride edilmezse riboflavinin kornea penetrasyonu yavaşlar ve stromal dağılımı yetersiz olur.¹⁴ Riboflavin 370 nm dalga boyundaki UV-A ışınlarını emerek, endotel ve göz içi dokuların korunmasını ve stromal kollajenlerde serbest radikalleri oluşturarak çapraz bağlama etkisinin başlatılmasını sağlar. Çapraz bağlama ön ve orta stromada oluşmaktadır. Yapılan konfokal mikroskopisi çalışmaları, tedaviden hemen sonra, 350 nm stromal derinliğe kadar keratosit kaybı olduğunu ve altı aya kadar normal keratosit yoğunluğuna tekrar ulaşıldığını göstermektedir.¹⁵⁻¹⁸ Keratositlerden farklı olarak kornea endotel hücreleri tekrar üreyemezler, bu nedenle çapraz bağlama sırasında oluşan serbest radikallerin kornea endoteline etki göstermesi önlenmelidir.

Spoerl ve ark., çapraz bağlama tekniğinin güvenli uygulanması için aşağıdaki kriterleri sıralamışlardır:

1) %0,1 riboflavin solüsyonu uygulamasına UV-A ışınından en az 30 dakika önce başlanmalıdır,

2) UV-A irradyasyonu 3 mW/cm² ve 370 nm dalga boyunda ve homojen olmalıdır ve

3) Kornea kalınlığı en az 400 mm olmalıdır.⁹

Bu şartların sağlanması durumunda endotel, lens veya retina dokularının etkilenmesi beklenmemektedir.

İnce kornealarda hipotonik solüsyon ile stroma kalınlığı 400 mm'ye çıkarıldıktan sonra işlemin uygulanması önerilmektedir.¹⁹ Hipo-ozmolar %0,1 riboflavin solüsyonu %0,5 riboflavinin %0,9 sodyum klorid (310 mosmol/L) ile sulandırılmasıyla elde edilmekte ve dekstran içermektedir. Kornea stromasının hipo-ozmolar solüsyonlarla iki misline kadar şişirebileceği gösterilmiştir.^{20,21} Ancak çok ince kornealarda yapılan şişirme işleminden sonra yapılan çapraz bağlama ile keratokonus progresyonunun devam edebileceği gösterilmiştir.²² Bu, çapraz bağlamanın 300 mm kadar derinlikte etkin olması ve şişirilen kalınlık kadar çapraz bağlamanın eksik yapılması ile açıklanmaktadır.²² Hipotonik solüsyonlar ile eksik çapraz bağlama tedavisi söz konusu olabilmektedir.

Kymionis ve ark., ultrason pakimetre ile epitel kazınmadan önce, epitel kazındıktan sonra, izotonik %0,1 riboflavin ve %20 dekstran damlatılmaya başladıktan 30 dakika sonra ve UV-A irradyasyonu sırasında MKK'daki değişimleri kaydetmişlerdir.⁸ Bu çalışma ile riboflavin damlatıldıktan sonraki süreçte kornea kalınlığında %20 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak kornea kalınlığındaki bu azalma UV-A irradyasyonu sırasında devam etmemiştir. Çalışmamızda UV-A alımının sürekliliğinin bozulmaması için bu referans da dikkate alınarak kornea kalınlığı ölçümüne bu süre zarfında devam edilmedi. Benzer olarak, izotonik %0,1 riboflavin ve %20 dekstran damlatılması ile devam eden 30 dakikalık süreçte kornea kalınlığında anlamlı azalma görüldü. Ancak, izotonik solüsyona ilave olarak her 5 dakikada bir damlatılan HPMS sonrası kornea kalınlığındaki azalmanın anlamlı derecede olmadığı anlaşılmıştır. Kornea kalınlığında azalmanın muhtemel sebebi korneada oluşan su kaybına bağlıdır. Kornea stroması ozmolaritesi 380-420 mosmol/L arasındadır ve kullanılan izotonik riboflavin ve dekstran solüsyonunun ise

ozmolaritesi 400 mosmol/L'dir. Böylece korneada şişme olmaz. Dekstran kornea içine difüze olur ve beraberinde riboflavini de taşır. Böylece izotonik solüsyon stroma içinde yayılırken, su kornea dışına çıkar. İşlem sırasında epitelin bulunmaması da su kaybında etkin olan diğer faktördür. Tüm bunların sonucunda, stromada solüsyonun etkin difüzyonu sağlanırken kornea kalınlığında azalma olur.

Kornea kalınlığının sıvı kaybına bağlı gelişen azalmasını önlemek için biz işlem sırasında HPMS içerikli göz damlası damlattık. HPMS hidrofilik, nötr pH'da ve korneaya göre hipo-ozmolar (240-300 mosmol/L) yapıda bir ajandır. Oftalmolojide daha çok suni gözyaşı olarak kullanılmaktadır. Çapraz bağlama sırasında kullanılan HPMS ile kornea sıvı kaybı önlenmekte ve kornea kalınlığında daha az incelleme sağlanmaktadır. Çapraz bağlama sırasında korneada incelmeye bağlı endotelin hasar

görmemesi, stromada aşırı sıvı kaybına ve ısınmaya bağlı olarak stromal skarlar gibi komplikasyonların önüne geçilmesi için biz rutin protokolümüzde HPMS damla kullanmaktayız. Son olarak, HPMS damlanın her 10 dakikada bir damlatılması ile kornea kalınlığındaki değişikliği görmek için protokolümüzde kısmi değişiklik yaptık. Çalışmadaki en büyük eksiklik, iki grup arasında çapraz bağlama kuvvetinin farklı olup olmadığının gösterilmemesidir ve bu, ikinci bir araştırma konusu olarak planlanmaktadır. Sonuç olarak, korneada çapraz bağlama tekniği sırasında anlamlı kornea kalınlığı azalması olmakta ve HPMS içerikli damlarla bunun önüne geçilebileceği görülmektedir. Ancak çalışmanın retrospektif özelliği, olgu sayısının kısıtlı ve tek-merkezli olması, literatürde ikinci benzer veya karşıt yayınlara rastlanmaması daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):297-319.
- Carney LG. Contact lens correction of visual loss in keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982;60(5):795-802.
- İskeleli G, Eroğlu E, Onur U, Özkan Ş. [Evaluation of conflux-air TM 100 UV keratoconus lenses for symptoms and complications] *Turk J Ophthalmol* 2004;34(1):14-9.
- Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(8):1117-22.
- Doğanay S, Doğanay Z, Bahadır M, Doğan ÖK. [Keratoconus and keratoplasty]. *MN Oftalmoloji* 1998;5(3):229-32.
- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66(1):97-103.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-ainduced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-7.
- Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E, et al. Intraoperative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009;116(12):2336-9.
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26(4):385-9.
- Sandner D, Spoerl E, Kohlhaas M. Collagen crosslinking by combined riboflavin/ultraviolet A treatment can stop the progression of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):2887.
- Gümüş K, Mirza E, Erkiç K, Arda H, Öner A, Dağ S, et al. [Preliminary results of cross-linking with riboflavin/UV-A in patients with progressive keratoconus] *Turk J Ophthalmol* 2010;40(1):18-24
- 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.
- Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23(5):503-7
- Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci* 1998;87(12):1479-88.
- Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004;23(1):43-9.
- 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.
- Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, Caporossi T, Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-uva-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(4):530-5.
- Çakır H, Utine CA. [Collagen cross linking in the treatment of corneal ectatic diseases*our first experiences]. *MN Oftalmoloji* 2009,16(3):153-9.
- Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4):621-4.
- Dohlman CH, Hedbys BO, Mishima S. The swelling pressure of the corneal stroma. *Invest Ophthalmol* 1962;1:158-62.
- Maurice DM, Giardini AA. Swelling of the cornea in vivo after the destruction of its limiting layers. *Br J Ophthalmol* 1951;35(12):791-7.
- Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea* 2011;30(8):917-9.