

## کراس لینکینگ قرنیه

مترجم: دکتر گلدیس اسپندار: فلوشیپ قرنیه- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\* این مقاله ترجمه‌ای از مجموعه "Focal Point" مربوط به ماه November سال ۲۰۱۵ با عنوان "Corneal Collagen Crosslinking" می‌باشد.

### مقدمه

کراس لینکینگ که به معنی محکم کردن بافت و مواد (ماتریال) می‌باشد، از مدتی پیش شناخته شده ولی تا سال ۱۹۹۸ که معرفی کردند، انجام نمی‌شد. قرنیه به طور طبیعی در بین بافت‌های خود کراسلینک دارد که با افزایش سن سخت‌تر و محکم‌تر می‌شود و نظریه استفاده از این روش جراحی بر اساس این پدیده مطرح گردید. کراس لینکینگ با نور فرابنفش A (UVA) و ربیوفلاوین (ویتامین B2) اثر مشابه را دارد. کراس لینکینگ کلژن قرنیه (CXL)، از آن زمان یک درمان پذیرفته شده برای کراتوکونوس (KC) و اکتازی‌های مرتبط می‌باشد. هنگامی که درمان‌های معمولی (لنز تماسی و عینک) برای KC در بهبود دید موثر باشند، ضعف زمینه‌ای در قرنیه وجود ندارد اما کراس لینکینگ قرنیه به این دلیل برای استحکام قرنیه موثر است که می‌تواند پیشرفت را آهسته نموده و در بسیاری از موارد، بیماری را بهبود بخشد. گرچه مطالعات زیادی موفقیت این روش را ثابت کرده‌اند، چشم‌پزشکان باید روند روبه‌رشد این فن‌آوری و سوالات و چالش‌های زیاد این روش مثل اثر طولانی مدت CXL را در نظر داشته باشند.

### کراتوکونوس و دیگر اکتازی‌ها

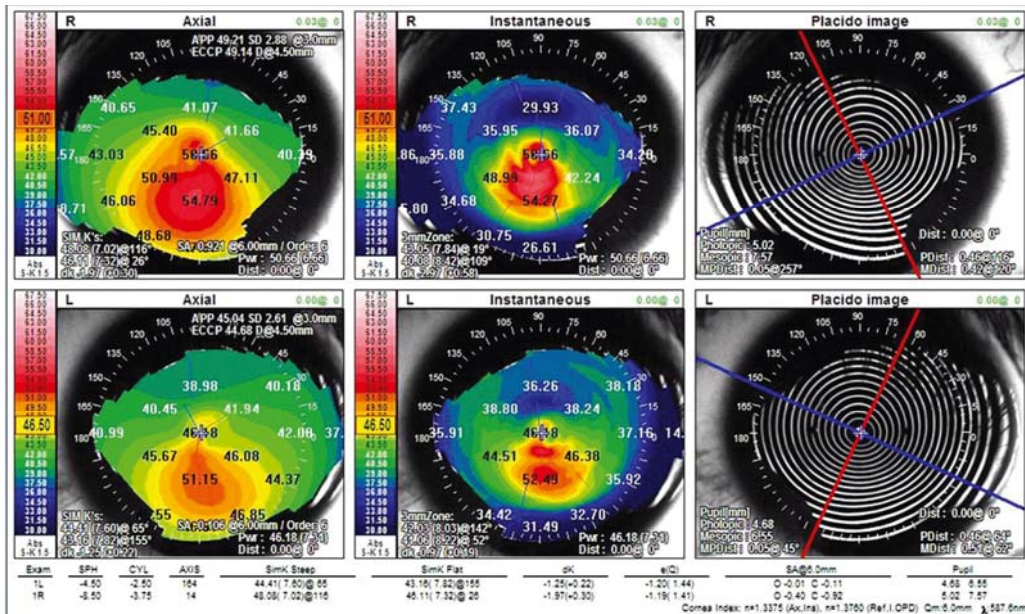
کراتوکونوس یک اختلال دژنراتیو است که با نازکی پاراسترال قرنیه و اکتازی مشخص می‌شود. این بیماری، شایع‌ترین دیستروپی قرنیه است که تقریباً در هر دو هزار نفر، یک نفر بدون هیچ‌گونه ترجیح نژادی یا جنسی به آن مبتلا می‌شود و به صورت دوطرفه و غیرقرینه، قرنیه را درگیر می‌کند. در این بیماری، قرنیه نازک شده و با ایجاد برجستگی به سمت جلو در قرنیه، قوز ایجاد می‌شود که بیش‌تر موارد در قسمت اینفروتیمپورال است. برجسته شدن به جلو باعث ایجاد فضای شیب‌دار (Steep) و اسکار شده که در سطح غشا دسمه، استریا ایجاد می‌کند. این تغییرات باعث آستیگماتیسم نامنظم، نزدیک‌بینی و کاهش دید اصلاح‌شده بیمار (BCVA) می‌شود. تصویر ۱، توپوگرافی قرنیه در بیمار با قوز قرنیه را نشان می‌دهد. در ابتدا KC با عینک به تنهایی قابل اصلاح است اما با پیشرفت بیماری، لنز تماسی سخت برای اصلاح اعوجاج اپتیکی موردنیاز می‌باشد. در این مرحله پیش‌رفته، حدود ده تا بیست درصد بیماران به پیوند قرنیه احتیاج دارند.

علل ایجادکننده کراتوکونوس مانند ژنتیک، بیوشیمی و عوامل فیزیکی به درستی شناخته شده نیستند. نظریه واحدی برای بیان تظاهرات بالینی وجود ندارد و احتمالاً KC تظاهر نهایی شرایط مختلف و متعدد است. معمولاً KC به تنهایی رخ می‌دهد اما گزارش‌هایی از ارتباط سیستمیک بدن و چشم مانند اختلالات

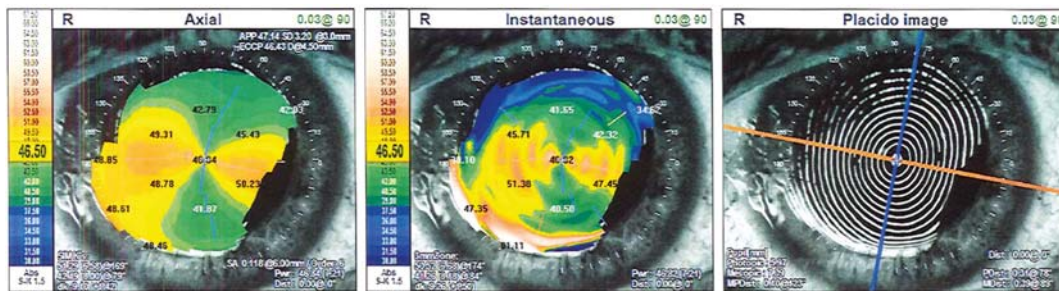
بافت همبند و بیماری ورنال دیده شده است.

آسیب به چشم مانند مالیدن چشم، استفاده از لنز تماسی و آلرژی چشمی می‌توانند در ایجاد بیماری دخیل باشند. افزایش فعالیت آنزیم‌های پروتئینی در قرنیه‌های دچار قوز قرنیه، باعث ضعف مکانیکی آن می‌شود. شواهدی وجود دارند که بیان می‌کنند دژنراسیون بافت و نازکی قرنیه به خاطر واسطه‌های (مدیاتورها) التهابی هستند. بحث در مورد بیماری‌زایی و پیشرفت کراتوکونوس بسیار گسترده است اما بیان بعضی نظریه‌های التهابی و پیشرفت در قوز قرنیه دارای اهمیت است.

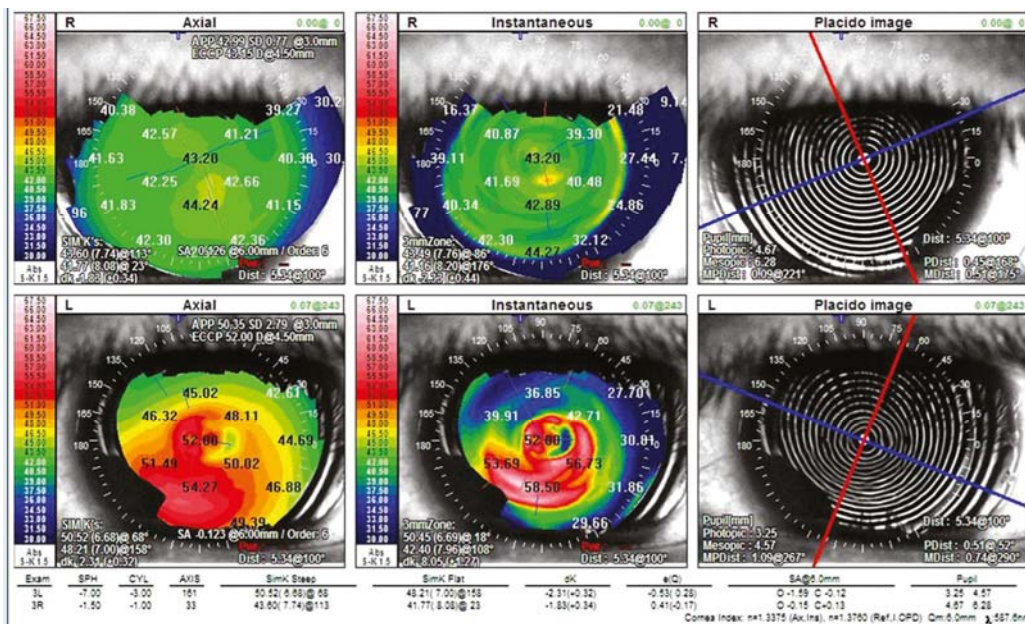
دژنراسیون مارژینال پلوسید (PMD) از قوز قرنیه، شیوع کم‌تری دارد و معمولاً قسمت محیطی تحتانی قرنیه را بیش‌تر از قسمت پاراسترال تحت تاثیر قرار می‌دهد (تصویر ۲). ویژگی PMD، نوار محیطی نازک قرنیه تقریباً از ساعت ۴ تا ساعت ۸ می‌باشد که نمای کلاسیک Crab-claw را در توپوگرافی ایجاد می‌کند. درمان PMD با پیوند قرنیه بسیار مشکل است زیرا گرافت بزرگ‌تر و اکسنتریک مورد نیاز می‌باشد که خطر آستیگماتیسم بعد از پیوند را افزایش می‌دهد. کراس لینکینگ برای PMD به همان روش KC انجام می‌شود. گرچه ناحیه Steep در PMD بسیار محیطی است، یک ناحیه ۸ تا ۹ میلی‌متری مرکزی برای درمان ضروری است. در راستای کراتوگلوبوس، به نظر می‌رسد بین PMD و KC هم‌پوشانی وجود داشته باشد.



تصویر ۱- تصویر توپوگرافی نشان دهنده Steep بودن قرنیه در قسمت تحتانی در چشم راست، بدتر از چشم چپ در بیمار با قوز قرنیه



تصویر ۲- تصویر توپوگرافی نشان دهنده آستیگماتیسم خلاف قاعده در پلوسید مارژینال دژنراسیون در چشم راست



تصویر ۳- تصویر توپوگرافی نشان دهنده آستیگماتیسم نامنظم و steep بودن قست تحتانی قرنیه در بیمار با کراتوکتازی در چشم چپ پس از لیزر

### ملاحظات برای ایجاد امنیت CXL

استفاده از UVA در CXL باعث ایجاد اثرات منفی احتمالی روی ساختار چشم می‌شود. در معرض UVA قرار گرفتن برای ساختمان‌هایی مانند اندوتلیوم، لنز و شبکیه که نسبت به بافت استروما عمقی‌تر قرار دارند، سایتوتوکسیک است. در حقیقت، مطالعات مختلفی آسیب آندوتلیوم و عنیبه ناشی از UVA در CXL را گزارش کرده‌اند. عوامل استاندارد در ضخامت، تابش اشعه، طول موج و زمان در معرض بودن باید برای بیش‌ترین امنیت و کارایی کافی انتخاب شوند.

توصیه اخیر در درمان بیماران با CXL این است که حداقل ضخامت قرنیه در نازک‌ترین نقطه پس از برداشتن اپی‌تلیوم، ۴۰۰ میکرون باشد. درمان در ضخامت کم‌تر از ۴۰۰ میکرون بی‌خطر نیست و روش‌های جایگزین برای این موارد باید در نظر گرفته شود. تابش اشعه استاندارد  $3 \text{ mw/cm}^2$  در سطح اندوتلیوم استرومای ۴۰۰ میکرونی آغشته به ریوفلاوین  $0.18 \text{ mw/cm}^2$  درصد اثر دارد که دو برابر کم‌تر از آستانه کشندگی سلولی (سایتوتوکسیک) برای سلول‌های اندوتلیال است. طول موج انتخاب شده ۳۶۵-۳۷۰ nm، خارج از محدوده ایجاد فوتوکراتیت (۳۱۵-۲۷۰ nm) و تشکیل آب‌مروارید (۳۶۰-۲۹۰ nm) است و زمان استاندارد درمان ۳۰ دقیقه است که دوز کلی  $5.4 \text{ J/cm}^2$  ایجاد می‌کند.

ماهیت جدید این فن‌آوری، باعث تعدیل در متغیرهای استاندارد مانند تابش اشعه، زمان در معرض بودن با UVA و غلظت ریوفلاوین جهت استفاده از این روش برای قرنیه‌های نازک‌تر و درمان سریع‌تر شده است. گوناگونی پروتکل‌های جدید باعث شک در بی‌خطری و تاثیر CXL می‌شود.

### موارد کاربرد

اندیکاسیون اولیه برای CXL، کراتوکونوس پیش‌رونده است اما باید پیش‌رونده بودن که اندیکاسیون درمان است تعریف شود. هدف CXL توقف پیشرفت بیماری است اما مفهوم پیش‌رفت، استاندارد نشده و برای هر مطالعه‌ای به طور قراردادی تعریف می‌شود. مطالعات قبلی، پیش‌رفت کراتوکونوس را با موارد گوناگونی تعریف کرده‌اند مثل پیش‌رفت بالینی که نیاز به پیوند دارد تا شاخص‌های متعدد توپوگرافی (مثل  $D + 1.0$  از  $K_{max}$  اولیه). بنابراین ناهماهنگی موجود در متون، موجب سردرگمی در مقایسه داده‌ها و تفسیر نتایج موفقیت‌آمیز می‌شود. در توانایی CXL برای استحکام بخشیدن به قرنیه اتفاق نظر وجود دارد و همین مساله، CXL را خط اول درمان معرفی می‌کند.

کراتکتازی پیش‌رونده پس از لیزر (PPLK) که با نازکی تدریجی قرنیه و Steep شدن آن به دنبال لیزیک یا PRK (فوتورفراکتیو کراتکتومی) مشخص می‌شود (تصویر ۳)، معمولاً در مدت دو سال بعد از جراحی رفراکتیو اتفاق می‌افتد و میزان آن، یک از هر ۲۵۰۰ مورد تا ۱ از هر ۵۰۰۰ مورد است. علت زمینه‌ای PPLK به خوبی شناخته شده نیست اما به نظر می‌رسد به خاطر ضعف استرومای قدیمی ناشی از ایجاد فلاپ، ضخامت ناکافی از استرومای باقی‌مانده پس از برداشتن بافت و یا عدم تشخیص اکتازی زمینه‌ای مانند KC Forme Fruste قبل از جراحی باشد.

عوامل خطر برای PPLK شامل قرنیه نازک، درمان مجدد با لیزر، توپوگرافی نامنظم قبل از جراحی و برداشت عمیق بافت حین جراحی می‌باشند.

### کراس لینکینگ قرنیه

در CXL، فعال‌سازی ریوفلاوین (ویتامین B2) با نور UVA برای افزایش تشکیل نوارهای کووالان بین رشته‌های کلاژن در استروما صورت می‌گیرد. این مراحل با فعال‌سازی ریوفلاوین حساس به نور، به حال برانگیخته آغاز می‌شود. پس از آن ریوفلاوین تحریک شده و با فعال کردن اکسیژن، رادیکال ایجاد می‌کند. این نمونه‌های فعال شده، نوارهای کووالان کراس لینکینگ بین مولکول‌های پروتیین در استروما مثل کلاژن و پروتئوگلیکان ایجاد می‌کنند.

شواهد مطالعات قبلی، از ایجاد این کراس لینکینگ‌ها پس از CXL حمایت می‌کنند. در یک مطالعه Spoerl و Seiler قرنیه خوک و خرگوش را پس از چسباندن در مواد حساس به نور، تحت تاثیر نور قرار دادند و دریافتند که قرنیه‌ها برای تجزیه با واسطه آنزیم مقاوم‌تر و سخت‌تر شده‌اند. مطالعات *in vivo* توسط Wollensak، افزایش مقاومت ۳۲۰ درصدی در قدرت بیومکانیکی قرنیه را نشان دادند. مطالعات دیگری بیان کردند که محکم شدن قرنیه به عمق بستگی دارد و بیش‌تر در ۲۰۰ میکرونی قدام استروما است. با توجه به این که قرنیه کراس لینک شده به تجزیه آنزیمی بیش‌تر مقاوم است، تصور می‌شود که تغییرات در ساختمان فیبرهای کلاژن مانع رسیدن آنزیم (به طور مثال کلاژناز) به جایگاه‌های مخصوص تقسیم می‌شود. این مطلب در درک بیماری‌زایی KC کمک‌کننده است، همان طور که تعدادی مطالعه نشانگر اختلال در تعادل بین آنزیم‌های پروتئولیتیک و مهارکننده‌های اندوزن آن‌ها در قرنیه دچار KC می‌باشد، در کراتوکونوس، فعالیت پروتئولیتیک بیش‌تر و جز پروتیینی کم‌تر در مقایسه با قرنیه طبیعی وجود دارد.

### روش استاندارد جراحی

پروتکلی که بیش‌تر مورد پذیرش قرار گرفته است براساس پروتکل اولیه Dresden، رویکرد برداشت اپی‌تلیوم است که توسط Wollensak و همکاران در سال ۲۰۰۳ توضیح داده شده بود. این رویکرد شامل ریوفلاوین ۰/۱ درصد همراه با تابش UVA ( $370\text{ nm}; 3\text{ mw/cm}^2$ ) می‌باشد که به قرنیه  $5/4\text{ J/cm}^2$  انرژی وارد می‌کند. مراحل پروتکل Dresden به شرح زیر است:

- ۱- بیمار تحت شرایط استریل با پارچه پوشانده می‌شود و قرنیه به صورت موضعی یا ۳-۲ قطره از پروپاراکائین ۰/۵ درصد یا تتراکائین ۰/۵ درصد بی‌حس می‌شود.
- ۲- نواحی اربیتال با بتادین ۱۰ درصد تمیز می‌شوند و اسپکولوم گذاشته می‌شود (تصویر ۴).
- ۳- اپی‌تلیوم قرنیه در ۷-۹ mm مرکزی برداشته می‌شود (تصویر ۵).
- ۴- ضخامت قرنیه با پاکی‌متر اولتراسوند برای اطمینان از ضخامت ۴۰۰ میکرونی اندازه گرفته می‌شود (تصویر ۶).
- ۵- ریوفلاوین ایزو-اسمولار ۰/۱ درصد در محلول دکستران ۲۰ درصد هر ۲ تا ۳ دقیقه برای ۳۰ دقیقه روی سطح قرنیه چکانده می‌شود (تصویر ۷).
- ۶- بیمار پشت اسلیت‌لمپ با نور آبی برای اطمینان از نفوذ کامل ریوفلاوین داخل قرنیه معاینه می‌شود (بررسی ریوفلاوین در اتاق قدامی با وجود رنگ‌های زرد انجام می‌گیرد).
- ۷- پاکی‌متری قرنیه قبل از تابش UVA دوباره اندازه‌گیری می‌شود.
- ۸- اگر برای ادامه مراحل خطری وجود نداشته باشد، یک حلقه اسفنژی اطراف لیمبوس قرنیه با حفظ سلول‌های بنیادی لیمبال قرار می‌گیرد (تصویر ۸ و ۹).
- ۹- نور UVA به طور مستقیم روی ناحیه‌ای که فاقد اپی‌تلیوم است، برای فعال کردن استرومای سرشار از ریوفلاوین متمرکز می‌شود.
- ۱۰- نور برای ۳۰ دقیقه با ادامه ریختن ریوفلاوین هر سه دقیقه (تصویر ۸b) تابانده می‌شود.
- ۱۱- به طور جایگزین، محلول سالین متعادل‌شده (BSS) و قطره بی‌حسی روی سطح قرنیه برای جلوگیری از خشک شدن و ادامه بی‌حسی ریخته می‌شود.
- ۱۲- پاکی‌متری قرنیه در دقایق ۱۰، ۲۰ و ۳۰ پس از ریختن قطره ریوفلاوین برای اطمینان از این که ضخامت استروما بیش‌تر از ۴۰۰ میکرون باقی‌مانده است، انجام می‌شود. اگر

با وجود این، CXL برای تمام بیماران مبتلا به کراتوکونوس مناسب نیست. به طور معمول KC در حوالی بلوغ ظاهر می‌شود و با سرعت متفاوتی تا سن ۴۰-۳۰ سالگی پیش‌رفت می‌کند و اغلب پس از آن ثابت می‌شود. گرچه علل ایجادکننده KC ناشناخته است، قسمتی از این ثابت شدن با گذر سن این‌گونه توجیه می‌شود که تمایل ذاتی برای استحکام قرنیه با افزایش سن وجود دارد بنابراین موارد تازه تشخیص داده شده یا به سرعت پیش‌رونده در بیماران جوان از CXL بسیار سود می‌برند. برعکس، درمان در بیمار ۴۰ ساله که شواهدی از پیش‌رفت بیماری ندارد ضروری به نظر نمی‌رسد. در حال حاضر سن موردنظر برای درمان و ویژگی‌های پیش‌رفت تحت مطالعه بوده و هنوز قطعی نشده است.

### موارد عدم کاربرد

CXL در برخی شرایط نباید انجام شود اما چون معیارهای تعیین شده ندارد درمان براساس تصمیم جراح و انتظارات بیمار صورت می‌گیرد. بیمارانی که KC در آن‌ها خیلی پیش‌رفت کرده باشد، موارد مناسبی برای این عمل نیستند. معمولاً این بیماران دارای قرنیه نازک و انحنا Steep زیادی می‌شوند. بیماران با کراتومتري قبل از عمل بیش‌تر از ۵۸/۰۰ دیوپتر، خطر بیش‌تری برای شکست درمان و ایجاد کدورت پس از عمل دارند. هم‌چنین بیماران با سن بیش از ۳۵ سال و دید اصلاح‌شده بهتر از ۲۰/۲۵ قبل از عمل، در خطر بالاتری برای از دست رفتن دید ناشی از اسکار استروما هستند. در نهایت، چشم‌ها با ضخامت قرنیه کم‌تر از ۴۰۰ میکرون قبل از عمل به خاطر آسیب به ساختارهای عمقی‌تر نباید تحت CXL قرار گیرند. بنابراین بیماران با سن کم‌تر از ۳۵، ضخامت قرنیه بیش‌تر از ۴۰۰ میکرون در نازک‌ترین نقطه بعد از برداشتن اپی‌تلیوم و کراتومتري کم‌تر از ۵۸/۰۰ دیوپتر با این روش تحت درمان می‌توانند قرار گیرند.

عواملی که می‌توانند باعث ایجاد مشکلات پس از عمل مثل ترمیم با تاخیر یا عفونت شوند باید به طور جدی قبل از درمان مدنظر قرار گیرند. خشکی شدید چشم، بیماری التهابی بهاره ملتحمه (ورنال)/آتوپی و عفونت هم‌زمان مثل کراتیت هرپسی باید به طور مناسب قبل از انجام CXL درمان شوند. بارداری اثرات CXL را محدود می‌کند و ممکن است باعث تشدید اکتازی قرنیه شود. گرچه شواهد محدود است اما توصیه می‌شود CXL طی دوران بارداری یا بلافاصله پس از آن انجام نشود. در نهایت اسکار مرکزی شدید همراه با کاهش دید پس از CXL بهبود نمی‌یابد، بنابراین درمان‌های جایگزین مثل پیوند قرنیه مدنظر قرار می‌گیرد.

ترمیم اپی تلیوم قرنیه، روی سطح چشم قرار داده می شود که معمولاً ۷-۴ روز طول می کشد.

۱۴- بیمار با یک دوره آنتی بیوتیک و استروئید موضعی مرخص می شود، پی گیری منظم تا ترمیم کامل اپی تلیوم صورت می گیرد و سپس لنز تماسی برداشته می شود.

پاکی متر زیر ۴۰۰ میکرون را نشان دهد، قطره ریپوفلاوین هیپوتونیک به جای قطره معمول ایزوتونیک استفاده می شود. ۱۳- پس از تکمیل درمان با UVA، یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف مثل موکسی فلوکساسین ریخته شود و لنز تماسی بانداژ روی سطح قرنیه قرار می گیرد (تصویر ۹). این لنز تا زمان تکمیل



تصویر ۷- چکاندن ریپوفلاوین ۰/۱ درصد در دکستران ۲۰ درصد سطح قرنیه هر ۳-۲ دقیقه تا ۳۰ دقیقه تابش UVA



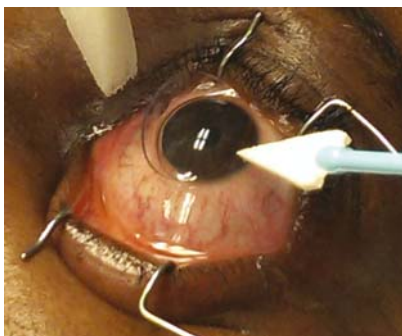
تصویر ۶- اندازه گیری ضخامت قرنیه برای مطمئن شدن از ضخامت ۴۰۰ میکرونی قبل از تابش UVA



تصویر ۵- برداشت اپی تلیوم قرنیه با استفاده از تیغه Beaver و خشک کردن سطح قرنیه با اسفنج



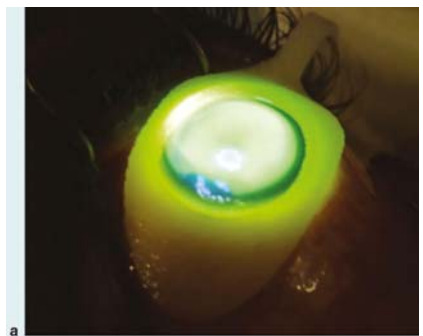
تصویر ۴- پس از زدن بتادین به نواحی پیریاریبت و قراردادن اسپکولوم پلکی، ناحیه اپتیکی قرنیه ۸ میلی متر برای ۱۰ ثانیه با الکل پر می شود.



تصویر ۹- بعد از درمان با UVA لنز تماسی بانداژ روی سطح قرنیه قرار می گیرد.



تصویر ۸- تابش UVA به قرنیه مملو از ریپوفلاوین (a) سلول های بنیادی لیمبال با حلقه Kerocel



تابش برای ۳۰ دقیقه همراه با ریختن ریپوفلاوین ادامه می یابد. (b) تابش محافظت می شدند. chayet drainage

استروئید موضعی برای کاهش اسکار و ترمیم بیش تر مورد استفاده قرار می گیرد (دگزامتازون ۴ بار در روز برای ۴-۲ هفته و کاهش تدریجی به دو بار در روز برای ۴-۲ هفته، براساس وجود یا عدم وجود هرگونه کدورت استفاده می کند، البته در متون علمی موارد گوناگونی در این مورد ذکر شده است). بیماران در روزهای ۱ و ۷-۴، برای برداشتن لنز تماسی بانداژ، ماه ۱ برای بررسی کدورت و پس از آن در ماه های ۳، ۶ و یک سال بعد پی گیری می شوند، پس از آن بیماران هر ۶-۱۲ ماه برای بررسی پیشرفت بیماری از طریق انجام رفکشن های سریال و توپوگرافی از طریق بینایی سنجی یا چشم پزشکی خود پی گیری می شوند.

### مدیریت پس از جراحی بعد از کراس لینکینگ استاندارد

مراقبت بعد از کراس لینکینگ شبیه مراقبت پس از PRK است. در مرحله ابتدایی ترمیم بیمار ممکن است درد، اشک ریزش، احساس جسم خارجی و نورگریزی داشته باشد که ناشی از خراش قرنیه است. لنز تماسی بانداژ، برای حمایت از ساخته شدن اپی تلیوم و کاهش درد استفاده می شود. آنتی بیوتیک موضعی و لوبریکانت های بدون ماده نگه دارنده تا ساخته شدن مجدد اپی تلیوم به کار می روند و درد با اپیویدهای خوراکی و ضددردها کاهش می یابد. به طور معمول اپی تلیوم در مدت ۷-۴ روز ترمیم می شود. در این زمان لنز تماسی بانداژ برداشته می شود و رژیم درمانی با

## پیچیدگی‌های جراحی

CXL نیز مانند هر جراحی دیگری دارای خطرات مخصوص به خود می‌باشد. طی عمل، تابش نامناسب UVA ناشی از انرژی زیاد، طول موج نادرست یا مقدار ناکافی ریپوفلاوین در استروما می‌تواند به آسیب احتمالی قرنیه، عنبیه، لنز و شبکه منجر شود. قرنیه با ضخامت کم‌تر از ۴۰۰ میکرون بعد از برداشتن اپی‌تلیوم شانس زیادی برای از دست دادن سلول‌های اندوتلیال و کاهش شدید بینایی به طور همیشگی دارد. دهیدراتاسیون زیاد قرنیه به دنبال دبریدمان، نازکی قرنیه را افزایش می‌دهد، بنابراین باید به ضخامت قرنیه و دهیدراتاسیون آن طی درمان توجه داشت. اینفیلتراسیون استریل نیز گزارش شده است. در موارد نادری، پاسخ التهابی شدید در مدت ۲۴ ساعت از درمان با UVA با ایجاد التهاب عنبیه (آیرایتیس)، رسوبات قرنیه (KP) و ادم قرنیه روی داده است. UVA باعث اپوپتوز در کراتوسیت‌ها می‌شود که ممکن است به یک پاسخ التهابی اولیه منجر شود. اما آسیب کراتوسیت از اهمیت کمی برخوردار است زیرا ۶ ماه پس از درمان، تعداد آن‌ها به میزان طبیعی می‌رسد.

پس از عمل، خطر کدورت، اسکار، تاخیر ترمیم زخم، ذوب شدن قرنیه و کراتیت عفونی وجود دارد، به ویژه زمانی که اپی‌تلیوم برداشته می‌شود. گرچه اسکار دائمی نادر است، کدورت استروما پس از CXL به طور مکرر گزارش شده و به طور معمول به استروئید موضعی به خوبی پاسخ می‌دهد و در مدت ۶ ماه تا یک سال از بین می‌رود. کاهش گذرا در حس قرنیه و عصب‌دهی آن تا ۶ ماه پس از جراحی دیده شده است. اگرچه این موضوع روی ثبات لایه اشکی یا ترشح پایه اشک کم‌ترین تاثیر را دارد. معاینات نزدیک به هم در مرحله ترمیم اپی‌تلیوم برای بررسی عفونت و تاخیر ترمیم زخم، با اهمیت است. مورد آخر به آسیب سلول بنیادی لیমبال یا مهاجرت ضعیف سلول اپی‌تلیال روی قرنیه قوزدار Steep مرتبط است. با وجود این، مشکلات مزمن مانند نقص تاخیری سلول بنیادی لیمبال یا ارتباط آن با بدخیمی سطح چشم در متون نشان داده شده است. بسیاری از مطالعات اولیه که اثرات مضر را گزارش کرده‌اند، معیارهای روشنی راجع به ورود و خروج از مطالعه نداشته‌اند بنابراین بیماران پرخطری را درمان کرده‌اند که امروزه با این روش درمان نمی‌شوند. بروز مشکلات ناشی از CXL در تعداد بسیار کمی از چشم‌ها رخ می‌دهد و بیماران باید به طور مناسب راهنمایی شوند.

## نتایج مطالعات بالینی اصلی

نتایج این آزمایشات در جدول ۱ نمایش داده شده است. تقریباً

در تمام مطالعات بالینی توقف پیش‌رفت کراتوکونوس صورت گرفته و اغلب با مقداری رگرسیون در میزان Steep بودن قرنیه همراه بوده است (Kmax). به طور متوسط، کاهش تقریبی ۲/۰۰ دیوپتر در Kmax گزارش شده است که باعث بهبود دید می‌شود. گرچه مطالعات، ثبوت آن را تا ۵ سال نشان داده‌اند، مدت دقیق اثر CXL روی قرنیه مشخص نیست و باید مدت زمان بیش‌تری سپری گردد.

در بررسی اطلاعات موجود در مطالعات باید بدانیم که تناقضات آشکاری در متون وجود دارد چرا که هر مطالعه به صورت مستقل هدایت می‌شود و Kmax و دیگر متغیرها با روش‌های مختلفی، اندازه‌گیری می‌شوند. مطالعه بیماری به خودی خود با تغییرپذیری از بیماری به بیمار دیگر یا حتی بین دو چشم یک بیمار مخدوش می‌شود. عواملی مانند تعریف میزان پیش‌رفت، زمان ایجاد، دوره طبیعی بیماری، اجزا ژنتیک و محیط فیزیکی بین بیماران با تشخیص واحد، متفاوت است. در مورد این بیماری که اطلاعات به سرعت در حال تکامل هستند، چشم‌پزشک باید تغییرپذیری و عوامل مخدوش کننده را بشناسد و همین امر بررسی این بیماری مزمن و پیش‌رونده را با مطالعات کوچک و کوتاه‌مدت دچار مشکل می‌سازد.

## تفاوت‌های روش جراحی

### کراس‌لینکینگ با حضور اپی‌تلیوم سالم و یا بدون وجود آن

امروزه بحث بین کراس‌لینکینگ اپی‌تلیال با حضور اپی‌تلیوم سالم (epi-on) در برابر استاندارد بدون وجود آن (epi-off) موضوع قابل بحثی است. در کراس‌لینکینگ با حضور اپی‌تلیوم سالم یا ترانس اپی‌تلیال کراس‌لینکینگ، اپی‌تلیوم سالم است و ریپوفلاوین به استروما نفوذ می‌کند. ریپوفلاوین، یک مولکول بزرگ است که نسبت به اپی‌تلیوم سالم غیرقابل نفوذ است. بنابراین برداشت آن در کراس‌لینکینگ استاندارد لازم است اما سالم گذاشتن اپی‌تلیوم باعث خطر کم‌تر عفونت، کاهش کدورت، کاهش درد و ترمیم سریع‌تر می‌شود. رویکردهای مختلفی به طور بالینی و آزمایشگاهی برای افزایش نفوذپذیری اپی‌تلیوم صورت گرفته است. آماده‌سازی ریپوفلاوین با ترومتامول (Trometamol)، بنزال کونیوم کلراید (BAC) و یا EDTA می‌تواند اتصالات محکم اپی‌تلیال را شل کند. تخریب مکانیکی برای ایجاد Pockmark یا نمای شبکه مانند در اپی‌تلیوم برای انتشار راحت‌تر صورت می‌گیرد. متاسفانه در مورد epi-on زمان درمان برای اطمینان از نفوذ کافی ریپوفلاوین به استروما، افزایش می‌یابد. داروهای مورد استفاده برای اپی‌تلیوم مضر هستند که می‌توانند برای بیمار ناراحتی ایجاد کنند.

موثر است. گزارش‌های دیگری نیز نتایج مشابهی اعلام کردند. گزارش‌های خیلی کمی اثر کراس لینکینگ با حضور اپی تلیوم سالم را مشابه کراس لینکینگ بدون وجود آن اعلام کردند. اثرات این مطالعات کراس لینکینگ epi-on، در جدول ۲ نمایش داده شده است.

بحث‌های زیادی درباره تاثیر کراس لینکینگ با حضور اپی تلیوم سالم (epi-on) در مقایسه با روش استاندارد طلايي بدون حضور آن (epi-off) وجود دارد. حمایت از epi-on چالش برانگيز (کنتراورسی) است. Wollensak در یک آزمایشگاه، epi-on را مورد بررسی قرار داد و دریافت که این روش، ۲۰ درصد روش epi-off

جدول ۱- نتایج مطالعات بالینی اصلی برای CXL استاندارد

نویسنده	حداکثر زمان پی‌گیری	تعداد چشم‌ها پایان / شروع	درصد بهبودی	بهبودی
Wollensak و همکاران (۲۰۱۳)	۴ سال	۲۳/۲	۹۵/۵ (۷۰)	Kmax: ۲/۰۱ D, BCVA: ۱/۲۶ خط, SE: -۱/۱۴ D
Caporossi و همکاران (۲۰۰۶)	۳ ماه	۱۰/۱۰	-	Kmax: ۱/۹ D, BCVA: ۱/۶۶ خط, UCVA: ۳/۶
Raiskup-Wolf و همکاران (۲۰۰۹)	۶ سال	۲۴/۱۵	۸۱ (۵۷)	Kmax: ۲/۴۴ D, BCVA: -۰/۱۸ LogMAR
Jankov و همکاران (۲۰۰۸)	۶ ماه	۲۵/۲۵	۱۰۰ (۵۲)	Kmax: ۲/۱۴ D, UCVA: -۰/۱۱ LogMAR
Wittig-Silva و همکاران (۲۰۰۸)	۱۲ ماه	۳۳/۹	(>۵۰)	Kmax: ۱/۴۵ D, BCVA: -۰/۱۲ LogMAR
Vinciguerra و همکاران (۲۰۰۹)	۲ سال	۲۸/۲۸	-	Kmax: ۱/۳۵ D, BCVA: -۰/۱۵ LogMAR, UCVA: -۰/۲۴ LogMAR
Agrawal (۲۰۰۹)	۱ سال	۳۷/۳۷	۹۲ (۵۴)	Kmax: ۲/۴ YD, BCVA: ۱ خط > بهبودی
Coskunseven و همکاران (۲۰۰۹)	۱ سال	۱۹/۱۹	-	Kmax: ۱/۵۷ D, BCVA: -۰/۱۰ LogMAR, UCVA: -۰/۰۶ LogMAR
Koller و همکاران (۲۰۰۹)	۱ سال	۱۹۲/۱۵۵	۹۸ (۳۷/۷)	Kmax: ۰/۸۹ D, BCVA: -۰/۵۵ LogMAR
Derakhshan (۲۰۱۱)	۶ ماه	۳۱/۳۱	۹۰/۳ (۷۷)	Kmax: ۰/۶۵ D, BCVA: ۱۷ خط, UCVA: ۲ خط
Hersh و همکاران (۲۰۱۱)	۱ سال	۴۹/۴۹	۸۹/۸ (۵۱)	Kmax: ۲/۰۰ D, BCVA: -۰/۱۴ LogMAR, UCVA: -۰/۰۵ LogMAR
Viswanathan و همکاران (۲۰۱۳)	۴ سال	۵۱/۹	-	Kmax: ۰/۹۶ D, BCVA: -۰/۰۵ LogMAR
Goldich و همکاران (۲۰۱۲)	۲ سال	۱۴/۱۴	۹۲/۸	Kmax: ۲/۴۰ D, BCVA: -۰/۰۷ LogMAR
Vinciguerra و همکاران (۲۰۱۲)	۲ سال	۴۰/۴۰	-	Kmax: ۱/۲۷ D, BCVA: -۰/۱۹ LogMAR, UCVA: -۰/۲۱ logMAR, SE: -۱/۵۷ D
Vinciguerra و همکاران (۲۰۱۳)	۴ سال	۴۰/۹	-	BCVA: -۰/۱۱ LogMAR (زیر ۱۸ سال در ۱۲ ماه) LogMAR -۰/۳۱ (۲۹-۱۸ سال در ۳۶ ماه) LogMAR -۰/۳۳ (۳۹-۳۰ سال در ۳۹ ماه) LogMAR -۰/۲۵ (بیشتر از ۴۰ سال در ۳۶ ماه) LogMAR

BCVA: بهترین دید اصلاح شده، UCVA: دید اصلاح نشده و SE: اسفريکال اکوئي والانت

جدول ۲- نتایج مطالعات بالینی برای کراس لینکینگ با حضور اپی تلیوم سالم

نویسنده	طول پی‌گیری	تعداد چشم‌ها پایان / شروع	بهبودی
Filippello و همکاران (۲۰۱۲)	۱۸ ماه	۲۰/۲۰	Kmax: ۲/۹۷ D
Koppen و همکاران (۲۰۱۲)	تا ۱۸ ماه	۵۳/۱۸	UCVA: -۰/۶۶ LogMAR, BCVA: -۰/۱۱ LogMAR اسفري سيلندر، Kmax و قدرت انكساری از ابتدا، بدون بهبودی مشخص در ۱۸ ماه ثابت ماند.
Lessicotti و همکاران (۲۰۱۲)	۱۲ ماه	۶۳/۵۱	BCVA: -۰/۰۳۶ LogMAR SE: ۰/۳۵ D (به طور کلی مطلوب اما تاثیر محدود)

اولین بار در سال ۲۰۱۱، سیستم CXL تسریع شده را نشان داد. این وسیله تا  $30 \text{ mw/cm}^2$  قدرت ظرف ۳ دقیقه ایجاد می‌کند که معادل  $5/4 \text{ J/cm}^2$  انرژی می‌باشد افزایش قدرت UVA می‌تواند خطر تخریب سلولی (سایتوتوکسیک) را افزایش دهد، بنابراین تحقیقات بیش‌تری برای تایید بی‌خطر بودن این روش جدید مورد نیاز است.

#### ترکیب کراس‌لینکینگ با دیگر روش‌ها

گرچه در بیش‌تر موارد، CXL روند نازک‌شدگی (اکتازی) را متوقف نموده و باعث بهبود خفیف تا متوسط دید می‌شود، این درمان به تنهایی بهبود چشم‌گیری در دید ایجاد نمی‌کند بنابراین ترکیب CXL با دیگر روش‌های رفرکتیو با هدف ثابت کردن شرایط قرنیه و هم‌چنین بهبود بینایی صورت می‌گیرد (جدول ۳).

#### ترکیب CXL با رینگ داخل استروما

حلقه‌های داخل استروما (ICRS)، درمان موثر برای بیماران مبتلا به قوزقرنیه است که قادر به تحمل لنز تماسی نیستند. Intacs نمونه‌های بارزی از ICRS به صورت قطعات نیمه‌هلالی از جنس پلی‌متیل متاکریلات (PMMA) می‌باشند که داخل یک کانال عمقی در استروما قرار می‌گیرند. این قطعات، مرکز قرنیه را مسطح می‌کنند و وقتی در جای مناسب قرار گیرند، قوز غیرمرکزی را به موقعیت مرکزی جابه‌جا می‌کند، اعوجاج اپتیکی مثل کوما را کاهش داده و باعث بهبود دید یا امکان قرارگیری لنز تماسی بر روی قرنیه می‌شوند.

تصویر ۱۰، Intacs را نشان می‌دهد که به طور صحیح در استروما قرار گرفته است. مطالعات، بهبود دید بیش از دو خط در BCVA را نشان دادند. گرچه سازوکار دقیق آن ناشناخته است، تصور می‌شود بازسازی قرنیه باعث توزیع مجدد و کاهش زنجیره‌های بیومکانیکی در قسمت قوزقرنیه شده و پیش‌رفت بیماری آهسته گردد. مطالعاتی مثل مطالعه Joseph Colin ثبات چشم‌گیری در نتایج بینایی و توقف پیش‌رفت قوزقرنیه برای چندین سال را نشان دادند. با استقرار CXL، محققان در جستجوی راهی برای ترکیب دو درمان جهت افزایش اثر آن‌ها بودند. نتایج اولیه، نشان‌دهنده بی‌خطری و تاثیر ترکیب CXL با قراردادن Intacs می‌باشد.

در یک مطالعه بزرگ چندمرکزی، تصادفی نشده و آینده‌نگر در آمریکا، گروه کراس‌لینکینگ با حضور اپی‌تلیوم سالم، نتایج مشابه یا برتر نسبت به کراس‌لینکینگ بدون وجود آن داشت و دارای درد کم‌تر و زمان بهبودی کوتاه‌تری بود. این گروه، بیماران با سن ۹ سال را درمان کردند. این روش درمانی در بیماران با سن بیش‌تر از ۳۵ سال نیز سودمند بوده است. گروه درمان با نور UV و فرمولاسیون ریوفلاوین اختصاصی شده بودند. بسیاری از این اطلاعات هنوز منتشر نشده است.

تاکنون تمام مطالعات طولانی‌مدت منتشر شده، در مورد epi-off می‌باشند. مطالعات بالینی بیش‌تر با زمان پی‌گیری طولانی‌تر و تصادفی شده برای اثبات کارایی کراس‌لینکینگ epi-on در مقایسه با استاندارد epi-off مورد نیاز است.

#### روشی برای قرنیه نازک

بسیاری از بیماران با قوزقرنیه پیش‌رفته، ضخامت قرنیه پایین‌تر از آستانه درمان دارند (کم‌تر از ۴۰۰ میکرون بعد از دیریدمان اپی‌تلیوم). ریوفلاوین هیپواسمولار برای ایجاد تورم در استرومای قرنیه و افزایش ضخامت بیش‌تر از ۴۰۰ میکرون به کار می‌رود تا بتوان قرنیه‌های نازک را نیز درمان کرد. به نظر می‌رسد که اثر آن گذرا است. بنابراین جراح باید به دقت در طول درمان CXL، ضخامت قرنیه را پایش و بررسی نماید. شواهد مستندی وجود دارد که CXL پیش‌رفت قوزقرنیه را ثابت نموده و اثرات مضر و یا تخریب اندوتلیوم در پی‌گیری یک ساله نداشته است. مانند سایر روش‌ها، تحقیقات بیش‌تری مورد نیاز است تا تاثیر درمان با ریوفلاوین هیپواسمولار در طولانی‌مدت مشخص شود.

#### روش زمان کوتاه‌تر برای درمان

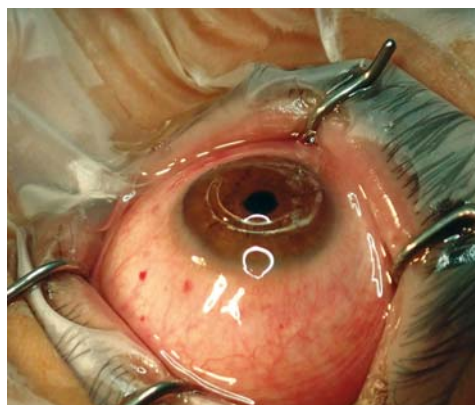
تغییراتی که به تازگی به وجود آمده، باعث کاهش زمان انجام CXL شده است. پروتکل استاندارد اخیر، تقریباً یک ساعت طول می‌کشد که می‌تواند برای بیمار ناخوشایند باشد، علاوه بر این، زمان طولانی، قرنیه را در معرض خشک شدن قرار می‌دهد که می‌تواند ضخامت آن را حین جراحی کاهش و خطر عفونت را افزایش دهد. با کاهش زمان تابش UVA، کل انرژی منتقل شده به قرنیه با افزایش قدرت ثابت می‌ماند. Avedro (Massachusetts, Waltham) یک شرکت خصوصی تجهیزات پزشکی است که برای



جدول ۳- نتایج مطالعات بالینی ترکیب CXL با دیگر روش‌ها

نویسنده	متوسط پی‌گیری	تعداد چشم‌ها	بهبودی
CXL هم‌زمان با بهبودی Kanellopoulos (۲۰۰۹) (گروه هم‌زمان)	۳۶ ماه	۱۹۸	Kmax: ۳/۵۰ D, BCVA: -۰/۲۸ logMAR, UCVA: -۰/۶۶ LogMAR, SE: ۳/۲۰ D
Kymionis و همکاران (۲۰۰۹)	۱۰/۶ ماه	۱۷	Kmax: ۳/۰۷ D, BCVA: -۰/۱۰ LogMAR, UCVA: -۰/۸۳ LogMAR, SE: ۱/۷۴ D
Stojanovic و همکاران (۲۰۱۰)	۱۲ ماه	۱۲	Astigmatism: ۲/۷ D, BCVA: ۲۰/۳۵ تا ۲۰/۵۷, UCVA: تا ۲۰/۱۰۰۰ تا ۲۰/۱۰۰
Kanellopoulos و همکاران (۲۰۱۱) CXL هم‌زمان با INTACS (رینگ داخل قرنیه) Kılıç و همکاران (۲۰۱۲)	۲۴ ماه	۳۲	UCVA & BCVA: -۲/۲۵ LogMAR, متوسط عیب انکساری
Legare و همکاران (۲۰۱۳) (گروه CXL+ICRS)	۹/۸ ماه	۲۷	Kmax: ۴/۴۷ D, UCVA: -۰/۲۶ LogMAR, BCVA: -۰/۲۴ LogMAR, Mean Sph Refraction: ۲/۶۲ D, Mean Cyl: ۱/۶۲ D BCVA: -۰/۲۰ LogMAR, UCVA: -۰/۷۹ LogMAR, متوسط اسفر: ۱/۵۹ D متوسط آستیگماتیسم: ۳/۵۵ D
Yeung و همکاران (۲۰۱۳)	۱۲ ماه	۳۸/۴۷ (منفرد-زوج ICRS)	منفرد ICRS UCVA: خط ۳/۴ متوسط آستیگماتیسم: ۱/۶۵ D زوج ICRS UCVA: خط ۲/۷ متوسط آستیگماتیسم: ۰/۹۵ D
CXL هم‌زمان با PTK Kymionis و همکاران (۲۰۱۲)	۱۲ ماه	۱۹	UCVA: -۰/۳۶ LogMAR, BCVA: -۰/۱۲ LogMAR متوسط آستیگماتیسم: ۱/۵۳ D
Kapasi و همکاران (۲۰۱۲)	۱۲ ماه	۱۷	متوسط اسفر: ۱/۶۸ D متوسط آستیگماتیسم: ۰/۵۳ D خط: تعداد خط بهبودی ۰/۳۳

قرنیه سالم با ضخامت مناسب، جراحی عیوب انکساری با لیزر می‌تواند یک گزینه برای انتخاب باشد، اما از قدیم چنین درمانی برای KC ممنوع بوده است، زیرا باعث تشدید آشکار ضعف قرنیه می‌شود. به تازگی اثرات موفقیت‌آمیز CXL، چشم‌پزشکان را مجاز کرده که جراحی رفرکتیو محدود شده را برای قرنیه‌های نازک‌شده (اکتاتیک) در نظر بگیرند. این نظریه برای نخستین بار توسط Kanello-Poilous مطرح شد که به طور هم‌زمان CXL با PRK تحت راهنمایی توپوگرافی صورت گیرد و در حال حاضر پروتکل Athens نامیده می‌شود. این درمان تمام عیب انکساری را از بین نمی‌برد اما برداشت کم‌ترین مقدار سطح قرنیه با لیزر باعث دوباره‌سازی سطح قرنیه شده و قرنیه نامنظم را با برداشت کم‌تر از ۵۰۰ میکرون، طبیعی می‌کند. هدف بهبود BCVA با مسطح کردن قرنیه و منظم کردن سطح آن است در حالی که نازک‌شدگی قرنیه (اکتازی)، با



تصویر ۱۰- بیمار با رینگ داخل استرومای قرنیه که در کانالی که با فمتوسکند ایجاد شده، قرار گرفته قبل از انجام CXL در همان روز

**CXL در ترکیب با PRK**

بیماران با KC اغلب از آستیگماتیسم نامنظم رنج می‌برند. در

می‌کنند گرچه این روش درمانی خوشحال‌کننده است، مطالعات بالینی تصادفی مورد نیاز است تا معیارهای مناسب را تعریف کند. تا آن زمان CXL برای کراتیت عفونی باید با احتیاط استفاده شود.

### دستورالعمل‌هایی برای آینده

کراس‌لینکینگ کلاژن قرنیه هنوز نیازمند تحقیق است. یک نظریه جدید، استفاده از دیگر موارد به جای ترکیب ریپوفلاوین-UVA است که خطر ناشی از تماس با این ترکیب قرار گرفتن را کم کند. آلفاتیک بتا نیتروالکل (Aliphatic beta nitro-Alcohol) بدون UVA در کراس‌لینکینگ قرنیه خوک موثر است اما مطالعات *in vivo* باید بی‌خطری و تاثیر آن را نشان دهند. تمایل وجود دارد که CXL در شرایط غیراکتازی مثل ادم قرنیه در کراتوپاتی بولوس و دیستروفی اندوتلیال فوکس به کار رود. این فرضیه مطرح است که CXL اتصالات داخل سلولی را افزایش می‌دهد، بنابراین فضای تجمع مایع کاهش می‌یابد. مطالعات مختلف، نتایج متفاوتی را ارائه نموده‌اند. تعدادی از بیماران به طور موقت دچار کاهش ادم شده‌اند و در تعدادی از موارد، اثرات محدود بوده است. مطالعات با پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه بیشتر مورد نیاز است تا کارایی این روش را بسنجند و محدودیت‌های CXL در درمان ادم قرنیه را مشخص کنند.

### نتیجه‌گیری

کراس‌لینکینگ کلاژن قرنیه، پیشگام تغییرات اساسی در درمان قوزقرنیه و دیگر اکتازی‌های قرنیه است. CXL این بیماری را ثابت نموده و موجب حفظ یا بهبود دید می‌شود و نیاز به پیوند قرنیه را به تاخیر انداخته یا از بین می‌برد. مطالعات طولانی‌مدت برای تایید اثرات طولانی‌مدت CXL و ارزیابی درمان ترکیبی با PRK، PTK یا حلقه داخل استروما ضروری است. پرسش‌ها در مورد درمان مجدد و تعریف پیش‌رفت در بیماران درمان‌شده در ده سال قبل هم‌چنان باقیست. تعدیلات بیشتر برای روش درمانی با روش *epi-on* و تنظیم تابش UVA مورد نیاز است تا راحتی بیمار افزایش و خطر درمان کاهش یابد.

CXL متوقف می‌شود. چندین مطالعه پروتکل Athens را انجام دادند که بی‌خطر بودن آن ثابت شد (جدول ۳).

مطالعات بزرگ‌تر، طولانی‌تر، آینده‌نگر و تصادفی شده مورد نیاز است تا بی‌خطری و تاثیر بودن آن را ثابت کند و نتایج دیگر مطالعات را اعتبار بخشد. در حال حاضر احتیاط برای انجام این شیوه لازم است.

### ترکیب CXL با PTK

روش دیگر (Phototherapeutic Keratectomy) PTK برای برداشتن اپی‌تلیوم قبل از CXL به کار می‌رود. با توجه به این که اپی‌تلیوم در نقطه Steep نازک است فرض بر این است که PTK باعث نتایج بهتر دید می‌شود چرا که PTK باعث صافی و طبیعی شدن قرنیه می‌گردد، بنابراین برای برداشتن ۵۰ میکرون از قدام قرنیه که شامل اپی‌تلیوم می‌شود از لیزر اگزایمر استفاده می‌شود. در عمق ۵۰ میکرونی از یک قرنیه دچار KC مقدار کمی از استروما و قوز قدامی برداشته می‌شود و باعث مسطح شدن قرنیه و یک‌نواخت شدن قوز می‌شود. مطالعات اولیه کاهش عیب انکساری (MRSE, Mean Refractive Spherical Equivalent) و بهبود دید را گزارش کردند. اما پی‌گیری طولانی‌تر با تعداد بیماران بیشتر برای ارزیابی نتایج این روش مورد نیاز است.

### CXL برای درمان کراتیت عفونی

به دنبال یافتن ماده‌ای هستیم که با اثرات جانبی محدود، میکروب‌ها را ریشه‌کن نماید. از ویژگی ضد میکروبی ریپوفلاوین فعال شده، در گذشته به طور وسیعی استفاده می‌شد تا محصولات خونی ضد عفونی شده و ویروس‌ها غیرفعال گردند. تجربیات *In vitro* اثر کشندگی باکتری برای CXL را نشان دادند. از CXL برای درمان کراتیت عفونی مقاوم به چندین دارو استفاده شده است.

تقریباً تمام گزارش‌ها، کاهش درد و زخم و نیز کاهش زمان بهبود کراتیت باکتریال، چارچی و آکانتاموایی را نشان داده‌اند. اثر مستحکم‌سازی قرنیه با CXL باعث مقاومت به تجزیه آنزیماتیک می‌شود که ذوب شدن قرنیه را متوقف می‌کند. بیش‌تر این موارد، شدید هستند و به خاطر اسکار زیاد نیاز به پیوند قرنیه پیدا