

Zastosowanie tkanki stromy rogówki uzyskanej podczas zabiegu SMILE w chirurgii refrakcyjnej i leczeniu stożka rogówki

Overview of SMILE lenticule applications in refractive surgery and ectatic disease



Marcin Smorawski¹, Joanna Wierzbowska^{1,2}

¹Klinika Okulistyczna Optegra w Warszawie

Dyrektor medyczny: dr n. med. Jolanta Oficjalska

²Klinika Okulistyki, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

NAJWAŻNIEJSZE

Świeżo pobrana tkanka rogówkowa uzyskana w wyniku zabiegu SMILE może być zastosowana w chirurgii refrakcyjnej i w chirurgicznym leczeniu ektazji rogówki.

HIGHLIGHTS

Freshly harvested corneal tissue obtained in SMILE procedure finds wide variety applications in refractive and ectatic cornea surgery.

STRESZCZENIE

W artykule dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa na temat użycia ludzkiej tkanki stromy rogówki pozyskanej w czasie zabiegu SMILE (*Small Excision Lenticule Extraction*) w chirurgii refrakcyjnej i leczeniu choroby ektatycznej. Większość przytaczanych prac ma charakter unikalny i pionierski. Choć wyniki zabiegów dotyczą niewielkich grup pacjentów, to obserwacje te dają solidne podstawy do dalszego rozwoju tych technik i badań nad nimi.

Słowa kluczowe: chirurgia refrakcyjna rogówki, *Small Excision Lenticule Extraction*, lentikula, wszczepy śródrogówkowe

ABSTRACT

This paper represents overview of current literature on utility SMILE-derived (*Small Excision Lenticule Extraction*) corneal lenticules in refractive surgery and treatment of ectatic disease. Mostly this are unique and pioneer studies. Conclusions seem to be encouraging and warrant further in-depth research on that matter despite its results being derived from relatively small study samples.

Key words: corneal refractive surgery, Small Excision Lenticule Extraction, lenticule, corneal inlays

Techniki refrakcyjne polegające na wszczepieniu implantu hydrożelowego pomiędzy warstwy stromy rogówki rozdzielone za pomocą mikrokeratomu znane były już w przeszłości i określano je mianem keratofakii [1, 2]. Stosowano je w leczeniu bezsoczewkowości, krótkowzroczności i nadwzroczności, a ich działanie polegało na zmianie krzywizny przedniej rogówki. Nie zyskały one jednak znaczącej popularności ze względu na trudności techniczne i występujące powikłania. Notowano między innymi ekstruzję czy otrobienie implantów w stromie rogówki z powodu nadmiernej aktywacji keratocytów [3]. Pod koniec ubiegłego wieku Barraquer opracował metodę epikeratofakii, która omijała szereg powyższych niedogodności i polegała na naszywaniu sztucznych lub naturalnie wytworzonych implantów na powierzchnię rogówki. Niska przewidywalność wytwarzania implantów, suboptymalne wyniki refrakcji pooperacyjnej oraz powikłania związane z użyciem szwów rogówkowych ograniczyły na wiele lat dalszy rozwój tej metody.

Obecnie używane syntetyczne wszczepy rogówkowe (*corneal inlays*) są jedną z dostępnych metod leczenia starczowzroczności. Stanowią technologię addytywną polegającą na dodaniu do tkanki rogówki warstwy syntetycznego materiału. Fakt ten powoduje, że w przeciwieństwie do metod subtrakcyjnych (ścieńczących tkankę), takich jak monolasiak, są w pełni odwracalne i nie ograniczają innych opcji leczenia prezbipii u pacjenta w późniejszym wieku. Ograniczeniem technologii *Inlays* jest wykorzystanie syntetycznego materiału, który może się wiązać z powikłaniami łączącymi się z odpowiedzią zapalną tkanki rogówki, pogorszeniem perfuzji tkanki przedniej stromy w glukozę i jony, a także odkładaniem się złogów wokół implantu [4–6].

Dzięki przeprowadzeniu procedury refrakcyjnej *Small Excision Lenticule Extraction* (SMILE) za pomocą lasera Visumax (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Niemcy) istnieje możliwość pobrania zdrowej tkanki stromy rogówki w formie regularnego, płaskiego dysku (lentikuli). Laser Visumax jest urządzeniem działającym z częstotliwością 500 kHz, charakteryzującym się zmiennym indeksem energetycznym (ok. 33 kJ) oraz zmienną separacją impulsów (ok. 4,5 μm). Zastosowanie tej technologii otworzyło perspektywę zastąpienia sztucznego materiału wszczepu, używanego w technologii *Inlays*, tkanką naturalną, pochodzącą od alodawcy lub autodawcy. Dodatkowo zauważono możliwość zastosowania wszczepów alogenicznych także w innych, poza korekcją starczowzroczności, wskazaniach, przede wszystkim w leczeniu stożka rogówki i ektazji pooperacyjnej, korekcji nadwzroczności i bezsoczewkowości.

Próby zastosowania tkanki stromy rogówki u ludzi poprzedziły wieloletnie obserwacje *ex vivo* oraz badania na zwierzętach. Mohammed-Noriega i wsp. udowodnili, że keratocyty ekstrahowanych lentikuli poddane miesięcznej krioprezerwacji są w stanie zachować żywotność i namna-

zać się w odpowiednich warunkach [6]. Inni autorzy przeprowadzili skuteczną reimplantację tkanki autoimplantu u zwierząt i udowodnili możliwość skutecznego odtworzenia objętości rogówki tkanką autologiczną [7, 8]. W dalszej kolejności przeprowadzono doświadczenia polegające na wszczepieniu materiału alogenicznego [9, 10]. Zauważono wtedy po raz pierwszy, że poza początkowym obrzękiem rogówki implant asymiluje się z tkanką biorcy bez powikłań, a przezierność rogówki i regularność jej powierzchni szybko powracają do stanu przedoperacyjnego [7]. Badania biochemiczne wykazały brak keratocytów pozytywnych pod względem obecności receptorów dla fibronektyny oraz α -aktyniny mięśni gładkich (α -SMA, *alpha smooth muscle actinin*), które to markery decydują o tendencji do powstania przymgleń rogówkowych (*haze*) i występują często po refrakcyjnych zabiegach powierzchniowych, takich jak keratektomia fotorefrakcyjna (PRK, *photo-refractive keratectomy*) [4, 5]. Ich brak mógł zatem oznaczać niskie ryzyko powstania przymgleń rogówki po zabiegach przeszczepień auto- i alogenicznych lentikuli [11].

W dotychczasowych doświadczeniach u ludzi używano lentikul sferycznych. Przed pobraniem dawca tkanki był badany pod kątem nosicielstwa HIV, HBV, HCV oraz kiły [12]. Po pobraniu lentikuli wyznaczano jej geometryczny środek za pomocą markera. Istotne było zachowanie właściwej przednio-tylnej pozycji lentikuli podczas wszczepienia do wytworzonej uprzednio kieszonki rogówkowej. Ze względu na to, że używane dotychczas lentikule były matrycą czystej wady sferycznej i korygowały wyłącznie wady sferyczne, ich rotacja kątowna w czasie przechowywania i wszczepiania nie miała znaczenia i nie była monitorowana.

Opisana technika, polegająca na wszczepieniu tkanki rogówki dawcy intrastromalnie w obręb rogówki biorcy, nosi nazwę endokeratofakii, w odróżnieniu od epikeratofakii, polegającej na implantacji wszczepów na powierzchnię rogówki, opisanej przez Barraquera [13]. Wykorzystanie precyzyjnego lasera femtosekundowego i możliwość uzyskania płaskich, dopasowanych względem siebie powierzchni przyczyniły się z jednej strony do zoptymalizowania wzajemnego przylegania do siebie tkanek dawcy i biorcy oraz przyspieszenia procesu gojenia, z drugiej zaś – do znacznego zmniejszenia powikłań zapalnych.

ENDOKERATOFAKIA

Endokeratofakia może znaleźć zastosowanie w chirurgicznej korekcji nadwzroczności. Pierwsze doświadczenia z wykorzystaniem tej techniki przeprowadzono na zwierzętach [7]. Pierwsze zabiegi na oczach ludzkich – bezsoczewkowych i z głębokim niedowidzeniem – przeprowadził w 2012 r. Pradhan [14]. Kolejne badania dotyczyły autotransplantacji lentikuli u ametropijnych pacjentów, u których jedno oko było krótkowzroczne, a drugie nadwzroczne [15].

Wszczepienia lentikuli dokonywano albo do kieszonki rogówkowej poprzez niewielkie nacięcie (*keyhole epikeratophakia*), albo pod standardowy płatek wytworzony metodą femtoLASIK [14]. Zabieg ten przeprowadzano za pomocą szczypczyków Kelmana, przytrzymując lentikulę wzdłuż jej średnicy [15]. Po wprowadzeniu lentikuli dokonywano jej wypłaszczenia i rozprostowania oraz centracji za pomocą szpatułki rogówkowej. Po zabiegu autorzy zaobserwowali poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku [14], ale nie potrafili wytłumaczyć tego zjawiska [14, 15]. Sun i wsp. zaproponowali połączenie techniki implantacji lentikuli z dodatkową ablacją laserową rogówki [15]. Kilkunastomiesięczne obserwacje pacjentów, u których dokonano auto- lub alogenicznego wszczepienia lentikuli, wykazały, że kluczowe parametry rogówki, takie jak keratometria, centralna grubość rogówki, a także ekwiwalent sferyczny, pozostały przez ten czas niezmiennione [13, 14, 16]. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że wynik refrakcyjny oka biorcy nie zależy wyłącznie od grubości wszczepianej lentikuli, ale również od odkształcenia przedniej oraz tylnej powierzchni rogówki po zabiegu. Po wykonaniu śródrogówkowego wszczepienia lentikuli można się spodziewać niedokorekcji sięgającej nawet 50% korygowanej wady [14]. Wielkość niedokorekcji zależy przypuszczalnie od średnicy i grubości wszczepianej lentikuli oraz głębokości wytworzonej kieszonki. Nie bez znaczenia jest także sposób wszczepienia lentikuli; zachowanie nienaruszonej błony Bowmana podczas wszczepu przez małe cięcie bardziej niweluje efekt zabiegu, zmniejszając odkształcenie przedniej powierzchni rogówki [17]. W przyszłości będzie zapewne możliwe opracowanie nomogramów, w których parametry lentikuli dawcy oraz rogówki biorcy pomogą dokładnie określić końcowy efekt refrakcyjny.

PEARL

PEARL (*PrEsbyopic Allogenic Refractive Lenticule*) to nazwa procedury wszczepienia alogenicznej lentikuli w celu korekcji starczowzroczności. Jej rozwój został zapoczątkowany w 2015 r., a pierwsze wstępne wyniki dotyczące niewielkiej grupy pacjentów zostały opublikowane kilka miesięcy temu przez Jacoba i wsp. [12]. Implant uzyskiwano od pacjentów poddanych zabiegowi SMILE, u których przedoperacyjny ekwiwalent sferyczny wynosił od -2,5 do -2,75 D [12]. Przed pobraniem wykonywano testy serologiczne wykluczające obecność antygenów powierzchniowych dla HIV, HBV i HCV u dawców. Zabieg przeprowadzano za pomocą lasera Visumax (Carl Zeiss Meditec, Jena, Niemcy). Po uzyskaniu lentikuli rogówkowej, za pomocą trepanu rogówkowego wycinano jej centralną część, którą następnie wykorzystywano jako materiał do wszczepienia (tzw. aloimplant PEARL). Implant ten

zmienia centralną keratometrię rogówki biorcy w kierunku *hiperprolate*, dzięki czemu uzyskuje ona cechy płaszczyzny wieloogniskowej. W badaniu Jacoba i wsp. zabieg wszczepienia implantu PEARL przeprowadzano u emetropijnych pacjentów w wieku 40–45 lat, w oku niedominującym. Aloimplant był wszczepiany po wytworzeniu za pomocą lasera femtosekundowego tzw. odwróconego płotka o grubości 120 μm . Zastosowanie odwróconego płotka femtoLASIK, w którym długość kątowa cięcia stanowi jedynie 60°, a zwias płotka aż 300° długości okrężnej cięcia, powoduje, że w wyniku procedury powstaje kieszonka rogówkowa na zaprogramowanej głębokości 120 μm . Wszczepienie aloimplantu do takiej kieszonki rogówkowej zamiast pod typowy płatek rogówki (jak w metodzie femtoLASIK) zapobiega powstaniu prążków wokół niego, a także zapewnia odpowiednie przyleganie jego brzegów i gojenie nacięcia. W badaniu implant był centrowany względem osi optycznej oka. Autorzy zaobserwowali poprawę nieskorygowanej ostrości widzenia do bliży od 3 do 5 linii Jaegera przy jednoczesnym braku zmiany nieskorygowanej ostrości widzenia do dali. Brak pogorszenia ostrości widzenia do dali oraz niewystępowanie objawów dysfotopsji, halo czy *glare* autorzy tłumaczyli niewielką średnicą aloimplantu wynoszącą zaledwie 1 mm. Dzięki niewielkiemu rozmiarowi implantu, a także jego przezierności możliwe było także przeprowadzenie badania perymetrii oraz fundoskopii. W dwuletnim okresie obserwacji autorzy nie zanotowali powikłań typowych dla standardowych wszczepów typu *Inlays*, takich jak złogi wokół implantu, ekstruzja, waskularyzacja czy infekcje.

CROSS-LINKING ROGÓWKI Z OSŁONĄ TKANKOWĄ

Zabieg *cross-linking* (CXL) jest obecnie podstawową i najskuteczniejszą metodą zapobiegania progresji i leczenia stożka rogówki. Kluczową kwestią dla bezpieczeństwa wykonania zabiegu jest minimalna grubość centralnej rogówki wynosząca 400 mikronów oraz nasycenie stromy rogówki roztworem ryboflawiny [18, 19]. Te dwa czynniki powodują, że toksyczne dla śródbłonka rogówki promieniowanie ultrafioletowe stosowane podczas zabiegu jest zatrzymywane na poziomie stromy rogówki. Obniżenie grubości centralnej pachymetrii poniżej granicznej wartości jest częstym czynnikiem uniemożliwiającym przeprowadzenie tego zabiegu. Sztuczne zwiększenie grubości rogówki (np. poprzez przewodnienie rogówki lub zastosowanie nagałkowej soczewki kontaktowej) stosowane w celu ochrony śródbłonka powoduje niestety obniżenie skuteczności zabiegu [20]. Pozyskanie materiału lentikuli rogówkowej w wyniku przeprowadzenia zabiegu RELEX SMILE i ułożenie jej bezpośrednio na stromie rogówki poddawanej metodzie CXL umożliwia precyzyjne zwiększenie grubości rogówki. Technika ta nosi nazwę *cross-linking* rogówki z osłoną tkankową (*Tailored Stromal*

Expansion CXL). Z metody tej płyną dwie zasadnicze korzyści. Po pierwsze, stosowany jest materiał homogeny i naturalny, który w sposób przewidywalny blokuje przepływ promieniowania ultrafioletowego i nie zmienia ciśnienia parcjalnego tlenu w rogówce. Po drugie, w zabiegu może być wykorzystana lentikula o precyzyjnie dobranej grubości centralnej, co pozwoli zoptymalizować głębokość procesu sieciowania w rogówce. Badania Sachdeva i wsp. [19] wykazały, na podstawie dwuletniego okresu obserwacji, stabilne wartości keratometrii oraz centralnej wartości pachymetrii u każdego pacjenta poddanego zabiegowi *Tailored Stromal Expansion CXL*, świadczące o skutecznym zatrzymaniu postępu ektazji rogówki. Dodatkowo badanie AS-OCT uwidocznilo istnienie strefy demarkacyjnej tkanki stromy rogówki na poziomie ok. 300 mikronów, świadczące o skutecznym procesie sieciowania tkanki na tej głębokości [21].

FILI

Poza zatrzymaniem postępu choroby celem leczenia stożka rogówki lub ektazji pooperacyjnej jest takie zmodyfikowanie profilu rogówki, aby w jego wyniku doszło do zmniejszenia poziomu aberracji optycznych i w rezultacie do poprawy skorygowanej ostrości wzroku. Zabieg CXL, poza skutecznym hamowaniem progresji ektazji rogówki, nie wpływa na istotną i długotrwałą poprawę ostrości wzroku. W praktyce klinicznej od wielu lat stosuje się techniki łączące CRX z zabiegami modelującymi topografię rogówki ektatycznej. CXL był łączony dotychczas z keratektomią fotorefrakcyjną, pierścieniami śródrogówkowymi (ICRS, *intrastromal corneal ring segment*) czy torycznymi soczewkami wewnątrzgałkowymi [22–24]. W 2015 r. po raz pierwszy przeprowadzono zabieg łączony CXL z alogenicznym przeszczepieniem lentikuli rogówkowej wykonanym do kieszonki rogówkowej wytworzonej za pomocą lasera femtosekundowego w rogówce ektatycznej (FILI, *Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation*). Użyty w zabiegu FILI implant jest naturalnym wszczepem intrastromalnym o średnicy od 6 do 7 mm, mającym na celu poprawę cech tektonicznych rogówki objętej naturalnym lub wtórnym procesem ektazji. Implant, podobnie jak we wcześniej opisanych wskazaniach, jest uzyskiwany podczas zabiegu SMILE, jednak w przypadku ektazji zawsze jest aloimplantem (stożek rogówki i ektazja pooperacyjna są przeciwwskazaniami do zabiegów zmniejszających grubość stromy rogówki, w związku z czym przeciwwskazane jest stosowanie autoprzeszczepu). Przed wszczepieniem do tkanki dawcy implant jest opracowywany poprzez wytrepanowanie w nim okrągłego wycięcia centralnej części o średnicy 3 mm, ostatecznie więc ma kształt koła z wyciętym środkiem. Głównym założeniem techniki FILI jest także zwiększenie

grubości rogówki na jej średnim obwodzie, aby rogówka centralna, gdzie lokalizuje się szczyt stożka, uległa odpowiedniemu wypłaszczeniu, a maksymalne wystromienie – przesunięciu w kierunku centrum, co spowoduje zmniejszenie wartości astygmatyzmu nieregularnego oraz aberracji wyższego rzędu. Obecność aloimplantu może się przyczynić do zmiany profilu rogówki z typowego dla ektazji *hiperprolate* na *prolate*. Implant FILI wszczepia się do wytworzonej przez laser femtosekundowy kieszonki rogówkowej na głębokości 100 mikronów, przez nacięcie o długości 4 mm. Głębokość implantacji aloprzeszczepu ustalono na podstawie badań doświadczalnych na rogówkach zwierzęcych oraz wyników modelu biomatematycznego [17]. Obliczono, że umieszczenie aloimplantu na większej głębokości spowoduje, że jego efekt odkształcający częściowo przeniesie się na tylną powierzchnię rogówki [25]. Centrowanie aloimplantu następuje w relacji do oznaczonej wcześniej osi optycznej oka. Zabieg ten można łączyć z zabiegiem CXL, w którym ryboflawinę podaje się intrastromalnie, do kieszonki rogówki [25]. Wyniki zabiegów pierwszej, sześciuosobowej grupy pacjentów były obiecujące. U każdego z operowanych pacjentów odnotowano poprawę nieskorygowanej ostrości wzroku, u 4 poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali od 2 do 4 linii na tablicy Snellena. U wszystkich pacjentów doszło do stabilnego obniżenia wartości keratometrii, szczególnie w centralnej 3-milimetrowej strefie rogówki. Obniżeniu uległy także wartości współczynnika Q (asferyczność rogówki) oraz poziom zaburzeń komatycznych (COMA) i innych aberracji wyższego rzędu, świadczące o przywróceniu regularności przedniej powierzchni rogówki. Gęstość komórek śródbłonka oraz grubość rogówki obwodowej pozostały na stałym poziomie podczas ponadrocznej obserwacji [25].

PODSUMOWANIE

Użycie implantów biologicznych otwiera nową erę w chirurgii keratorefrakcyjnej i chorób rogówki. Zabiegi z wykorzystaniem aloimplantów stromy są odwracalne i nie wiążą się z ryzykiem powikłań w postaci głębokich przymgleń stromy rogówki spotykanych po wszczepieniach implantów hydrożelowych [26]. Zaletą tych zabiegów jest także minimalna immunogenność, niższa w porównaniu z przeszczepami tkankowymi używanymi w keratoplastyce głębokiej drążącej (DALK, *deep anterior lamellar keratoplasty*) [27]. Przyczynami niskiej immunogenności aloimplantów stromy są: niewielka ilość przeszczepianej tkanki (od 100 do 500 razy mniejsza od tej, która jest przeszczepiana podczas DALK) [1], duża odległość przeszczepionej tkanki od rąbka rogówki, wreszcie dokonywany jest przeszczep samej stromy, pozbawionej najbardziej immunogennych warstw rogówki, jakimi są nabłonek oraz śródbłonek. Na skutek powyższych czynników repopulacja keratocytów i asymila-

cja przeszczepu stromy przez keratocyty biorcy następuje skuteczniej i szybciej, ponieważ odbywa się z każdej strony aloimplantu.

Duże znaczenie ma także o wiele niższa cena pobrania i przygotowania implantów biologicznych w porównaniu z obecnie dostępnymi odpowiednikami. Opracowanie skutecznych i wiarygodnych nomogramów dla każdego ze wskazań pozwoli w przyszłości na szersze stosowanie implantów biologicznych jako tańszego, a często lepsze-

go rozwiązania alternatywnego w stosunku do obecnych możliwości.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Marcin Smorawski

Klinika Okulistyczna Optegra

02-366 Warszawa, ul. Bitwy Warszawskiej 1920 roku nr 18

e-mail: marcin.smorawski@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Swinger CA, Barraquer JI. Keratophakia, and keratomileusis – clinical results. *Ophthalmology* 1981; 8: 8709-8715.
2. Binder PS, Zwada EY, Deg JK, et al. Hydrophilic lenses for refractive keratoplasty: the use of factory lathed materials. *Contact Lens Association of Ophthalmologist Journal* 1984; 10: 105-111.
3. Samples JR, Binder PS, Zwada EY, et al. Morphology of hydrogel implants used for refractive keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 843-850.
4. Dexl AK, Jell G, Strohmaier C, et al. Long-term outcomes after monocular corneal inlay implantation for the surgical compensation of presbyopia. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 566-575.
5. Zhang T, Sun Y, Liu M, et al. Femtosecond Laser-assisted Endokeratophakia Using Allogeneic Corneal Lenticule in a Rabbit Model. *J Refract Surg* 2015; 31(11): 775-782.
6. Lindstrom RL, MacRae SM, Pepose JS, et al. Corneal inlays for presbyopia correction. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 281-287.
7. Mohamed-Noriega K, Toh KP, Poh R, et al. Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation. *Mol Vis* 2011; 17: 3437-3449.
8. Angunawela RI, Riau AK, Chaurasia SS, et al. Refractive lenticule re-implantation after myopic ReLEx: a feasibility study of stromal restoration after refractive surgery in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4975-4985.
9. Riau AK, Angunawela RI, Chaurasia SS, et al. Reversible femtosecond laser-assisted myopia correction: a non-human primate study of lenticule re-implantation after refractive lenticule extraction. *Public Library of Science One* 2013; 8: e67058.
10. Liu H, Zhu W, Jiang AC, et al. Femtosecond laser lenticule transplantation in rabbit cornea: experimental study. *J Refract Surg* 2012; 28: 907-911.
11. Wilson SE. Analysis of the keratocyte apoptosis, keratocyte proliferation, and myofibroblast transformation responses after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 411-433.
12. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. Evidence of Successful Near Vision Enhancement With a New Technique: PreSbyopic Allogenic Refractive Lenticule (PEARL) Corneal Inlay Using a SMILE Lenticule. *J Refract Surg* 2017; 33(4): 224-229.
13. Barraquer JI. Queratomileusis y queratofakia. Bogotá: Instituto Barraquer de América; 1980: 342.
14. Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, et al. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor. *J Refract Surg* 2013; 29: 777-782.
15. Sun L, Yao P, Li M, et al. The Safety and Predictability of Implanting Autologous Lenticule Obtained by SMILE for Hyperopia. *J Refract Surg* 2015; 31(6): 374-379.
16. Ganesh S, Brar S, Rao PA. Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea* 2014; 33: 1355-1362.
17. Studer HP, Pradhan KR, Reinstein DZ, et al. Biomechanical modeling of femtosecond laser keyhole endokeratophakia surgery. *J Refract Surg* 2015; 31: 480-486.
18. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA – riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385-389.
19. Wollensak G, Spörl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* 2003; 35: 324-328.
20. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, et al. Collagen cross-linking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 621-624.
21. Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, et al. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 918-923.
22. Fadlallah A, Dirani A, Rami HE, et al. Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2013; 29: 84.

23. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F, et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 2084-2091.
24. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, et al. Posterior linear stromal haze formation after simultaneous photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5030-5033.
25. Ganesh S, Sheetal Brar S. Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus – Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea* 2015; 34: 1331-1339.
26. Mulet M, Alio JL, Knorz MC. Hydrogel intracorneal inlays for the correction of hyperopia: outcomes and complications after 5 years of follow-up. *Ophthalmology* 2009; 116(8): 1455-1460.
27. Luengo-Gimeno F, Tan DT, Mehta JS. Evolution of deep anterior lamellar keratoplasty (DALK). *Ocul Surf* 2011; 9: 98-110.