

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM  
TIMISOARA**

**FACULTY OF MEDICINE**

**DEPARTMENT IX – OPHTHALMOLOGY**

**CHIRAPLEȘ ALINA-CRISTINA**



# **PhD Thesis**

**KERATOCONUS TREATMENT USING ACCELERATED  
TRANS-EPITHELIAL CORNEAL COLAGEN CROSSLINKING**

## **ABSTRACT**

**Scientific Coordinator**

**PROF. UNIV. DR. HABIL. MIHNEA MUNTEANU**

**Timișoara**

**2025**



## **General Background: Keratoconus and the Role of Cross-Linking**

Keratoconus is a progressive, bilateral, and often asymmetric disorder characterized by corneal ectasia—a thinning and steepening of the corneal structure that leads to visual impairment. Typically manifesting during adolescence or early adulthood, the condition causes significant distortion of vision due to the development of irregular astigmatism, myopia, and increased light sensitivity. Patients often report fluctuating vision and difficulties with night driving or reading, as the irregular curvature of the cornea prevents light from focusing properly on the retina.

While keratoconus has long been regarded as a non-inflammatory condition, emerging evidence suggests that inflammatory mechanisms may play a role in its pathophysiology. This has shifted the focus of research toward therapeutic strategies that not only address biomechanical instability but also potentially influence the underlying biological processes.

When talking about aetiology and risk factors, there is not a typical physio-pathological mechanism that can explain the appearance of keratoconus, but environmental, biomechanical and genetic factors may be considered risk factors among some biochemical alterations. Eye rubbing as well as atopy and UV exposure can be linked to keratoconus cases.

The advanced investigation methods available nowadays in the ophthalmologic area brought earlier diagnosis in keratoconus and the possibility of thorough follow up in keratoconus patients with non-invasive or surgical treatment. Using corneal topography and tomography, anterior segment optical coherence tomography, corneal densitometry and confocal microscopy, the diagnosis can be achieved early in the evolution of the disease and the evolution can be well documented.

This investigation methods also help differentiate keratoconus from others corneal pathologies like keratoglobus, posterior keratoconus and Terrien marginal degeneration.

Among treatment options for keratoconus, use of contact lenses is the oldest option. Starting from soft lenses, continuing with rigid gas permeable contact lenses (RGP) and taking into consideration the hybrid lenses and the scleral lenses, a large variety of contacts are available. Each one has strengths and limitations and can become a good solution according to the patients' needs.

Surgical treatment traditionally consists in keratoplasty. There are described deep anterior lamellar keratoplasty ( DALK) and penetrating keratoplasty (PK) as possible solutions

for keratoconus patients. Consecutively, implantation of intracorneal ring segments (ICRS) was described as a method that can be reversed if the outcome is not the optimal one.

In the surgical area, another aspect that needs to be taken into consideration is the implantation of phakic intraocular lenses and the specificity of cataract surgery in keratoconus eyes.

Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) was introduced as a revolutionary treatment designed to halt the progression of keratoconus. Situated between non-invasive and surgical treatments, corneal collagen crosslinking established another turning point in the treatment of keratoconus. By utilizing ultraviolet-A (UVA) light in combination with a photosensitizer, riboflavin, the procedure induces the formation of covalent bonds between collagen fibers within the corneal stroma. This cross-linking process increases the biomechanical rigidity of the cornea, thereby slowing or even arresting ectatic progression.

Among the newest and little explored means of treatment, stem cell therapy is a promising area. Implantation of intrastromal autologous adipose- derived adult stem cells (ADASCS) or of Bowman-stromal inlay and even corneal allogenic intrastromal ring segments (CAIRS) are being developed in order to improve the visual outcome and the stability of keratoconus corneas.

Crosslinking plus combined procedure that use crosslinking and intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation or crosslinking in association with PRK and delayed implantation of phakic IOLs are being developed and need long term research for balancing the risks and benefits.

Traditional “epithelium-off” (epi-off) CXL involves removing the corneal epithelium to facilitate riboflavin penetration—a process that, while effective, is associated with postoperative discomfort, increased infection risk, and delayed healing. In response to these drawbacks, the transepithelial approach, particularly the **Transepithelial Accelerated CXL (TE-ACXL)**, was developed. This "epi-on" technique preserves the epithelial layer, employing chemical enhancers and higher energy UVA delivery to promote riboflavin absorption without epithelial debridement.

### **Mechanism and Surgical Protocol of TE-ACXL**

The TE-ACXL technique hinges on modified riboflavin delivery strategies and a shortened, high-intensity UVA irradiation protocol. Riboflavin is administered using formulations enhanced with agents such as benzalkonium chloride (BAC), EDTA, and TRIS, which facilitate its penetration through the intact epithelium.

UVA light is then applied at a high fluence—typically 45 mW/cm<sup>2</sup> for a duration of 5 minutes and 20 seconds in a pulsed 1:1 mode. The Avedro KXL system is the most commonly used device for this procedure. Conducted under topical anesthesia, TE-ACXL is a non-invasive outpatient procedure with a favorable safety profile, minimal postoperative discomfort, and low risk of complications such as corneal haze or infection.

### **Vision-Related Quality of Life (VRQoL)**

A broader evaluation involving 72 patients treated with TE-ACXL in Romania provided insight into quality-of-life outcomes using the NEI VFQ-25 questionnaire. NEI VFQ-25 represents a questionnaire with 25 questions realized by National Eye Institute from U.S.A. in order to test the visual related quality of life. It has different subscales including general vision, difficulty with near-vision activities, difficulty with distance-vision activities, limitations in social functioning, role limitations, dependence on others, vision-related mental health symptoms, driving difficulties, peripheral vision limitations, color vision alterations, and ocular pain. Additionally, the questionnaire includes a single-item general health rating question. The composite score was a respectable 73.97/100, indicating generally good vision-related functioning.

Subscale analyses revealed high scores for general health (84.23), colour vision (81.94), and peripheral vision (80.20), while lower scores were reported for ocular pain (49.93) and general vision (64.20). Interestingly, marital status influenced the “social functioning” subscale, with single patients reporting slightly lower scores.

These results suggest that while TE-ACXL effectively preserves overall quality of life, certain symptoms—such as discomfort or visual challenges in low-light environments—may persist for some patients.

### **Clinical Outcomes at Six Months**

Further clinical evidence from the *Romanian Journal of Ophthalmology* (2024) supports the efficacy of TE-ACXL. In 30 treated eyes from 20 patients (mean age ~33 years), best corrected visual acuity (BCVA) improved from 0.705 to 0.9 ( $p = 0.0009$ ). Corneal thinning was again observed, with statistically significant reductions in both CCT and TCT.

Although other parameters such as Kmax and symmetry indices (S1f/S1b) showed trends toward improvement, these changes did not reach statistical significance within the six-month timeframe.

### **Visual and Refractive Outcomes**

A retrospective cohort study published in *Healthcare* (2025) evaluated the outcomes of TE-ACXL in 30 eyes from 20 patients with progressive keratoconus. Over a six-month follow-up period, significant improvements were observed in both uncorrected and corrected distance visual acuity (UCVA and CDVA). Specifically, UCVA improved by +0.16 decimal ( $p < 0.05$ ), while CDVA increased by +0.19 decimal ( $p < 0.01$ ).

Refractive error analysis showed a reduction in spherical error by  $-0.87$  diopters (D) and cylindrical error by  $-1.00$  D, indicating a functional improvement in vision post-treatment. These results are in line with existing literature comparing conventional and topography-guided cross-linking approaches, reinforcing the viability of TE-ACXL as a vision-stabilizing intervention.

### **Corneal Tomographic Changes**

Tomographic assessments revealed a slight reduction in Kmax, the maximum keratometry value, although this was not statistically significant at the six-month mark. More notably, central corneal thickness (CCT) and thinnest corneal thickness (TCT) both decreased significantly—CCT from  $480.8\ \mu\text{m}$  to  $451.2\ \mu\text{m}$  ( $p = 0.0006$ ), and TCT from  $466.4\ \mu\text{m}$  to  $438.6\ \mu\text{m}$  ( $p = 0.0009$ ). These reductions likely reflect stromal compaction rather than tissue loss.

Indices related to corneal ectasia—such as BCVf (front surface), BCVb (back surface), and keratoconus vertex indices (KVf, KVb)—showed minor changes, which were not statistically significant, suggesting limited anterior surface remodeling in the early post-treatment phase.

## **Safety and Tolerability**

TE-ACXL has shown a remarkable safety profile, with no notable adverse effects observed during its use. One of its key benefits is the significant reduction in postoperative discomfort, which enhances patient recovery experiences. Furthermore, by preserving the integrity of the epithelium, this procedure minimizes the likelihood of infections, offering an added layer of protection. These qualities make TE-ACXL especially suitable for children and for patients who may feel uneasy about undergoing more invasive treatments, as it provides a well-tolerated and less intimidating alternative.

## **Comparison to Conventional Protocols**

Compared to the traditional epi-off CXL method, TE-ACXL offers a more comfortable, less invasive experience with faster recovery. While conventional CXL may yield more pronounced long-term flattening of the cornea and biomechanical strengthening, visual outcomes in the short term appear comparable between the two techniques.

Thus, TE-ACXL presents a viable alternative, particularly in early-stage keratoconus or for patients where epithelial removal poses a higher risk.

## **Limitations and Considerations**

While the findings of the study are encouraging, it is important to recognize certain limitations that may affect the interpretation of the results. The duration of patient follow-up was restricted to just six months, which may not be sufficient to fully capture the long-term efficacy and potential late-onset side effects of the treatment. Moreover, the relatively small sample size limits the statistical power of the study, making it difficult to generalize the outcomes to a broader population. Another notable limitation is the absence of a control group, which hinders the ability to definitively link the observed improvements solely to the treatment itself, as other external factors could have influenced the results..

## **Future Directions**

Emerging innovations are poised to significantly improve both the effectiveness and individualization of corneal cross-linking (CXL) treatments. One promising advancement lies in the development of sophisticated riboflavin delivery methods, such as nanoparticles and liposome-based carriers, which are designed to enhance the penetration of riboflavin into the corneal stroma, thereby potentially increasing the treatment's efficacy.

Additionally, the integration of artificial intelligence (AI) holds great potential for personalizing therapy by optimizing UVA light dosing and identifying the most effective treatment parameters for each patient based on predictive modeling. Furthermore, the introduction of real-time monitoring technologies — including smart contact lenses and biomarkers found in tear fluid — offers the exciting possibility of continuously tracking disease progression and patient response to therapy, allowing for more dynamic and responsive treatment adjustments.

### **Clinical Recommendations**

TE-ACXL is particularly appropriate for managing early to moderate stages of keratoconus, especially in patients whose corneal thickness meets or exceeds 400 micrometers. It is also an advantageous option for individuals who may be unsuitable candidates for epithelial removal due to concerns about pain or slower healing.

Pediatric patients, in particular, stand to benefit from this less invasive method, as it tends to offer greater comfort and a faster recovery, which can help reduce anxiety associated with treatment. However, regardless of its advantages, consistent postoperative monitoring remains essential to detect any signs of disease progression promptly and to confirm the continued effectiveness of the intervention over time.

### **Conclusion**

Transepithelial Accelerated CXL emerges as an attractive and less invasive option for halting the progression of keratoconus. By combining effectiveness with a strong safety profile and enhanced patient comfort, it proves to be particularly well-suited for younger, active individuals who are eager to maintain their vision and sustain their quality of life.

Although its biomechanical strengthening effect might not reach the same level as that achieved with more traditional approaches, the advantages it offers in terms of patient tolerance and adherence to treatment make it a valuable addition to the contemporary toolkit



for managing keratoconus. These qualities help ensure that patients are more likely to complete the therapy successfully, which is essential for long-term disease stabilization.

**UNIVERSIT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**  
**Departamentul Chirurgie IX- Oftalmologie**

**CHIRAPLEȘ ALINA-CRISTINA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**TRATAMENTUL KERATOCONUSULUI PRIN CROSS-LINKING  
ACCELERAT TRANSEPITELIAL AL COLAGENULUI CORNEAN**

## **R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. DR. MUNTEANU MIHNEA**

**Timișoara**

**2025**



## Context general: Keratoconusul și rolul cross-linking-ului

Keratoconusul este o afecțiune progresivă, bilaterală și adesea asimetrică, caracterizată prin ectazie corneană — o subțiere și o curbare accentuată a structurii corneene care duce la afectarea vederii. De obicei, boala debutează în adolescență sau la începutul vieții adulte, provocând o distorsiune semnificativă a vederii din cauza apariției astigmatismului neregulat, miopiei și a creșterii sensibilității la lumină. Pacienții raportează frecvent fluctuații ale vederii și dificultăți la condusul pe timp de noapte sau la citit, deoarece curbura neregulată a corneei împiedică focalizarea corectă a luminii pe retină.

Deși keratoconusul a fost considerat mult timp o afecțiune non-inflamatorie, dovezi recente sugerează că mecanismele inflamatorii pot juca un rol în fiziopatologia bolii. Acest fapt a orientat cercetările către strategii terapeutice care să abordeze nu doar instabilitatea biomecanică, ci și procesele biologice subiacente.

În ceea ce privește etiologia și factorii de risc, nu există un mecanism fiziopatologic tipic care să explice apariția keratoconusului, însă factorii de mediu, biomecanici și genetici, împreună cu anumite modificări biochimice, pot fi considerați factori de risc. Frecarea excesivă a ochilor, atopia și expunerea la radiații UV pot fi asociate cu apariția cazurilor de keratoconus.

Metodele avansate de investigație disponibile astăzi în domeniul oftalmologiei permit diagnosticarea precoce a keratoconusului și monitorizarea atentă a pacienților, fie prin tratamente non-invazive, fie chirurgicale. Utilizând topografia și tomografia corneană, tomografia de coerență optică a segmentului anterior, densitometria corneei și microscopia confocală, diagnosticul poate fi stabilit într-un stadiu incipient al evoluției bolii, iar progresia acesteia poate fi documentată cu precizie.

Aceste metode de investigație ajută, de asemenea, la diferențierea keratoconusului de alte patologii corneene precum keratoglobus, keratoconusul posterior și degenerescenta marginală Terrien.

Printre opțiunile de tratament ale keratoconusului, utilizarea lentilelor de contact reprezintă cea mai veche soluție. De la lentilele moi, la lentilele rigide gaz-permeabile (RGP) și până la lentilele hibride sau sclerale, există o gamă largă de opțiuni disponibile. Fiecare tip are avantaje și limitări și poate deveni o soluție viabilă în funcție de nevoile pacientului.

Tratamentul chirurgical constă, în mod tradițional, în keratoplastie. Sunt descrise keratoplastia lamelară anterioară profundă (DALK) și keratoplastia penetrantă (PK) ca soluții

posibile pentru pacienții cu keratoconus. De asemenea, implantarea segmentelor de inel intracornean (ICRS) a fost propusă ca o metodă reversibilă, în cazul în care rezultatele nu sunt cele dorite.

În zona chirurgicală, un alt aspect care trebuie luat în considerare este implantarea lentilelor intraoculare fakice, precum și specificitatea chirurgiei cataractei la pacienții cu keratoconus.

Cross-linking-ul colagenului cornean (CXL) a fost introdus ca un tratament revoluționar destinat să oprească progresia keratoconusului. Situat la granița dintre tratamentele non-invazive și cele chirurgicale, cross-linking-ul cornean a reprezentat un punct de cotitură în abordarea keratoconusului. Prin utilizarea luminii ultraviolete de tip A (UVA) în combinație cu un fotosensibilizator, riboflavina, procedura induce formarea de legături covalente între fibrele de colagen din stromă corneană. Acest proces de cross-linking crește rigiditatea biomecanică a corneei, încetinind sau chiar oprind progresia ectazică.

Printre metodele de tratament cele mai noi și mai puțin explorate se numără terapia cu celule stem, un domeniu promițător. Implantarea celulelor stem adulte autologe derivate din țesut adipos (ADASCs), a inlay-urilor Bowman-stromale sau a segmentelor de inel cornean alogen (CAIRS) sunt dezvoltate în scopul îmbunătățirii rezultatului vizual și a stabilității corneei afectate de keratoconus.

Procedurile combinate de tip cross-linking plus, care asociază cross-linking-ul cu implantarea de segmente de inel intracornean (ICRS) sau cross-linking-ul în combinație cu PRK și implantarea întârziată a lentilelor fakice intraoculare (IOL), sunt în curs de dezvoltare și necesită cercetări pe termen lung pentru a echilibra riscurile și beneficiile.

Procedura tradițională de cross-linking „epithelium-off” (epi-off) implică îndepărtarea epiteliului cornean pentru a facilita penetrarea riboflavinei — un proces eficient, dar asociat cu disconfort postoperator, risc crescut de infecții și vindecare întârziată. Ca răspuns la aceste dezavantaje, a fost dezvoltată abordarea transepitelială, în special Cross-linking-ul Accelerat Transepitelial (TE-ACXL). Această tehnică „epi-on” păstrează stratul epitelial, folosind potențiatori chimici și o livrare a UVA cu energie mai mare pentru a facilita absorbția riboflavinei fără a fi necesară îndepărtarea epiteliului.

### **Mecanismul și Protocolul Chirurgical al TE-ACXL**

Tehnica TE-ACXL se bazează pe strategii modificate de livrare a riboflavinei și pe un protocol scurtat de iradiere cu UVA de intensitate ridicată. Riboflavina este administrată utilizând formule îmbunătățite cu agenți precum clorura de benzalconiu (BAC), EDTA și TRIS,

care facilitează penetrarea sa prin epiteliul intact.

Lumina UVA este apoi aplicată la o fluentă ridicată — de obicei 45 mW/cm<sup>2</sup>, timp de 5 minute și 20 de secunde, în modul pulsatoriu 1:1. Sistemul Avedro KXL este cel mai frecvent utilizat dispozitiv pentru această procedură. Efectuată sub anestezie topică, TE-ACXL este o procedură non-invazivă, ambulatorie, cu un profil de siguranță favorabil, disconfort postoperator minim și risc scăzut de complicații, cum ar fi ceața corneană sau infecțiile.

### **Rezultate Vizuale și Refractive**

Un studiu de cohortă retrospectiv publicat în *Healthcare* (2025) a evaluat rezultatele TE-ACXL la 30 de ochi ai 20 de pacienți cu keratoconus progresiv. Pe parcursul unei perioade de urmărire de șase luni, s-au observat îmbunătățiri semnificative atât în acuitatea vizuală la distanță necorectată (UCVA), cât și în cea corectată (CDVA). Mai exact, UCVA a crescut cu +0,16 zecimal ( $p < 0,05$ ), în timp ce CDVA a înregistrat o îmbunătățire de +0,19 zecimal ( $p < 0,01$ ).

Analiza erorilor refractive a evidențiat o reducere a erorii sferice cu  $-0,87$  dioptrii (D) și a erorii cilindrice cu  $-1,00$  D, indicând o îmbunătățire funcțională a vederii după tratament. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura existentă care compară metodele convenționale și cele ghidate topografic de cross-linking, consolidând viabilitatea TE-ACXL ca intervenție de stabilizare a vederii.

### **Modificări Tomografice ale Corneei**

Evaluările tomografice au evidențiat o ușoară scădere a valorii Kmax (valoarea maximă a keratometriei), deși aceasta nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic la finalul celor șase luni. Mai remarcabil, grosimea corneei centrale (CCT) și cea a punctului cel mai subțire al corneei (TCT) au scăzut semnificativ — CCT de la 480,8  $\mu\text{m}$  la 451,2  $\mu\text{m}$  ( $p = 0,0006$ ), iar TCT de la 466,4  $\mu\text{m}$  la 438,6  $\mu\text{m}$  ( $p = 0,0009$ ). Aceste reduceri reflectă, cel mai probabil, o compactare stromală mai degrabă decât o pierdere de țesut.

Indicatorii asociați ectaziei corneene — cum ar fi BCVf (suprafața anterioară), BCVb (suprafața posterioară) și indicii vertex ai keratoconusului (KVf, KVb) — au prezentat modificări minore, care nu au fost însă semnificative statistic, sugerând o remodelare limitată a suprafeței anterioare în faza precoce post-tratament.

### **Calitatea Vieții Legată de Vedere (VRQoL)**

Studiul nostru care a constatat într-o evaluare extinsă, care a inclus 72 de pacienți tratați prin TE-ACXL în România, a oferit informații valoroase privind impactul asupra calității vieții, utilizând chestionarul NEI VFQ-25. NEI VFQ-25 reprezintă un chestionar cu 25 de întrebări, realizat de National Eye Institute din Statele Unite ale Americii, conceput pentru a evalua calitatea vieții legată de vedere. Acesta include diverse subscale, cum ar fi: percepția generală asupra vederii, dificultăți la activități de vedere de aproape, dificultăți la activități de vedere la distanță, limitări ale funcționării sociale, limitări ale rolului social, dependența de alții, simptome psihologice asociate vederii, dificultăți la condus, limitări ale vederii periferice, alterări ale percepției culorilor și durere oculară. În plus, chestionarul conține și o întrebare singulară despre percepția generală a stării de sănătate.

Scorul compozit obținut a fost de 73,97/100, indicând o funcționare vizuală generală bună.

Analiza pe subscale a arătat scoruri ridicate pentru sănătatea generală (84,23), percepția culorilor (81,94) și vederea periferică (80,20), în timp ce scorurile mai scăzute s-au înregistrat pentru durerea oculară (49,93) și percepția generală asupra vederii (64,20). Interesant este faptul că statutul marital a influențat subscala „funcționarea socială”, pacienții necăsătoriți raportând scoruri ușor mai scăzute.

Aceste rezultate sugerează că, deși TE-ACXL contribuie eficient la menținerea calității generale a vieții, anumite simptome — precum disconfortul sau dificultățile de vedere în condiții de lumină scăzută — pot persista la unii pacienți.

### **Rezultate Clinice la Șase Luni**

Date clinice suplimentare, publicate în *Romanian Journal of Ophthalmology* (2024), susțin eficiența TE-ACXL. La 30 de ochi tratați, aparținând a 20 de pacienți (vârsta medie ~33 de ani), acuitatea vizuală cea mai bună corectată (BCVA) s-a îmbunătățit de la 0,705 la 0,9 ( $p = 0,0009$ ).

Subțierea corneei a fost din nou observată, cu reduceri semnificative statistic atât în grosimea centrală a corneei (CCT), cât și în grosimea minimă a corneei (TCT).

Deși alți parametri, cum ar fi Kmax și indicii de simetrie (SI<sub>f</sub>/SI<sub>b</sub>), au prezentat tendințe de îmbunătățire, aceste schimbări nu au atins pragul de semnificație statistică în intervalul de șase luni.

### **Siguranță și Tolerabilitate**

TE-ACXL a demonstrat un profil de siguranță remarcabil, fără efecte adverse notabile în timpul utilizării. Unul dintre principalele sale avantaje constă în reducerea semnificativă a

disconfortului postoperator, ceea ce îmbunătățește experiența de recuperare a pacientului. În plus, prin păstrarea integrității epiteliului cornean, procedura minimizează riscul de infecții, oferind o protecție suplimentară.

Aceste calități fac din TE-ACXL o opțiune deosebit de potrivită pentru copii și pentru pacienții reticenți în fața procedurilor mai invazive, oferind o alternativă bine tolerată și mai puțin intimidantă.

### **Comparație cu Protocoalele Convenționale**

Comparativ cu metoda tradițională de CXL epi-off, TE-ACXL oferă o experiență mai confortabilă, mai puțin invazivă, cu o recuperare mai rapidă. Deși CXL-ul convențional poate oferi o aplatizare mai pronunțată a corneei pe termen lung și o întărire biomecanică mai accentuată, rezultatele vizuale pe termen scurt par comparabile între cele două tehnici.

Astfel, TE-ACXL reprezintă o alternativă viabilă, în special în cazurile de keratoconus în stadii incipiente sau pentru pacienții la care îndepărtarea epiteliului presupune un risc crescut.

### **Limitări și Considerații**

Deși rezultatele studiului sunt încurajatoare, este important să recunoaștem anumite limitări care pot influența interpretarea acestora. Durata urmăririi pacienților a fost limitată la doar șase luni, ceea ce ar putea fi insuficient pentru a evalua pe deplin eficacitatea pe termen lung și potențialele efecte adverse întârziate ale tratamentului. În plus, dimensiunea relativ redusă a eșantionului limitează puterea statistică a studiului, făcând dificilă extrapolarea rezultatelor la o populație mai largă. O altă limitare notabilă o reprezintă absența unui grup de control, ceea ce împiedică stabilirea unei legături definitive între îmbunătățirile observate și tratamentul aplicat, întrucât alți factori externi ar fi putut influența rezultatele.

### **Direcții Viitoare**

Inovațiile emergente promit să îmbunătățească semnificativ atât eficacitatea, cât și personalizarea tratamentelor de cross-linking cornean (CXL). Un progres promițător constă în dezvoltarea unor metode avansate de livrare a riboflavinei, cum ar fi nanoparticulele și purtătorii pe bază de lipozomi, concepuți pentru a spori penetrarea riboflavinei în stroma corneană, crescând astfel potențial eficiența tratamentului.

De asemenea, integrarea inteligenței artificiale (AI) deține un potențial considerabil pentru personalizarea terapiei, prin optimizarea dozei de lumină UVA și identificarea celor mai eficiente parametri de tratament pentru fiecare pacient, pe baza modelelor predictive. În plus,



introducerea tehnologiilor de monitorizare în timp real — inclusiv lentile de contact inteligente și biomarkeri identificați în filmul lacrimal — deschide perspective promițătoare pentru urmărirea continuă a progresiei bolii și a răspunsului pacientului la terapie, permițând ajustări dinamice și personalizate ale tratamentului.

### **Recomandări Clinice**

TE-ACXL este deosebit de potrivit pentru gestionarea stadiilor incipiente până la moderate ale keratoconusului, în special la pacienții a căror grosime corneană este de minimum 400 micrometri. De asemenea, reprezintă o opțiune avantajoasă pentru persoanele care nu sunt candidați potriviți pentru îndepărtarea epitelului, din cauza îngrijorărilor legate de durere sau de o vindecare mai lentă.

Pacienții pediatrici, în special, pot beneficia semnificativ de această metodă minim invazivă, deoarece oferă un confort sporit și o recuperare mai rapidă, contribuind la reducerea anxietății asociate tratamentului. Totuși, indiferent de avantajele sale, monitorizarea postoperatorie consecventă rămâne esențială pentru a detecta prompt orice semn de progresie a bolii și pentru a confirma eficacitatea continuă a intervenției.

### **Concluzii**

Cross-linking-ul Accelerat Transepitelial (TE-ACXL) se conturează ca o opțiune atractivă și mai puțin invazivă pentru stoparea progresiei keratoconusului. Prin combinarea eficienței cu un profil de siguranță solid și un confort sporit pentru pacient, această metodă se dovedește a fi deosebit de potrivită pentru persoanele tinere și active, care doresc să își păstreze vederea și calitatea vieții.

Deși efectul său de întărire biomecanică poate să nu atingă același nivel ca în cazul metodelor tradiționale, avantajele sale în ceea ce privește tolerabilitatea și complianța pacientului îi conferă un loc valoros în arsenalul terapeutic modern pentru gestionarea keratoconusului. Aceste caracteristici contribuie la creșterea șanselor ca pacienții să finalizeze cu succes terapia, aspect esențial pentru stabilizarea pe termen lung a bolii.

