

## LITERATURE REVIEW

# Penatalaksanaan Keratokonus Progresif menggunakan Corneal Cross-linking : Tinjauan Kepustakaan

**Elfa Ali Idrus**

Pusat Mata Nasional RS Mata Cicendo, Bandung, Indonesia  
E-mail: e.idrus@yahoo.com

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Keratokonus adalah suatu keadaan pada kornea yang ditandai dengan adanya ektasia pada sisi posterior kornea, ketebalan kornea yang tidak normal serta disebabkan faktor non inflamasi. Kondisi ini terjadi secara bilateral, walaupun tingkatan keparahannya sering kali tidak sama. Apakah tujuan tindakan untuk mengurangi iregularitas astigmatisma, memperbaiki kelengkungan kornea, memperkuat kornea, untuk menghentikan progresivitas keratokonus ataupun untuk meningkatkan tajam penglihatan. Tinjauan kepustakaan ini akan membahas pilihan penatalaksanaan keratokonus terutama dalam upaya menghentikan progresifitas keratokonus. Indikasi dan penatalaksanaan keratokonus progresif menggunakan *Corneal cross-linking*, protokol Dresden, protokol akselerasi, manajemen komplikasi dan studi terbaru terkait efikasi dan keamanan tindakan termasuk dalam pembahasan ini.

**Metode :** Penelusuran literatur dilakukan dari Wiley online Library serta MEDLINE menggunakan Pubmed, hanya artikel berbahasa Inggris yang disertakan. Daftar pustaka termasuk di dalamnya buku teks yang relevan terhadap artikel.

**Hasil :** Terdapat sembilan belas artikel terkait pembahasan penatalaksanaan terkait keratokonus sesuai dengan kriteria pembahasan.

**Kesimpulan :** Pilihan penatalaksanaan keratokonus pada pasien secara umum bergantung kepada hal yang ingin dicapai. Mengurangi iregularitas astigmatisma, memperbaiki kelengkungan kornea, memperkuat kornea ataupun untuk menghentikan progresifitas keratokonus. Pilihan tindakan dapat berupa pemberian kacamata, *intracorneal ring segment*, *Corneal cross-linking*, lensa fakik intraokular, tindakan laser dan keratoplasti. *Corenal cross-linking* adalah pilihan utama tindakan untuk menghentikan progresifitas keratokonus.

**Kata kunci :** Keratokonus, Keratokonus progresif, *Corneal cross-linking*

**K**eratokonus adalah keadaan kornea yang ireguler, menipis dan mengalami protrusi sehingga menyebabkan variasi gangguan penglihatan dari miopia ringan, astigmatisma ireguler sampai kekeruhan dan jaringan parut pada apeks kornea. Onset keratokonus di usia remaja, bersifat bilateral, walaupun seringkali tingkat

keparahannya asimetris.<sup>1</sup> *The Global Panel on Keratoconus and Ectatic Diseases* mendefinisikan keratokonus dengan tiga kriteria yaitu terdapat ektasia posterior yang tidak normal, distribusi ketebalan kornea yang tidak normal, serta faktor non inflamasi sebagai penyebab penipisan kornea. Ketiga kriteria ini membedakan keratokonus dengan keadaan ektasia lain

yaitu *Pellucid Marginal Degeneration* (PMD), keratoglobus dan ektasia kornea pasca *Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis* (LASIK).<sup>2</sup> Prevalensi keratonus di dunia adalah 1 dari 2000 sampai 1 dari 500 populasi.<sup>3</sup>

Tujuan penatalaksanaan pasien keratokonus antara lain, mengurangi astigmat ireguler, mengembalikan bentuk kornea, memperkuat kornea, menghentikan progresivitas dan meningkatkan kualitas penglihatan. Pilihan tindakan yaitu menggunakan lensa kontak, kaca mata, *intracorneal ring segments*, *corneal cross-linking*, *Phakic intra ocular lens*, *Photo Refractive Keratectomy (PRK)*, *Photo Therapeutic Keratectomy (PTK)* maupun Keratoplasti.<sup>4</sup> Tiap tindakan memiliki spesifikasi yang ingin dicapai. Seperti kemampuan *intracorneal ring segments* yang dapat memperbaiki bentuk kornea, memperkuat kornea, mengurangi distorsi serta mengurangi astigmatisma. Untuk tujuan menghentikan progresivitas, saat ini ini *Corneal cross-linking (CXL)* adalah satu satunya pilihan tindakan untuk menghentikan progresivitas kornea.<sup>5</sup>

Pada tahun 2016, Lembaga Administrasi Makanan dan Obat-obatan Amerika Serikat (*United States Food and Drug Administration*) memberikan persetujuan *Corneal cross-linking* yang menggunakan riboflavin dan sinar Ultraviolet-A (UV-A) dalam penatalaksanaan pasien dengan keratokonus progresif dan ektasia pasca LASIK.<sup>6</sup>

### Prinsip dasar *corneal cross-linking*

Professor Theo Seiler menemukan prosedur CXL pada tahun 1993 ketika bersama tim meneliti *biomechis of the eye tunic* di Universitas Dresden.<sup>1</sup> Dalam dua dekade terakhir, telah banyak tonggak perkembangan dalam prosedur ini. Hasil studi klinis pertama yang mengevaluasi manfaat klinis CXL menggunakan sinar

Ultraviolet-A (UV-A) dan riboflavin dalam menghentikan perkembangan keratokonus, dipublikasikan oleh Wollensak dan rekan.<sup>2,7</sup>

Sinar UV-A telah lama digunakan dalam bidang kedokteran, antara lain untuk memperkuat bahan dalam penambalan gigi. Ultraviolet-A dengan panjang gelombang 370-nm dipilih sebagai *photoinducer* karena memberikan efek penyerapan paling efektif di kornea. *Cross-linking* secara umum adalah proses membuat ikatan kimia tambahan antara dua atau lebih molekul besar, seperti protein, yang akan memberikan efek *polymerization* atau reduplikasi pada jaringan.<sup>7,8</sup>

Pada keadaan kornea yang avaskular, oksigen disuplai dari luar. Riboflavin (vitamin B2) berperan sebagai *photosensitizer* saat eksitasi sinar UV-A. Proses *cross-linking* memproduksi radikal bebas oksigen yang menginisiasi terbentuknya ikatan atau jembatan antar molekul.<sup>2,7,8</sup>

*Corneal cross-linking* menyebabkan efek peningkatan kekuatan kornea manusia menjadi 328.9%.<sup>7</sup> Proses ini juga memberikan efek anti hidrasi, yang terjadi karena masuknya air di stroma dapat dicegah oleh ikatan fibrillar *Cross-linking*. Berdasarkan studi *confocal microscopy*, remodeling kornea terjadi dalam urutan waktu; 5 hari untuk proses re-epitelisasi lengkap; satu bulan untuk regenerasi pleksus nervus di sub-epitelial dan tiga bulan dalam peningkatan keratosit. Sementara itu, lapisan endotel kornea tidak terjadi perubahan.<sup>7,8</sup>

Dalam kaitan dengan anti-infeksi, *cross-linking* memberikan tiga efek; pertama, memodifikasi struktur kornea, tidak hanya memperkuat tapi juga menyebabkan daya tahan terhadap *enzymatic digestion* selama proses infeksi. Kedua, proses ini membentuk *Reactive Oxygen Species (ROS)*, yang akan merusak dinding sel patogen. Ketiga, riboflavin, secara ireversibel memasuki DNA organisme patogen, mencegah kemampuan mikroorganisme untuk berreproduksi.<sup>9</sup>

## Gambaran klinis Keratokonus

Prevalensi keratonus di dunia adalah 1 dari 2000 sampai 1 dari 500 populasi, penelitian Mohd-Ali di Malaysia memperlihatkan jumlah yang lebih banyak yaitu 1 dari 100 penduduk, dengan perbandingan ras melayu 49,7%, Chinese 22,8% dan India 1,3 %. Laki laki lebih banyak yaitu 71% dan wanita 29 %.<sup>3</sup> Sejalan dengan ini dua penelitian berbeda dari Cozma dan Gerogio di United Kingdom menunjukkan prevalensi keratokonus , 4,4-7,5 kali lebih tinggi pada populasi Asia dibandingkan dengan Kaukasia.<sup>10</sup>

Patofisiologi dari terjadinya keratokonus saat ini belum dapat dipastikan, namun terdapat dua hipotesa yaitu disebabkan karena faktor mekanikal dan molekular. Faktor predisposisi terjadinya keratokonus dikaitkan dengan kelainan sistemik dan okular, abnormalitas biokimia kornea, kelainan gen kolagen, aspek imunologi serta tekanan mekanikal. Kondisi terkait dengan keratokonus adalah atopi, kebiasaan menggosok mata, Down syndrome, etnik (Asia dan Arab), Leber's congenital amaurosis, Mitral valve prolapse, floppy eye lid syndrome, Marfan syndrome, serta riwayat pada keluarga.<sup>1,2</sup>

Pasien mengalami gangguan kualitas penglihatan, tidak hanya penurunan tajam penglihatan namun juga distorsi seperti *glare, halo, multiple image, ghosting*. Pasien dapat memperbaiki hal ini dengan menggunakan kacamata dan berbagai pilihan lensa kontak (*Rigid Gas Permeable, toric contact lenses*), namun ada juga pasien yang sudah tidak dapat mentoleransi kedua hal ini.<sup>1,2</sup>

Tanda awal yang ditemukan adalah progresif miopia dan astigmatisma, gambaran deposit zat besi pada dasar kornea yang berbentuk seperti kerucut (Fleischer's ring), *scissor reflex* pada retinoskopi, *irregular mires* pada keratometri dan *inferior steepening* pada *computerized corneal topography*.<sup>1,4,8</sup>

Pada kondisi lanjut, dapat ditemukan gambaran garis vertikal di bagian stroma yang terletak disisi temporer (*Vogt's striae*), dan saat menyinari limbus dari sisi temporal mengarah ke nasal, dapat terlihat bentuk kerucut (*Rizutti's sign*). Terjadi penonjolan yang signifikan sehingga saat melirik kearah bawah, kornea akan menyentuh tepi kelopak bawah dan terbentuk sudut khas (*Munson's sign*). Stroma dapat terjadi edema akut akibat kebocoran *humor aquos* melewati robekan pada membran Descemet. Keadaan ini disebut *corneal hydrop*.<sup>1,4,8</sup>

Stage I	Eccentric steepening Myopia and astigmatism <5.00 D Mean central K reading <48.00 D
Stage II	Myopia and astigmatism 5.00-8.00 D Mean central K reading <53.00 D Absence of scarring Minimum corneal thickness >400 µm
Stage III	Myopia and astigmatism 8.00-10.00 D Mean central K reading <53.00 D Absence of scarring Minimum corneal thickness 300-400 µm
Stage IV	Refraction not measurable Mean central K reading <55.00 D Central corneal scarring Minimum corneal thickness 200 µm

**Gambar 1.** Klasifikasi tingkatan keratokonus Amsler-krumeich.<sup>12</sup>

Terdapat klasifikasi keratokonus berdasarkan gambaran topografi. Keratokonus ringan memiliki letak *cone* pada inferior dan berbentuk oval. Keratokonus Sedang memiliki letak *cone* sentral dan berbentuk globus. Sedangkan keratokonus berat memiliki letak *cone* superior dan berbentuk *nipple*.<sup>11</sup> Dengan memasukkan *Keratoconus Predictability Index* keratokonus dapat dideteksi dengan sensitivitas 68%, spesifitas of 99% dan akurasi 90%.<sup>11</sup>

Tomografi juga dapat mendeteksi *early keratoconus*. Kornea pada mata sebelah yang belum menunjukkan tanda klinis pada pemeriksaan lampu celah

maupun tomografi disebut *forme fruste*.<sup>4,11</sup> Sampai saat ini belum ada klasifikasi keratokonus yang adekuat.<sup>2</sup>

Terlepas adanya keterbatasan pada klasifikasi Amsler-krumeich (gambar 1) beberapa praktisi masih menggunakan tingkatan IV dalam klasifikasi ini sebagai dasar untuk pilihan penatalaksanaan keratoplasty.<sup>12</sup> Pada tahun 2015 *The Global Panel on Keratoconus and Ectatic Diseases* memberikan diagram terbaru penatalaksanaan keratokonus (gambar 2).<sup>2</sup>



**Gambar 2.** Diagram Penatalaksanaan Keratokonus *The Global Panel on Keratoconus and Ectatic*.<sup>2</sup>

## Penatalaksanaan Keratokonus menggunakan *Corneal cross-linking*

Walaupun progresivitas keratokonus sering bersamaan dengan penurunan tajam penglihatan, perubahan pada tajam penglihatan dasar dan tajam penglihatan dengan koreksi tidak dapat dijadikan dasar progresivitas.<sup>2,11</sup>

Keratokonus dikatakan progresif bila terdapat dua perubahan dari parameter dibawah ini :

1. *Steepening* permukaan anterior kornea
2. *Steepening* permukaan posterior kornea
3. Penipisan dan atau peningkatan dalam perubahan ketebalan kornea dari bagian perifer kesisi yang paling tipis.<sup>2</sup>

Choi dan Kim melakukan penelitian progresivitas keratokonus pada 94 pasien keratokonus ringan. Pasien dilakukan pemeriksaan *computerized videokeratography* minimal dua kali dengan interval waktu  $\geq 1$  tahun. Peneliti mendapatkan bahwa 26.5% mata menunjukkan progresivitas kornea dalam waktu rata rata 3.5 tahun. Kriteria progresif yang dipakai adalah peningkatan central K  $\geq 1.50$  D dalam dua kali pemeriksaan dengan interval waktu  $\geq 12$  bulan.<sup>13</sup>

Terdapat dua protokol dalam penatalaksanaan *Corneal cross-linking*, protokol Dresden dan *accelerated protocol*. Protokol Dresden memiliki tahapan mengikis epitel (7-9 mm), meggenangi kornea dengan riboflavin 0s.1% kemudian menyinari sentral kornea dengan UV-A 3 mW/cm<sup>2</sup> dan panjang gelombang 365 nm untuk mencapai energi 5,4% J/cm<sup>2</sup> Selama 30 menit. Rata rata ketebalan kornea diukur sebanyak 4-5 kali interval selama proses berlangsung. Penyinaran diarahkan ke sentral kornea, menghindari daerah limbus. Pasien mendapat anastesi topikal di awal tindakan kecuali pasien anak. Pilocarpin diberikan untuk mengurangi dampak CXL terhadap struktur intra okular yang lain. Setelah membilas dengan larutan salin normal, pasien kemudian diberikan antibiotik topikal pasca tindakan sampai 1 minggu. Lensa kontak terapeutik diberikan untuk mengurangi rasa tidak nyaman setelah proses ini. Pemakaian bergantung kepada keadaan masing masing pasien, setelah 3 hari pasien cenderung kembali nyaman sehingga pemakaian lensa kontak dapat dihentikan. Pasien yang sebelumnya mengguakan lensa kontak rigid dapat *fitting* kembali setelah 3 minggu pasca tindakan.<sup>4,8,11</sup>

Tahap awal pemberian riboflavin tanpa penyinaran dapat dilakukan dengan interval waktu yang dimodifikasi. Dengan pemberian riboflavin selama 5 menit, konsentrasi di kornea adalah 0.08% dan kedalaman 50 *micron*. Pemberian 15 menit konsentrasi menjadi 0.02% serta pemberian 30 menit mencapai kedalaman kornea 400 *micron* dengan konsentrasi 0.04%. Terdapat dua jenis Riboflavin, jenis isotonik 0.1% dalam dekstran 20%. Jenis ini dipergunakan bila ketebalan kornea lebih dari 350 *micron* dan jenis hipotonik 0.25% riboflavin, tanpa dekstran dipergunakan untuk kornea dengan ketebalan kurang dari 350 *micron*.<sup>4</sup>

Protokol Dresden mengaplikasikan riboflavin dengan interval 4 sampai 5 menit, *Australian randomized clinical trial* menggunakan interval 2 menit, sementara *United States randomized control trial* menggunakan interval 3 menit. Tidak ada perbedaan hasil antara interval 2 menit dengan 5 menit.<sup>4,11,14</sup>

Protokol Dresden menunjukkan hasil yang signifikan dalam memperkuat struktur kornea dan hasil jangka panjang yang stabil dalam menghentikan progresivitas kornea. Durasi penatalaksanaan yang relatif lama (1jam) memberikan opsi lain untuk membuat protokol dengan durasi yang lebih singkat.<sup>4,15</sup>

Wernli et al melaporkan intensitas kornea 3-90 mW/cm<sup>2</sup> selama 1 sampai 30 menit akan memberikan hasil kekuatan kornea yang sama baiknya selama energi yang dihasilkan konstan pada 5,4 J/cm<sup>2</sup>. Contoh, penggunaan protokol 40 mW/cm<sup>2</sup> selama 2 menit.<sup>15</sup>

Elbaz et al, melaporkan *accelerated* protokol memberikan hasil yang sebanding dalam parameter topografi selama 12 bulan *follow-up*. Beberapa penelitian lain seperti Cinar et al, Tomita et al menunjukkan pemberian energi konstan pada 5,4% J/cm<sup>2</sup> dengan peningkatan intensitas UVA dan mengurangi durasi penyinaran memberikan hasil sama efektif dengan protokol Dresden.<sup>16</sup>

Wittig-silva et al, melaporkan hasil *randomized control study* pada 100 pasien keratokonus menunjukan pada bulan ke 36 kelompok yang menjalani CXL dengan modifikasi protokol Dresden, menunjukkan peningkatan pada nilai Kmax, tajam penglihatan dasar serta tajam penglihatan dengan koreksi, sementara kelompok tanpa tindakan CXL mengalami progresivitas.<sup>14</sup>

Pemilihan tehnik *epithelium-off* dan *epithelium-on* saat mengawali proses *Corneal cross-linking* memiliki masing masing kelebihan dan kekurangan. Tehnik *epithelium-off* (mengikis epitel kornea) menyebabkan penetrasi riboflavin yang lebih cepat, konsentrasi yang diserap lebih tinggi serta kedalaman garis demarkasi dapat mencapai 300 *micron*. Kekurangan tehnik ini adalah rasa nyeri pasca tindakan serta resiko infeksi. Tehnik *epithelium-on* (membiarkan epitel intak) lebih nyaman untuk pasien karena rasa nyeri menjadi berkurang, proses perbaikan penglihatan lebih cepat, resiko infeksi lebih rendah serta dapat

lebih cepat menggunakan kembali lensa kontak terdahulu. Namun kedalaman garis demarkasi hanya berkisar 150-240 sehingga efek *cross-linking* tidak mencapai bagian yang lebih dalam.<sup>4,14,15,17</sup>

Selain hal-hal terkait keterbatasan *epithelial-off* diatas, beberapa komplikasi dapat terjadi pada tindakan CXL. Infiltrat steril pada stroma dapat muncul di sekitar tepi lingkaran pengikisan epitel sekitar 7.6%. Hal ini belum diketahui secara pasti penyebabnya. Diduga adanya *area static tear pooling* yang merangsang deposit *cell-mediated immunity* terhadap antigen *staphylococcal*, keadaan hipoksia terkait penggunaan lensa kontak terapeutik maupun akibat penggunaan *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Tidak ada penatalaksanaan khusus, penggunaan steroid topikal cukup membantu menurunkan intensitas infiltrate, selalu menjaga hygiene terutama bila ada kemungkinan blefaritis dapat mengurangi resiko ini. Terganggunya struktur kornea menjadikan resiko terhadap keratitis, juga terkait penggunaan kontak lensa terapeutik. Terkadang dapat juga terjadi reaktivasi virus Herpes simpleks. Untuk itu anamnesa lengkap terutama riwayat Herpes simpleks harus disingkirkan sebelum tindakan CXL.<sup>4,14,15,17</sup>

Kerusakan sel limbal secara teori merupakan komplikasi yang dapat terjadi akibat penyinaran langsung UV di daerah limbal. Namun resiko ini lebih mungkin terdapat pada penatalaksanaan pasien dengan *Pellucid Marginal Megeneration*. Penggunaan penutup limbal saat tindakan dapat menjadi pilihan namun belum ada data yang melaporkan efektivitas hal ini.<sup>17</sup>

### Pilihan Tindakan Kombinasi

Manfaat dari tiap tindakan dalam penatalaksanaan keratokonus dapat diambil secara bersamaan dengan mengkombinasikan beberapa tindakan. Penggunaan *Intracorneal Ring segments* (ICRS) dapat mengurangi miopia dan astigmatisma sehingga signifikan meningkatkan tajam penglihatan ditambah efek CXL dalam menghentikan progresivitas kornea memberikan keuntungan lebih dalam tindakan kombinasi ini. Belum ada konsensus tahap terbaik pelaksanaan, apakah CXL sebelum atau sesudah ICRS, namun *tunnel* yang terbentuk

dari cincin ICRS dapat mengefektifkan penyerapan riboflavin, tanpa perlu melakukan *debridement* terhadap epitel.<sup>1,5,18</sup>

Pasien keratokonus yang tidak dapat mentoleransi lensa kontak dan mengalami progresivitas kornea dapat menjalani pilihan CXL dikombinasikan dengan implantasi *Phakic Intraocular Lenses* (PIOLs), dengan kriteria inklusi kornea jernih, tajam penglihatan dengan koreksi >20/50, jumlah sel endotel sentral >2300 cells/mm<sup>2</sup>, fungsi pupil dan morfologi iris yang normal dan tidak terdapat kelainan okular dan sistemik lain yang dapat menghambat proses penyembuhan. Interval waktu yang disarankan untuk melakukan implantasi PIOLs setelah CXL adalah 6 bulan. Untuk mendapatkan kestabilan nilai keratometrik dan refraksi yang secara langsung mempengaruhi perhitungan kekuatan PIOL.<sup>19</sup>

## References

- Ectatic Condition of the Cornea. Cornea. Color atlas & synopsis of clinical ophthalmology. Wills Eye Institute. Lipincott Williams&wilkins. Chapter 4;90-7. 2012
- Gomes JAP, Rapuano CJ, Belin MW, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases (Cornea 2015;34:359-69).
- Bariah Mohd-Ali et al. Clinical characteristics of keratoconus patients in Malaysia: a review from a cornea specialist centre. *J Optom*. 2012 Jan; 5(1): 38-42
- Koller T, Seiler S, Seiler T. Corneal Cross-linking for Progressive Keratoconus. Corneal Cross-Linking. Farhad Hafezi. Chapter 11. Second Edition. 73-8. SLACK Incorporated. 2017
- Lee H, Kang DSY, Ha BJ, et al. Visual rehabilitation in moderate keratoconus: combined corneal wavefront-guided transepithelial photorefractive keratectomy and high-fluence accelerated corneal collagen cross-linking after intracorneal ring segment implantation. *BMC Ophthalmol*. 2017 Dec 29;17(1):270.
- Approved drug product. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Appendix B-Product name sorted by applicant. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/InformationOnDrugs/UCM500976.pdf>
- Spoerl E, Raiskup F. History of Corneal Cross-Linking. Farhad Hafezi Corneal Cross-linking. Second Edition. Chapter 1: 3-7. 2017
- 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.
- Price MO, Tenkman LR, Schrier A, et al (2012): Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg* 28(10): 706-13.
- Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. Cozma I, Atherley C, James NJ. *Eye*, (2005), p.924-5.
- Corbett MC, Rosen ES, O'Brart DPS. Corneal ectasia. Corneal Topography: Principles and applications. Chapter 9. P116-29. BMJ Book. 1999
- Ort A, Gunes A, Kandemir B, et al. Evaluation of the Cornea and Anterior Chamber Morphologic Changes After Penetrating Keratoplasty in Patients With Keratoconus. 2017. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice: Vol. 43*. P236-9
- Choi JA, Kim MS. Progression of Keratoconus by Longitudinal Assessment with Corneal Topography. 2012. *Cornea*.
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):812-21.
- Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. 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;54:1176-80.
- Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, et al. Accelerated (9-mW/cm<sup>2</sup>) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea*. 2014;33:769-73.
- Woodward MA, DeMill DL, Pirce Jr FW, et al. The Standard Protocol and Its Parameters. Corneal Cross-Linking. Farhad Hafezi. Chapter 14. Second Edition. 93-8. SLACK Incorporated. 2017
- Kilic A, Touboul D. Corneal Cross-linking in Combination with Intracorneal Ringsegment. Corneal Cross-Linking. 2017. Farhad Hafezi. Chapter 30. Second Edition. 191-5. SLACK Incorporated.
- Guell JL, Morral M, Segovia EJ, et al. Corneal Cross-linking in combination with phakic intraocular lenses. Corneal Cross-Linking. 2017. Farhad Hafezi. Chapter 31. Second Edition. 197-201. SLACK Incorporated.