

Srednjeročni rezultati zdravljenja keratokonusa z metodo cross-linking pri 28 očeh z napredovalo obliko keratokonusa

Mid-term results of treatment with corneal collagen cross – linking in 28 eyes with progression of keratoconus

Kristina Mikek,¹ Vesna Morela,¹ Dušica Pahor²

¹ Morela okulisti,
Tehnološki park 21,
1000 Ljubljana

² Očesni oddelek,
Univerzitetni klinični
center Maribor,
2000 Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

mag. Kristina Mikek, dr.
med., Morela okulisti,
d.o.o., Tehnološki park 21,
1000 Ljubljana, e-mail:
kmikek@morelaokulisti.
si, tel.: 041 351339

Ključne besede:

zdravljenje keratokonusa,
cross-linking, topografija
roženice, debelina
roženice, keratometrija
roženice

Key words:

treatment of
keratoconus, cross-
linking, corneal
topography, corneal
thickness, keratometry
readings of the cornea

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 1-89-95

Prispelo: 30. mar. 2009,
Sprejeto: 4. maj 2010

Izvilleček

Izhodišča: Metoda Cross-linking z UVA/riboflavinom je nova možnost zdravljenja pri bolnikih z napredovalim keratokonusom.

Metode: V retrospektivni raziskavi prikazujemo 28 primerov oči, pri katerih smo ugotovili napredovanje keratokonusa in jih zdravili z metodo cross-linking. Opazovano obdobje je od 6 do 21 mesecev. Operacija je potekala z odstranitvijo epitelne plasti roženice v premeru 8 mm, s kapanjem riboflavina ter nato z obsevanjem z UVA žarki z močjo 3mW/cm². Pred operacijo in po njej smo poleg splošnega oftalmološkega pregleda naredili naslednje preiskave: meritev vidne ostrine brez korekcije in z njo, meritev očesnega tlaka, topografijo roženice in preiskavo pentacam, s katero smo določili debelino roženice. S statistično analizo smo preučili naslednje parametre: vidno ostrino brez korekcije in z njo, debelino roženice, povprečne vrednosti keratometrije, sferni ekvivalent in vrednosti astigmatizma.

Rezultati: S statistično analizo smo ugotovili, da je v treh opazovanih parametrih prišlo do statistično pomembne razlike po zdravljenju, in sicer pri nekorrigirani vidni ostrini, korigirani vidni ostrini in debelini roženice. Pri ostalih spremenljivkah, povprečni vrednosti keratometrije, sfernem ekvivalentu in vrednosti astigmatizma, pa ni prišlo do statistično pomembne razlike v rezultatih pred zdravljenjem in po njem. Z metodo linearne regresije smo pokazali, da najbolj od vseh spremenljivk na korigirano vidno ostrino po operaciji vpliva korigirana vidna ostrina pred operacijo, takoj zatem pa stopnja keratokonusa. Ostali parametri pred operacijo niso bistveno vplivali na korigirano vidno ostrino po operaciji. V pooperativnem poteku smo imeli en primer, ko je terapevtska kontaktna leča izpadla iz očesa in je prišlo do prehodnega vnetja roženice, ki smo ga pozdravili brez poznih posledic za bolnico.

Zaključki: V primerih oči z napredovalim keratokonusom smo pri zdravljenju z metodo cross-linking ugotovili, da rezultati nakazujejo stabilizacijo oz. ustavitev napredovanja keratokonusa v časovnem obdobju največ 21 mesecev po operaciji. Gre za klinično študijo, ki je v teku in v kateri bomo sledili bolnike v daljšem opazovanem obdobju. V študijo bomo vključili še nove bolnike, da bomo dobili večje število primerov, ki jih bomo sledili daljše obdobje, kar je potrebno, da bomo lahko stvarno ovrednotili uspešnost zdravljenja.

Abstract

Background: Corneal collagen cross-linking by UVA/riboflavin represents a new treatment modality for patients suffering from progressive keratoconus.

Methods: In the retrospective clinical study we showed 28 eyes with progressive keratoconus where we performed corneal cross-linking treatment. Follow up time after the treatment was from 6 to 21 months. The procedure performed was cross-linking treatment with corneal deepithelization 8 mm in diameter, application of riboflavin and UVA irradiation 3mW/cm². Before and after treatment besides a complete ophthalmologic examination with uncorrected visual acuity (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA) also listed examinations were performed: corneal computerized topographic examination, pentacam examination where we measured corneal thickness and intraocular pressure (IOP) evaluation. Parameters analyzed were: UCVA, BCVA, corneal thickness, average keratometry readings, spherical equivalent (SE) and amount of astigmatism.

Results: In statistical analysis we proved that in the three parameters analyzed there was statistical significant difference as before treatment: uncorrected visual acuity, best corrected visual

acuity and corneal thickness. In other parameters analyzed – mean keratometry readings, spherical equivalent and amount of astigmatism there was no statistical significant difference in comparison before and after treatment. With the method of linear regression we proved that on the best corrected visual acuity after the treatment the most influence was in best corrected visual acuity before treatment and the degree of keratoconus, other parameters before treatment

haven't influenced so much on the postoperative best corrected visual acuity.

Conclusions: In keratoconus eyes treated with corneal collagen cross-linking results indicate stabilization and improvement. Thus, collagen cross-linking is an effective therapeutically option for progressive keratoconus. This is an ongoing research and longer follow up with higher number of cases are necessary to confirm a definite conclusion.

Keratokonius je napredujoča nevnetna degenerativna bolezen roženice, za katero je značilno stanjšanje roženice in njeno nepravilno izbočenje. Bolezen se ponavadi pojavlja na obeh očesih in se s časom poslabšuje. Incidenca pojavnosti keratokonusa je v splošni populaciji približno 1 na 2000 prebivalcev.¹ Bolezen se začne v puberteti in se pri 20 % v nekaj letih lahko poslabša, kar se kaže s poslabšanjem vida. Pogosto je na koncu potrebna presaditev roženice.² Gre torej za populacijo mladih ljudi, pri katerih keratokonius negativno vpliva na kakovost njihovega življenja.³ Pri večini bolnikov s keratokoniusom lahko dosežemo izboljšanje vida s poltrdimi ali trdimi kontaktnimi lečami ali redko z očali. Od kirurških načinov zdravljenja je možna epikeratoplastika,⁴ fotorefraktivna keratektomija⁵ in roženični obročki.⁶ Znano je, da vse te kirurške možnosti popravijo le refrakcijsko napako, ki je posledica keratokonusa, ne pozdravijo pa vzroka bolezni in tako tudi ne zaustavijo napredovanja bolezni. Od leta 2003 se za zaustavitev napredovanja bolezni v klinični praksi uporablja metoda UVA cross-linking, ki so jo leta 1998 prvi klinično uvedli v Dresdnu. Bistvo zdravljenja je, da v roženici s pomočjo fotoobčutljivega riboflavina in ultravijolične

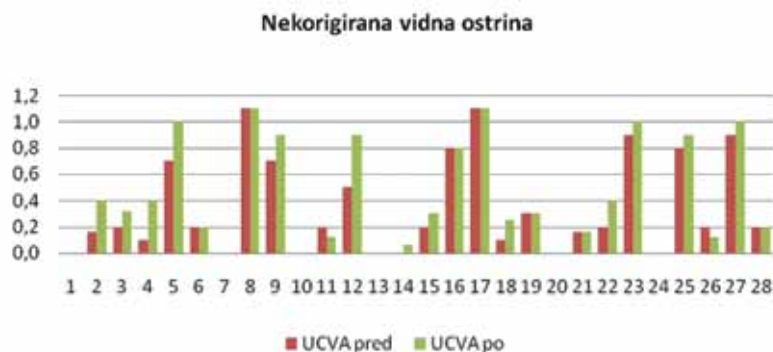
svetlobe A ustvarimo biokemično reakcijo, ki v roženici tvori križne povezave med vlakni kolagena, ki na ta način utrdijo rožnico. Wollensak s sodelavci je dokazal, da je roženica po takšnem zdravljenju za 328,9 % bolj toga. S tem načinom zdravljenja je mogoče zaustaviti napredovanje keratokonusa.⁷

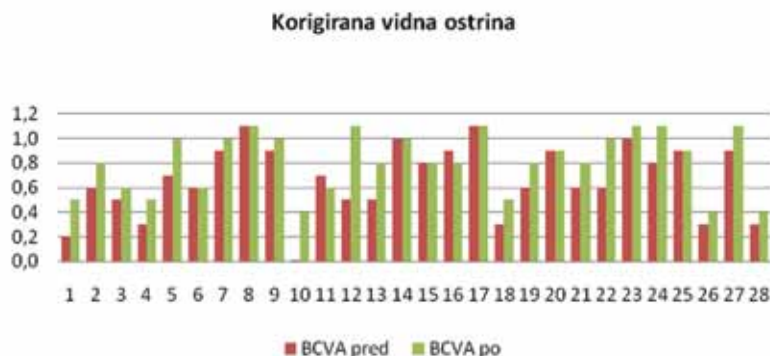
V raziskavi smo analizirali bolnike z napredovalo obliko keratokonusa, ki smo jih zdravili z metodo roženični cross-linking, da bi ustavili napredovanje bolezni. Želeli smo potrditi rezultate že objavljenih raziskav.^{8,9}

Bolniki in metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike s keratokoniusom, ki smo jih zdravili s cross-linkingom. Za ta poseg smo se odločili, če smo ob zadnjih dveh obiskih v naši ambulanti pri bolniku ugotovili poslabšanje keratokonusa in če je bila debelina roženice pred zdravljenjem vsaj 400 mikronov. V naši raziskavi smo za merjenje debeline roženice uporabili optično pahimetrijo, ki velja v primerjavi z ultrazvokom v teh primerih za bolj primerno zaradi spremenjene roženice. Poslabšanje bolezni smo ugotovljali z določitvijo vidne ostrine in s preiskavo topografije roženice v razmiku 3 do 6 mesecev. Vidno ostrino smo določevali s Snellenovimi tabelami. Če je bolnik videl eno vrstico manj kot pri prejšnjem pregledu, smo to obravnavali kot poslabšanje. Pri topografiji roženice smo kot poslabšanje upoštevali povečanje največje vrednosti keratometrije v dioptrijah za 1,0 dioptrijo. Stopnjo keratokonusa smo določili z računalniškim programom s preiskavo topografije roženice. Večina bolnikov (z izjemo dveh) ni nosila kontaktnih leč, ker

Slika 1: Nekorigirana vidna ostrina pred zdravljenjem in po njem (N = 28).





Slika 2: Korigirana vidna ostrina pred zdravljenjem in po njem (N = 28).

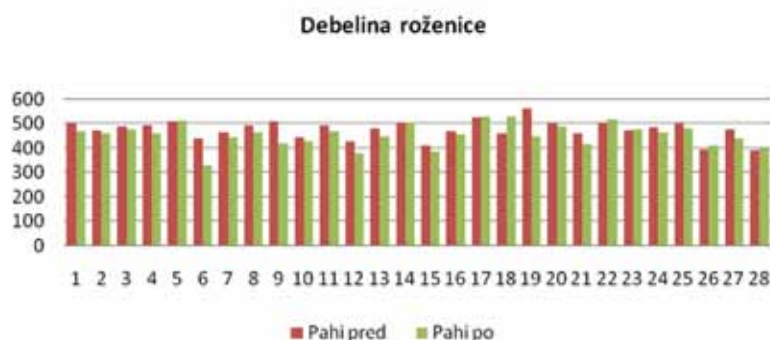
jih ni prenašala in so jim delale težave. Dva bolnika, ki sta pred posegom nosila poltrde kontaktne leče, smo seznanili, da jih po operaciji ne bosta smela uporabljati vsaj 4 do 6 mesecev.

V študiji smo primerjali rezultate meritev naslednjih parametrov pred operacijo in po njej s pregledi: refrakcija (sferni ekvivalent – SE in vrednost astigmatizma), vidna ostrina brez korekcije, korigirana vidna ostrina, povprečna vrednost keratometrije in debelina roženice. Poleg tega nas je zanimalo, kako opazovane spremenljivke (nekorigirana vidna ostrina, korigirana vidna ostrina, debelina roženice, povprečna vrednost keratometrije, stopnja keratokonusa, sferni ekvivalent in vrednost astigmatizma) pred zdravljenjem vplivajo na korigirano vidno ostrino po zdravljenju po opazovanem obdobju.

Bistvo zdravljenja

Riboflavin (vitamin B₂) ima dve pomembni funkciji: absorbira ultravijolično svetlobo in s tem prepreči okvaro globljih očesnih struktur, kot so endotelna plast roženice, leča in mrežnica^{10,11}; poleg tega pa kot fotoobčutljiva snov skupaj z UV-

Slika 3: Debelina roženice pred zdravljenjem in po njem (N = 28).



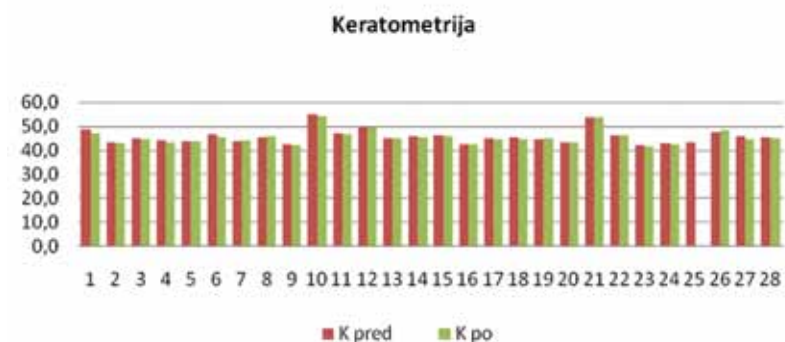
-svetlobo tvori radikale, ki ustvarijo biokemično reakcijo, torej prečno povezovanje kolagenskih vlaken ali cross-linking. Na ta način tvori trdnejše povezave med vlakni kolagena v stromi roženice in jo na ta način utrdi. Tehnika zdravljenja z UV-svetlobo z valovno dolžino 370 nm in z močjo 3,0 mW/cm² se je izkazala za varno in brez škodljivih stranskih učinkov.^{8,10,12}

Kirurška tehnika

Cross-linking je poseg, ki ga izvajamo ambulantno in traja približno 60 minut. Bolniku damo pred operacijo anestetične kapljice, ki ohromijo površino roženice. Površino očesa razkužimo z raztopino povidon jodida in izmerimo debelino roženice z ultrazvočnim pahimetrom. Postopek začnemo z odstranitvijo epitelne plasti roženice v premeru 8,0 mm z uporabo 18-odstotnega etanola. Ko odstranimo epitelno plast, še enkrat preverimo debelino roženice. Če je roženica brez epitelne plasti debela več kot 400 mikronov, lahko nadaljujemo s posegom. Ko epitel odstranimo, omogočimo riboflavinu učinkovito pronicanje v roženico.¹³ 0,1-odstotno raztopino riboflavina kapljamo na stromo roženice 30 minut (1 kapljico na 2 do 3 minute). Nato preverimo prisotnost riboflavina v sprednjem prekatu. Ko potrdimo riboflavin v sprednjem prekatu nadaljujemo z obsevanjem s svetlobo UVA z valovno dolžino 370 nm in močjo 3,0 mW/cm². Med 30-minutnim obsevanjem s svetlobo UVA nadaljujemo s kapljanjem kapljic v enakem časovnem intervalu. Na koncu operacije površino temeljito speremo z BSS (angl. *balans salt solution*) in na površino roženice vstavimo mehko terapevtsko kontaktno lečo.

Pooperativno zdravljenje

Po operaciji dajemo bolnikom kortikosteroidne kapljice deksametazon 3-krat na dan, antibiotik ciprofloksacin v kapljicah 4-krat na dan in umetne solze vsako uro. S celotnim lokalnim zdravljenjem so bolniki začeli že prvi dan po operaciji. Poleg kapljic so za domov prejeli še analgetike. Prvi dan po operaciji smo naredili prvi kontrolni pregled, pri naslednjem kontrolnem pregledu



Slika 4: Povprečna vrednost keratometrije pred zdravljenjem in po njem (N = 28).

tretji dan po operaciji pa smo bolniku odstranili terapevtsko kontaktno lečo.

Statistična analiza

Učinke zdravljenja smo preverjali z naslednjimi parametri: z nekorrigirano vidno ostrino, korigirano vidno ostrino, vrednostmi keratometrije v 3-milimetrskem premeru na topografiji roženice, debelino roženice, s sfernim ekvivalentom ter z vrednostjo astigmatizma. Omenjene parametre smo primerjali pred zdravljenjem in po njem. Pred analizo smo s testom Shapiro – Wilk preverili, ali so spremenljivke normalno porazdeljene. V primeru, da so bile spremenljivke normalno porazdeljene, smo za analizo uporabili parametrični parni t-test,¹⁶ s katerim primerjamo povprečji dveh spremenljivk iste skupine enot v različnih časovnih točkah. V primeru, da spremenljivke niso bile normalno porazdeljene, pa smo uporabili neparametrični Wilcoxonov preizkus s predznačenimi rangi, ki temelji na rangiranju razlik in ne na dejanskih vrednostih. Z linearno regresijo smo ugotavljali vpliv posameznih spremenljivk na parameter, ki nas je najbolj zanimal, in sicer na najboljšo korigirano vidno ostrino po operaciji. Vrednost

Slika 5: Sferni ekvivalent pred zdravljenjem in po njem (N = 28).



R nam je pokazala povezanost opazovane spremenljivke pred operacijo (nekorrigirana vidna ostrina, korigirana vidna ostrina, vrednost keratometrije v 3-milimetrskem premeru na topografiji roženice, debelina roženice, stopnja keratokonusa, sferni ekvivalent ter vrednost astigmatizma) s korigirano vidno ostrino po operaciji, vrednost R^2 (determinacijski koeficient) pa delež pojasnjene variance. Statistično analizo smo naredili z uporabo programa SPSS (verzija 15,0; SPSS, Inc.).

Rezultati

V obdobju od decembra 2006 do oktobra 2008 smo v centru Morela okulisti z metodo cross-linking zdravili 28 oči, pri katerih smo zasledili napredovanje keratokonusa. Podatke o bolnikih predstavljamo v Tabeli 1. Najkrajše opazovano obdobje je 6 mesecev, najdaljše opazovano obdobje po operaciji pa je 21 mesecev. Pri vseh bolnikih, razen pri eni bolnici, smo terapevtsko kontaktno lečo odstranili tretji dan po operaciji. V enem primeru je kontaktna leča izpadla iz očesa prvi dan po operaciji, zaradi česar je nastalo prehodno difuzno vnetje roženice, ki smo ga uspešno pozdravili z intenzivnim lokalnim antibiotičnim zdravljenjem brez dolgoročnih posledic na vidno ostrino. Rezultate o opazovanih spremenljivkah pred zdravljenjem in po njem po opazovanem obdobju predstavljamo z grafi (Slika 1, 2, 3, 4, 5, 6). S statistično analizo rezultatov smo dokazali, da pride do statistično pomembne razlike med rezultatom pred operacijo in po njej pri naslednjih spremenljivkah: pri nekorrigirani vidni ostrini ($p = 0,002$), korigirani vidni ostrini ($p = 0,00$) in debelini roženice ($p = 0,004$). Nekorigirana vidna ostrina in korigirana vidna ostrina sta se po operaciji izboljšali v primerjavi z vidno ostrino pred operacijo, debelina roženice pa se je po operaciji glede na stanje pred operacijo povečala. Ni pa statistično pomembne pred- in pooperativne razlike pri keratometriji roženice ($p = 0,229$), sfernem ekvivalentu ($p = 0,605$) in vrednosti astigmatizma ($p = 0,183$). Z metodo linearne regresije smo pokazali, da na korigirano vidno ostrino po operaciji najbolj od vseh spremenljivk vpliva korigirana vi-

Tabela 1: Podatki o bolnikih.

Povprečna starost	32,68 ± 8,8 let
Najmlajši bolnik	16 let
Najstarejši bolnik	49 let
Razmerje moški: ženske	16:12
Opazovano obdobje	13,9 ± 4,3 mesecev

dna ostrina pred operacijo. S tem modelom pojasnimo kar 67,9 % variance ($R^2 = 0,679$, $R = 0,824$). Ocena regresijskega koeficienta znaša 0,7, kar pomeni, da se z naraščanjem korigirane vidne ostrine pred operacijo korigirana vidna ostrina v povprečju poveča za 0,7. Pri stopnji značilnosti 0,05 trdimo, da je korigirana vidna ostrina po operaciji odvisna od korigirane vidne ostrine pred operacijo ($t = 7,415$, $p = 0,000$). Takoj za njo pa na korigirano vidno ostrino po operaciji vpliva stopnja keratokonusa z 39,7 % variance ($R^2 = 0,397$, $R = 0,630$). Ostale rezultate linearne regresije predstavljamo v Tabeli 2.

Razpravljanje

V klinični raziskavi smo analizirali bolnike z napredovalo obliko keratokonusa, pri katerih smo pri zdravljenju uporabili novo metodo cross-linking, ki se je klinično začela uporabljati leta 2003.⁸ V pilotski raziskavi, ki jo je objavil Wollensak s sodelavci, je bilo v klinično raziskavo vključenih 16 ljudi s 23 očmi, obdobje opazovanja pa 3 meseci do 4 leta po zdravljenju s cross-linkingom. V raziskavi so ugotovili zmanjšanje povprečnih vrednosti keratometrij za 2,01 dioptrije. Raziskava je potrdila, da je z novim načinom zdravljenja mogoče zaustaviti napredovanje bolezni.⁸ Prav tako je italijanska sku-

pina s Caporossijem in sodelavci ugotovila zmanjšanje vrednosti keratometrij za 2,10 dioptrije v obdobju opazovanja 6 mesecev po zdravljenju.¹⁴ Kasneje so bile objavljene raziskave z daljšim sledenjem po operaciji. Skupina iz Dresdna, kjer so s to vrsto zdravljenja tudi začeli, je objavila rezultate zdravljenja na 241 očeh 130 bolnikov s keratokonusom v obdobju opazovanja 12 mesecev do 6 let po operaciji. V klinični raziskavi so ugotovili statistično pomembno izboljšanje korigirane vidne ostrine, vrednosti astigmatizma in vrednosti keratometrij. Iz te raziskave z dolгим obdobjem opazovanja lahko povzamemo, da gre izboljšanje vidne ostrine po operaciji na račun zmanjšanja vrednosti astigmatizma in s tem krivine roženice ter tako povzročene boljše homogenosti oz. enakomernosti v topografiji roženice. Ta pa je posledica povečane trdnosti ali rigidnosti roženice, zdravljene s cross-linkingom.¹⁵ V naši raziskavi z obdobjem opazovanja od 6 do 21 mesecev smo ugotovili, da je pri treh opazovanih parametrih prišlo do statistično pomembne razlike po zdravljenju, in sicer pri nekorrigirani vidni ostrini, korigirani vidni ostrini in debelini roženice. Nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v vrednostih keratometrij, kar opisuje večina ostalih raziskav.^{8,14,15} Edini parameter, ki se po operacijo spremeni pri naši skupini primerov, je debelina roženice. Menimo, da je to eden od pomembnih dejavnikov, ki doprinese k večji homogenosti in spremembi v tkivu roženice po zdravljenju in na ta način vpliva na izboljšanje vidne ostrine. Nedvomno gre za odziv v tkivu, ki ga neposredno ne moremo izmeriti. Eden od vzrokov, da se vrednosti opazovanih spremenljivk niso spremenile, je lahko tudi prekratko obdobje opazovanja ali pa premajhen vzorec, kar bomo lahko potrdili ali izključili z nadaljnjim sledenjem naših bolnikov. Reiskup-Wolf s sodelavci so v raziskavi prav tako kot mi opisovali povečanje debeline roženice in s tem trdnosti tkiva po opazovanem obdobju dveh let.¹⁵

Poleg opazovanih spremenljivk pred operacijo in po njej smo analizirali tudi, kako posamezni parametri pred operacijo vplivajo na korigirano vidno ostrino po operaciji. Ta nas je zanimala najbolj. Z line-

Slika 6: Vrednost astigmatizma pred zdravljenjem in po njem (N = 28).

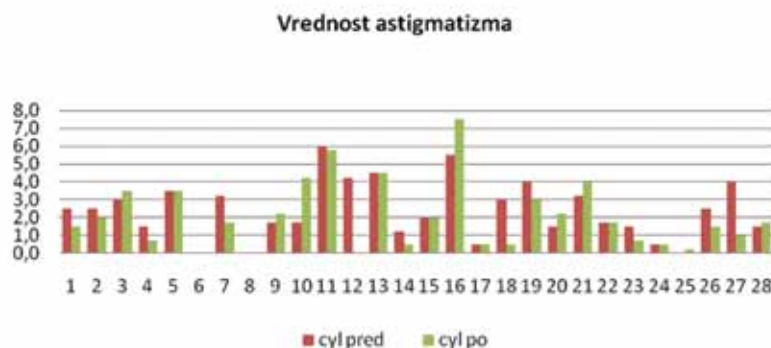


Tabela 2: Podatki linearne regresije (R, R²).

Opazovana spremenljivka, ki vpliva na najboljšo korigirano vidno ostrino	R	R ²
Nekorigirana vidna ostrina pred operacijo	0,538	0,290
Korigirana vidna ostrina pred operacijo	0,824	0,679
Debelina roženice pred operacijo	0,419	0,175
Keratometrija pred operacijo	0,388	0,151
Stopnja keratokonusa pred operacijo	0,630	0,397
Sferni ekvivalent pred operacijo	0,233	0,054
Vrednost astigmatizma pred operacijo	0,117	0,014

arno regresijo smo ugotovili, da na izboljšanje vidne ostrine najbolj vplivata korigirana vidna ostrina pred zdravljenjem in stopnja keratokonusa.

Pri zdravljenih bolnikih v naši raziskavi do sedaj nismo opazili primera napredovanja keratokonusa. Reiskup-Wolf s sodelavci poročajo o v dveh primerih, ko je nekaj časa stabilni keratokonus po operaciji napredoval, in sicer pri dveh bolnikih, s hudo obliko nevrodermatitisa, ki se je poslabšal. Napredovanje keratokonusa so povezovali z osnovno boleznijo in so zato v teh dveh primerih zdravljenje s cross-linkingom ponovili.¹⁵

Dolgoročni učinki zdravljenja s cross-linkingom še niso dokončno poznani. Obstaja vrsta objav v literaturi, ki opisujejo posamezne primere zapletov po operaciji. V večini primerov gre za vnetja ali brazgotinjenje v roženici.^{17,18} Koppen s sodelavci opisuje 4 primere vnetja roženice z brazgotinjenjem izmed 117 primerov oči, pri katerih je bila narejena operacija cross-linking. Pri dveh primerih je brazgotinjenje vplivalo tudi na poslabšanje vida.¹⁸ Tudi naš primer zapleta, ko je pri bolniku prišlo do prehodnega vnetja po nepričakovanem izpadu terapevtske kontaktne leče, smo predstavili na enem izmed strokovnih srečanj.¹⁹ V večini primerov opisujejo, da gre ob upoštevanju natančnih smernic postopka zdravljenja⁷ za varno metodo.²⁰

Danes za konzervativno in kirurško zdravljenje keratokonusa obstaja vrsta možnosti, kot so očala, kontaktne leče, roženični obročki, epikeratoplastika, termalna keratoplastika in lamelna keratoplastika. Vsaka od teh metod lahko prehodno popravi ali

izboljša refraktivno napako, vendar pa ne ustavi napredovanja keratokonusa. Dolgoročno je lahko na koncu potrebna penetrantna keratoplastika ali presaditev roženice, ki je povezana tako z medoperativnimi kot tudi s pooperativnimi zapleti (npr. zavrtnitvena reakcija, odpoved presadka, sekundarna siva mrena, ponovitev keratokonusa na presadku).

Znano je, da se trenutno keratokonusa ne da pozdraviti, lahko pa ga zaustavimo. Z opisanim novim načinom zdravljenja je mogoče roženico utrditi in tako zaustaviti napredovanje bolezni. V prihodnje bo morda mogoče to zdravljenje kombinirati s korekcijskimi metodami, kot je vstavev roženičnih obročkov,²² vstavitev fakičnih intraokularnih leč ali topografsko vodena laserska korekcija.^{23,24} S tem bo mogoče zaustaviti napredovanje keratokonusa, hkrati pa vsaj delno popraviti refrakcijsko napako, kar je trenutno aktualni predmet kliničnega raziskovanja na tem področju.

Literatura

1. Grunauer-Kloevekorn C, Duncker GIW. Keratokonus: Epidemiologie, Riskofaktoren und Diagnostik. *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 2006; 223: 493–502.
2. Jimenez JLO, Jurado JCG, Rodriguez FJB, Laborada DS. Keratokonus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 147–51.
3. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO. Quality of life in keratokonus; the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study group. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 527–35.
4. Waller SG, Steinert RF, Wagoner MD. Long term results of epikeratoplasty for keratokonus. *Cornea* 1995; 14: 84–8.
5. Sun R, Gimbel HV, Kaye GB. Photorefractive keratectomy in keratoconus suspects. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 1461–6.

6. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1303–14.
7. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356–60.
8. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet –A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620–27.
9. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg*; 2008; 24(7): S 720–5.
10. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1786–90.
11. Spoerl E, Wollensak G, Dittert D-D, Seiler T. Thermomechanical behaviour of collagen cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica* 2004; 218: 136–40.
12. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385–9.
13. Hayes S, O Brart DP, Lamdin LS, et al. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet – A corneal collagen crosslinking therapy. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 657–61.
14. Caporrosi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. Paracardinal 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: 837–45.
15. Reiskup-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: 796–801.
16. Košmelj K. Uporabna statistika. Ljubljana: Biotehniška fakulteta Univerze v Ljubljani; 2001.
17. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9): S 824–8.
18. 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): S 819–23.
19. Mikek K, Morela V. Mid-term results of treatment with corneal collagen cross-linking in 30 keratoconus patients. In: Hawlina M, Stirn-Kranjc B. 7th Slovenian Congress of Ophthalmology; 2008 Nov 27–29; Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Cultural and Congress Centre; 2008.
20. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea* 2010; 29: 409–11.
21. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*; 2006; 25: 1057–59.
22. Chan CCK, Sharma M, Boxer Wachler BS. Effect of inferior segment intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 75–80.
23. Stojanovic A, et al. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010; 26: 145–52.
24. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9): S 812–8.