

# Pediatric Keratokonus Vakalarında Transepitelyal Cross-linking Tedavisinin Etkinliği

## Effect of Transepithelial Crosslinking Treatment in Patients with Pediatric Keratoconus

Sevgi Subaşı<sup>1</sup>, Nurşen Yüksel<sup>2</sup>, Muhammed Furkan Balcı<sup>2</sup>, Kübra Demirci<sup>2</sup>, Dilara Pirhan<sup>2</sup>, Büşra Yılmaz Tuğan<sup>3</sup>

1Körfez Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları, Kocaeli, Türkiye

2Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

3Ağrı Patnos Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları, Ağrı, Türkiye

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Pediatric keratokonusu transepitelyal korneal kollajen crosslinking (CXL) tedavisinin etkinliğinin klinik izlemimiz ve literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2015-2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları'na başvurup progressif keratokonus tanısıyla CXL tedavisi uygulanmış ve en az bir yıl takip edilmiş 18 yaş altı 18 hastanın 33 gözü, retrospektif olarak incelendi. CXL öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ve 12. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve Sirius topografi cihazı ile kaydedilen; merkezi kornea kalınlığı (MKK), en ince lokalizasyondaki kornea kalınlığı (EİKK), keratometrik değerler [simüle düz keratometri (sim K1), simüle dik keratometri (sim K2), en yüksek keratometri (Kmax)] ve korneal astigmatizma (Cyl) değerleri karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** EİDGK postoperatif 12. ayda artmakla birlikte muayeneler arasında istatistiksel anlamlı bir değişim gözlenmedi ( $p=0.052$ ). MKK, EİKK açısından takip boyunca bulgular benzerdi istatistiksel anlamlı bir değişim mevcut değildi ( $p=0.806$ ,  $p=0.063$ , sırasıyla). Sim K1, sim K2, Kmax ve Cyl değerlerinde sabitlenme olduğu ve preoperatif döneme kıyasla postoperatif bir yıllık izlemde anlamlı bir değişim olmadığı görüldü ( $p=0.619$ ,  $p=0.661$ ,  $p=0.953$ ,  $p=0.311$ , sırasıyla).

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Transepitelyal crosslinking tedavisinin pediatrik yaş grubu progresif keratokonuslarında kolay uygulanabilir, konforlu ve progresyonu durdurabilir bir yöntem olduğu düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Crosslinking; keratokonus; topografi

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The aim of this study was to investigate the efficacy of transepithelial corneal collagen crosslinking (CXL) technique in patients with pediatric keratoconus.

**METHODS:** 33 eyes of 18 patients who were admitted to Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology for the treatment of progressive keratoconus under the age of 18 years who were admitted in 2015-2016 years and followed up at least one year were retrospectively evaluated. The best corrected visual acuity (BCVA), central corneal thickness (CCT), thickness of thinnest location (TTL), keratometric values [simulated flat keratometry (K1), simulated steep keratometry (K2), maximum corneal steepness (Kmax)] and corneal astigmatism (Cyl) values were assessed by Sirius topography preoperatively and in postoperative 1, 3, 6 and 12 months.

**RESULTS:** There was no statistically significant difference between preoperative and postoperative examinations in terms of BCVA ( $p = 0.052$ ). There was no statistically significant change in CCT and TTL findings during follow-up ( $p = 0.806$ ,  $p = 0.063$ , respectively). It was seen that Sim K1, sim K2, Kmax and Cyl values were similar between preoperative and postoperative one year follow-up ( $p = 0.619$ ,  $p = 0.661$ ,  $p = 0.953$ ,  $p = 0.311$ , respectively).

**DISCUSSION and CONCLUSION:** Transepithelial crosslinking treatment was observed to be easy to apply, comfortable and prevent progression in pediatric age group of keratoconus

**Keywords:** Crosslinking; keratoconus; topography

### İletişim / Correspondence:

Dr. Sevgi Subaşı

Körfez Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları, Kocaeli, Türkiye

E-mail: sevgiozel\_5@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 10.10.2017

Kabul Tarihi: 05.11.2017

## GİRİŞ

Keratokonus korneanın genellikle bilateral ve asimetric seyreden noninflamatuvar progresif ektazisidir. Korneada aksiyel veya paraaksiyel bölgelerdeki incelme ve ektaziler astigmatizma, miyopi ve ilerleyen dönemde de skar gelişimiyle birlikte görme azlığına sebep olur (1). Başlangıcı puberteyle birlikte olurken en fazla progresyon adölesan ve erken erişkinlik dönemlerinde görülmektedir. Pediatrik keratokonuslar, erişkinlere kıyasla daha ileri evrelerde tanı alırlar (2,3). Çocuklarda keratokonus erişkinlere göre daha agresif progresyon gösterir ve hidrops gelişme ihtimali daha fazladır. Reeves ve ark. keratokonus progresyonunun 18 yaşın altındaki hastalarda daha sık ve daha hızlı olduğunu, corneal transplantasyon gereksinimi açısından yedi kat daha yüksek risk bulunduğunu tespit etmiştir(4). Progresyonu durdurup keratoplastiye olan ihtiyacı ortadan kaldırmak için güvenilir olan tek tedavi yöntemi corneal crosslinking (CXL) tedavisidir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (5-8). CXL tedavisinin bir çok farklı uygulama yöntemleri denenmekte ve birbirlerine olan üstünlükleri tartışılmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde progresif keratokonus tanısıyla standart (CXL) tedavisi transeptilyal (epi-on) olarak uygulanmış pediatrik hastaların bir yıllık izlemi verilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kornea Departmanı'na Ocak 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında başvurup progresif keratokonus tanısı ile epi-on CXL tedavisi uygulanmış 18 yaş altı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı ve çalışma süresince Helsinki Bildirisi kurallarına uyuldu. Çalışmada herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, korneası saydam, maksimum kornea dikliği (Kmax) 60D altında, korneanın en ince noktasının kalınlığı 400mikron üzerinde olup progresif keratokonus tanısıyla CXL yapılmış, 18 çocuk hastanın 33 gözü değerlendirildi. En dik keratometri değerini (Kmax) en az 1D artması, manifest refraksiyonda sferik veya silindirik değerlerin 0,5D ve üzerinde artış göstermesi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin snellen eşelinde 1 sıra ve üzerinde azalması şartlarından en az bir tanesinin bulunması progresif

keratokonus olarak değerlendirilmiş ve CXL kararı verilmişti. Hastaların CXL öncesi ve postoperative olarak 1,3,6 ve 12. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve combine Scheimpflug-Placido disk topografisi olan Sirius topografi cihazı (CostruzioneStrumentiOftalmici, Florence, İtalya) bulguları olan; merkezi kornea kalınlığı (MKK), en ince lokalizasyondaki kornea kalınlığı (EİKK), keratometrik değerleri [simüle düz keratometri (sim K1), simüle dik keratometri (sim K2), en yüksek keratometri (Kmax)] ve corneal astigmatizma (Cyl) bulgularını içeren dosya verileri değerlendirilmiştir.

## Epi-on CXL prosedürü

CXL, steril şartlarda tüm hastalara topical anestezi (Alcaine % 0.5; Alcon) altında, kooperasyon sağlanamayan 3 hastaya genel anestezi altında uygulandı. Epitel kaldırılmaksızın 30 dakika boyunca 3 dakikada bir riboflavin solüsyonu (0.1% in 20% dextran T500) corneal yüzeye uygulandı. Daha sonra 30 dakika boyunca 370 nm UVA-(3 mW cm<sup>2</sup>) kornea yüzeyinden 5cm uzaklıktan yaklaşık 8mmlik bir alana uygulandı ve uygulama boyunca her 3 dakikada bir riboflavin solüsyonla kornea yıkandı (9,10). Kornea işlem sonrası steril salin ile yıkandı ve yumuşak kontakt lens uygulandı. Postoperatif antibiyotik (Vigamox %0.5, Alcon) ve steroid (Dexa-sine, Liba) damla günde 4 defa olarak başlanarak 1ay boyunca azaltılarak kesildi ve postoperatif 1. gün kontakt lens çıkarıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama ± standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzelikler) olarak verildi. Zamanlar arası farklılık normal dağılıma sahip olan sürekli değişkenlerde bağımlı örneklerde iki yönlü ANOVA ile ve normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenlerde Friedman testi ile değerlendirildi. p<0.05 iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada yaş ortalamaları 16.2±2.25(10-18) olan 8erkek (15 göz %45,5), 10 kız (17 göz %54.5)

toplam 18 hastanın 33 gözü değerlendirildi. 7 hasta alerjik konjonktivit nedeniyle ara ara medikal tedavi almıştı ve 4 hastada keratokonus aile hikayesi mevcuttu. Postoperatif 1. günde 3 hastada subepitelyal bulanıklık gözlemlendi ve takip eden 1 hafta içerisinde düzeldi. 1 hastada gelişen epitelyum defekti nedeniyle kontakt lens kullanımına epitel bütünlüğünün sağlandığı 3. güne kadar devam edildi. Hastaların hiçbirinde bir yıllık izlemde ikinci bir tedaviye ihtiyaç duyulmadı.

EİDGK ortalaması preoperatif  $0.86 \pm 0.24$  iken postoperatif 3. ay  $0.87 \pm 0.23$ , 6. ay  $0.87 \pm 0.22$  ve 12. ayda  $0.90 \pm 0.21$  idi ve bir yıllık izlem boyunca EİDGK açısından istatistiksel anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p=0,052$ ). MKK değerleri preoperatif  $531 (498-552)$   $\mu\text{m}$  iken postoperatif 1. ay  $530 (501-546)$   $\mu\text{m}$ , 3. ay  $526 (500-545)$   $\mu\text{m}$ , 6. ay  $532 (508-549)$  ve 12. ay  $535 (501-557)$   $\mu\text{m}$  idi ve ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir değişim yoktu ( $p=0,806$ ). EİKK değerleri arasında da preoperatif ve postoperatif ölçümlerde anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p=0,063$ ) (Tablo 1).

	Preoperatif	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay	p değeri
EİDGK	$0.86 \pm 0.24$	$0.84 \pm 0.23$	$0.87 \pm 0.23$	$0.87 \pm 0.22$	$0.90 \pm 0.21$	0.052
MKK	532 (498-552)	530 (501-546)	526 (500-545)	532 (508-549)	535 (501-557)	0.806
EİKK	514 (480-537)	511 (486-529)	513 (487-529)	514 (488-533)	509 (487-528)	0.063

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği MKK: Merkezi korneal kalınlık ( $\mu\text{m}$ ) EİKK: En ince alandaki korneal kalınlık ( $\mu\text{m}$ )

Keratometrik değerler karşılaştırıldığında preoperatif sim K1 ortalaması  $43.64 \pm 1.72$ , sim K2 ortalaması  $46.74 \pm 1.89$  iken postoperatif 12. ay sim K1  $43.65 \pm 1.71$ , sim K2  $46.79 \pm 1.92$  idi. Kmax preoperatif dönemde  $48.32 (46.85-52.38)$  postoperatif 12. ayda  $47.90 (46.76-52.77)$  idi ve ölçümler arası istatistiksel anlamlı değişim mevcut değildi ( $p=0.953$ ). Korneal astigmatizma preoperatif  $3.07 \pm 1.33$  postoperatif 12. ay  $3.12 \pm 1.34$  saptandı ( $p=0.311$ ), (Tablo 2).

	preoperatif	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay	p değeri
Sim K1	$43.64 \pm 1.72$	$43.72 \pm 1.66$	$43.65 \pm 1.73$	$43.64 \pm 1.68$	$43.65 \pm 1.71$	0.619
Sim K2	$46.74 \pm 1.89$	$46.81 \pm 1.86$	$46.77 \pm 1.98$	$46.77 \pm 1.91$	$46.79 \pm 1.92$	0.661
Kmax	48.32 (46.86-52.38)	47.52 (46.39-52.75)	47.77 (46.56-52.77)	47.76 (46.62-52.75)	47.90 (46.76-52.77)	0.953
Cyl	$3.07 \pm 1.33$	$3.11 \pm 1.32$	$3.12 \pm 1.34$	$3.12 \pm 1.34$	$3.13 \pm 1.32$	0.311

Sim K1: Simüle düz keratometrik değer Sim K2: Simüle dik keratometrik değer Kmax: Maksimum dik keratometrik değer Cyl: Kornealastigmatizma

## TARTIŞMA

Keratokonus çocukluk çağında daha agresif progresyon gösteren, basit miyopik yükselme ile başlayıp korneal dikleşmenin artışıyla birlikte düzensiz astigmatizmayla seyreden ilerleyici bir korneal hastalıktır. Gözlük veya kontakt lensler başlangıçta tedavide yeterli olabilmekle birlikte hastalığın progresyonu üzerine bir etkileri bulunmamaktadır (11). Progresyon durdurulamazsa keratoplasti zorunluluğu gelişen durumlar ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın durdurucu tedavisi olan CXL tedavisinin özellikle çocukluk çağında erişkin döneme göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12,13). CXL tedavisinin hastalığın ilerlemesini durdurmakla birlikte görme artışı da sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (14,15). Çalışmamızda epi-on standard CXL prosedürü uygulanmış ve tedavi uygulanan hiçbir hastada bir yıllık takipte progresyon saptanmamıştır. Hastalarımızda preoperatif ve postoperatif değerlendirmelere bakıldığında anlamlı bir görme artışı görülmezken EİDGK, MKK, EİKK, sim K1, sim K2, Kmax, Cyl değerlerinde sabitlenme olduğu izlenmiştir. Kmax bir çok çalışmada CXL başarısını gösteren bir indikatör olarak kullanılmıştır (16). CXL sonrası Kmax değerlerinde anlamlı azalma olduğu, anlamlı bir azalma görülmesi dahi en azından stabilizasyon sağlandığı bildirilmektedir (17,18). Çalışmamız verileri Kmax değerlerinde stabilizasyon olduğu yönündedir.

Bazı çalışmalarda standard CXL prosedürleri sonrası korneal kalınlıkta keratositlerin restorasyonuna, kollajen fibrillerin yapısal değişimine ve kornea stromasındaki değişimlere bağlı olarak değişiklik olduğu bildirilmiştir (19,20). Erken değişimlerin keratosit apoptozuna bağlı olduğu düşünülmeyle birlikte geç dönem değişiklikler konusunda kesinleşmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda CXL sonrasında bir yıllık takiplerde MKK ve EİKK değerlerinde preoperatif döneme kıyasla anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Domuz kornealarında korneal epitelyumun CXL tedavisi üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapılan deneysel bir çalışma da epitelyumun ilaç penetrasyonunu ve UV absorpsiyonunu azalttığı immünfloresan mikroskopik görüntüleme ile

gösterilmiştir. Bu bulgular riboflavinin yetersiz stromal konsantrasyonunun CXL etkinliğini azaltacağı şeklinde yorumlanmıştır (21). Epi-of CXL yönteminin transepitelyal yöntemle karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada ise EİDGK açısından grupların istatistiksel anlamlı değişim göstermediği fakat Kmax değerlerinde transepitelyal (epi-on) yöneme kıyasla epi- of teknikte anlamlı bir iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (22). Progresif pediatric keratokonusu epi-on ve epi-off CXL prosedürünün etkisinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise epi-off CXL grubunda tedavi etkinliği % 94.4 olarak belirlenmiş bunların % 44.4'ünde keratokonusun gerilediği, % 50.0'sinde stabilize olduğu, oysa epi-on CXL grubunda tedavi etkinliğinin % 66.6 olduğu bunların % 33.3'ünde keratokonusun gerilediği, % 33.3'ünde ise stabilize olduğu ve iki tedavi arasındaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında her iki tedavinin de sonuç görsel prognoz üzerindeki etkilerinin benzer olduğu, epi-of teknikte Kmax değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanırken epi-on teknikte anlamlı bir değişim olmadığı preop düzeylerin korunduğu görülmüştür (23).

Buna karşın transepitelyal yöntemlerin pediyatrik yaş grubunda hasta konforunun ve uyumun sağlanmasında yarattığı kolaylıkla birlikte daha az korneal bulanıklık ve postoperatif kısa iyileşme sürecine imkan vermeleri nedeniyle önerildiği çalışmalar da mevcuttur (24, 25). Pediyatrik keratokonuslarda epi-on tekniğinin epi-of ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da tedavilerin etkinlikleri arasında fark görülmemiş ve pediyatrik yaş grubunda sağladığı konfor ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle epi-on CXL tedavisi önerilmiştir (26). Korneanın biyomekanik parametrelerinden olan corneal histerezis ve corneal resistans factor kullanılarak epi-on CXL tekniğinin pediyatrik keratokonuslar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da tedavinin biyomekanik parametrelerde 1 yıllık takip sonunda iyi bir stabilizasyon sağladığı bildirilmiştir(27). Diğer bir alternative olan hızlandırılmış epi-on CXL ile epi-off standard CXL tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmış ve iki tedavinin de aralarında fark olmaksızın progresyonu durdurucu etki gösterdikleri bildirilmiştir (28).

Çalışmamızda standard epi-on CXL prosedürü uygulanmış ve tedavinin sonuç görme düzeylerini değiştirmedeği, ancak keratokonus progresyonunu durdurucu etki gösterdiği, simK1, simK2 ve Kmax değerlerindeki stabilizasyon ile gösterilmiştir.

Sonuçlarımız standard epi-on CXL tedavisinin pediyatrik yaş grubunda uygulama kolaylığı, konforu ile birlikte komplikasyon oranlarının azlığı avantajlarıyla progresyonu durdurma da güvenle kullanılabilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Davidson A E, Hayes S, Hardcastle A J, et al. The pathogenesis of keratoconus. Eye 2014; 28: 189-95.
2. Al Suhaibani AH, Al-Rajhi AA, Al-Motowa S, et al. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus. Br J Ophthalmol 2007; 91:984.
3. Léoni-Mesplé S, Mortemousque B, Touboul D, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. Am J Ophthalmol 2012; 154:56-62.
4. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, et al. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. American Journal of Ophthalmology. 2005;140:607.e1–607.e6
5. Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. J Cataract Refract Surg 2011; 37:2137-43.
6. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, et al. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. J Refract Surg 2014;30:843-9.
7. Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, et al. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus in Pediatric Patients Long-Term Results. Cornea. 2017;36:138-43.
8. Knutsson KA, Paganoni G, Matuska S, et al. Corneal collagen cross-linking in paediatric patients affected by keratoconus. Br J Ophthalmol. 2017 Jun 27.

9. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26:385-9.
10. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. 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; 32:837-45.
11. İskeleli G. Keratoconus and kontakt lenses. *TürkiyeKlinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008; 1:40-7.
12. Caporossi A, Mazotta C, Baiocchi S, et al. Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. *J Ophthalmol* 2011; 2011:608041.
13. Aslan L., Başkan A.M., Yüksel E., et al. Effect of Age Factor on Corneal Cross-linking Treatment of Keratoconus Patients. *TJO* 42; 6: 2012
14. Coskunseven 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; 25:371-376.
15. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus. *Ophthalmology* 2006; 17:356-60.
16. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
17. Soeters N, Van der Lelij A, van der Valk R, et al. Corneal crosslinking for progressive keratoconus in four children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011; 21:48
18. Bakshi E, Barkana Y, Goldich Y, et al. Corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: our experience. *Int J KeratocoEctatic Corneal Dis* 2012; 1:53-6.
19. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:527-33.
20. Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2010; 26:638-45.
21. Bottós KM, Schor P, Dreyfuss JL, et al. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74:348-51.
22. Rush SW, Rush RB. Epithelium-off versus transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive cornealectasia: a randomised and controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2017;101:503-8.
23. Erasalan M, Toker E, Cerman E et al. Efficacy of epithelium-off and epithelium-on corneal cross linking in pediatric keratoconus. *Eye Contact Lens* 2016; 43:155-61.
24. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:283-91.
25. Akbar B, Intisar-Ul-Haq R, Ishaq M, et al. Transepithelial corneal crosslinking in treatment of progressive keratoconus: 12 months' clinical results. *Pak J Med* 2017; 33:570-5.
26. Magli A, Forte R, Tortori A, et al. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea* 2013; 32:597-601.
27. Salman AG. Corneal Biomechanical and Anterior Chamber Parameters Variations after 1-year of Transepithelial Corneal Collagen Cross-linking in Eyes of Children with Keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016; 23:129-34.
28. Henriquez MA, Rodríguez AM, Izquierdo L Jr. Accelerated Epi-on Versus Standard Epi-off Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Pediatric Patients. *Cornea* 2017;21.