

[ ARTIKEL REVIEW ]

## CORNEAL ULCERS TREATMENT

Yusi Farida

Faculty of Medicine, Universitas Lampung

### Abstract

*Extensive corneal ulcers require precise handling and fast for the prevention of the onset of complications such as descemetocele, perforation, endophthalmitis and blindness. Corneal ulcers that heal will cause cloudiness of the cornea and leading the second cause of blindness in Indonesia. The purpose of eradication treatment of corneal ulcers are eradication of the corneal ulcer, suppress inflammatory reactions so as not to aggravate the destruction of the cornea, accelerate healing epithelial defects, predominate the complications and improve visual acuity. This can be done by giving appropriate and prompt treatment according to culture and sensitivity test results causing microorganisms. Prognosis of corneal ulcers depends on the severity and rapid than get help, the type of microorganism causes and the presence or absence of complications arising. Management of corneal ulcers are not limited to providing antimicrobial, but the general state of repair as well as measures to ease the symptoms and eliminate the cause. Some of the causes of corneal ulcers include foreign bodies and contact lenses.*

**Keywords:** Corneal, causes, treatment, ulcers.

### Abstrak

Ulkus kornea yang luas memerlukan penanganan yang tepat dan cepat untuk mencegah perluasan ulkus dan timbulnya komplikasi seperti descemetocele, perforasi, endoftalmitis, bahkan kebutaan. Ulkus kornea yang sembuh akan menimbulkan kekeruhan kornea dan merupakan penyebab kebutaan nomor dua di Indonesia. Tujuan penatalaksanaan ulkus kornea adalah eradikasi penyebab dari ulkus kornea, menekan reaksi peradangan sehingga tidak memperberat destruksi pada kornea, mempercepat penyembuhan defek epitel, mengatasi komplikasi serta memperbaiki tajam penglihatan. Hal tersebut dapat dilakukan dengan pemberian terapi yang tepat dan cepat sesuai dengan kultur serta hasil uji sensitivitas mikroorganisme penyebab. Prognosis ulkus kornea tergantung pada tingkat keparahan dan cepat lambatnya mendapat pertolongan, jenis mikroorganisme penyebabnya, dan ada tidaknya komplikasi yang timbul. Penatalaksanaan ulkus kornea tidak terbatas pada pemberian anti mikroba, melainkan perbaikan keadaan umum, serta tindakan-tindakan untuk memperingan gejala dan menghilangkan penyebab. Beberapa penyebab ulkus kornea antara lain adalah benda asing dan lensa kontak.

**Kata kunci:** Kornea, penatalaksanaan, penyebab, ulkus

...

Korespondensi: Yusi Farida | yusifaridaaa@yahoo.co.id

### Pendahuluan

Ulkus kornea merupakan diskontinuitas atau hilangnya sebagian permukaan kornea akibat kematian jaringan kornea. Terbentuknya ulkus kornea diakibatkan oleh adanya kolagenase yang dibentuk oleh sel epitel baru dan sel radang. Gejala dari ulkus kornea yaitu nyeri, berair, fotofobia, blefarospasme, dan biasanya disertai riwayat trauma pada mata. Ulkus kornea yang luas memerlukan penanganan yang tepat dan cepat untuk mencegah perluasan ulkus dan

timbulnya komplikasi seperti descemetocele, perforasi, endoftalmitis, bahkan kebutaan. Ulkus kornea yang sembuh akan menimbulkan jaringan parut kornea dan merupakan penyebab kebutaan nomor dua di Indonesia.<sup>1</sup>

Tujuan penatalaksanaan ulkus kornea adalah eradikasi penyebab dari ulkus kornea, menekan reaksi peradangan sehingga tidak memperberat destruksi pada kornea, mempercepat penyembuhan defek



epitel, mengatasi komplikasi, serta memperbaiki tajam penglihatan. Prognosis ulkus kornea tergantung pada tingkat keparahan dan cepat lambatnya mendapat pertolongan, jenis mikroorganisme penyebabnya, dan ada tidaknya komplikasi yang timbul.<sup>1</sup>

Ulkus kornea yang luas memerlukan waktu penyembuhan yang lama, karena jaringan kornea bersifat avaskuler. Penyembuhan yang lama mungkin juga mempengaruhi ketaatan penggunaan obat. Dalam hal ini, apabila ketaatan penggunaan obat terjadi pada penggunaan antibiotik maka dapat menimbulkan masalah baru, yaitu resistensi. Tingginya angka resistensi dan terlambatnya pengamatan terhadap ulkus kornea menunjukkan bahwa pengetahuan akan penatalaksanaan terhadap ulkus kornea masih sangat kurang. Oleh karena itu tulisan ini dibuat untuk membahas tatalaksana terhadap ulkus kornea.<sup>1</sup>

## DISKUSI

Kornea adalah jaringan transparan yang ukurannya sebanding dengan kristal sebuah jam tangan kecil. Kornea ini disisipkan ke sklera di limbus, lengkung melingkar pada persambungan disebut sulkus sklaris. Kornea dewasa rata-rata mempunyai tebal 0,54 mm di tengah, sekitar 0,65 di tepi, dan diameternya sekitar 11,5 mm dari anterior ke posterior, kornea mempunyai lima lapisan, yaitu lapisan epitel (yang bersambung dengan epitel konjungtiva bulbaris), lapisan Bowman, stroma, membran Descemet, dan lapisan endotel.

Sumber nutrisi kornea adalah pembuluh-pembuluh darah limbus, aqueous humour dan air mata. Kornea superfisial juga mendapat oksigen sebagian besar dari atmosfer. Transparansi kornea dipertahankan oleh strukturnya seragam, avaskularitasnya dan deturgensinya.<sup>2</sup>

## Patofisiologi

Kornea merupakan bagian anterior dari mata, yang harus dilalui cahaya dalam perjalanan pembentukan bayangan di retina. Perubahan dalam bentuk dan kejernihan kornea mengganggu pembentukan bayangan yang baik di retina. Oleh karenanya, kelainan sekecil apapun di kornea, dapat menimbulkan gangguan penglihatan.<sup>4</sup>

Kornea bagian mata yang avaskuler, bila terjadi infeksi maka proses infiltrasi dan vaskularisasi dari limbus baru akan terjadi 48 jam kemudian. Badan kornea, *wandering cell* dan sel-sel lain yang terdapat dalam stroma kornea, segera bekerja sebagai makrofag, kemudian disusul dengan dilatasi pembuluh darah yang terdapat di limbus dan tampak sebagai injeksi perikornea. Selanjutnya terjadi infiltrasi dari sel-sel mononuklear, sel plasma, leukosit polimorfonuklear (PMN) yang mengakibatkan timbulnya infiltrat, yang tampak sebagai bercak berwarna kelabu, keruh dengan batas-batas tak jelas dan permukaan tidak licin, kemudian dapat terjadi kerusakan epitel dan timbullah ulkus kornea.<sup>5,6</sup>

## Etiologi

### 1. Infeksi



- a. Infeksi Bakteri: *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumonia* dan spesies *Moraxella* merupakan penyebab paling sering. Sebuah penelitian terbaru menyebutkan bahwa telah ditemukan *Acinetobacter junii* sebagai salah satu penyebab ulkus kornea.<sup>7</sup> Penyebab ulkus kornea 38,85% disebabkan oleh bakteri.<sup>8</sup>
  - b. Infeksi Jamur: disebabkan oleh *Candida*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Cephalosporium* dan spesies mikosis *fungoides*. Penyebab ulkus kornea 40,65% disebabkan oleh jamur.<sup>8</sup>
  - c. Infeksi virus  
Ulkus kornea oleh virus herpes simplex cukup sering dijumpai. Bentuk khas dendrit dapat diikuti oleh vesikel-vesikel kecil dilapisan epitel yang bila pecah akan menimbulkan ulkus.
  - d. Acanthamoeba  
Infeksi kornea oleh *Acanthamoeba* sering terjadi pada pengguna lensa kontak lunak. Infeksi juga biasanya ditemukan pada bukan pemakai lensa kontak yang terpapar air yang tercemar.
2. Noninfeksi
    - a. Bahan kimia, bersifat asam atau basa tergantung pH;
    - b. Radiasi atau suhu;
    - c. Sindrom Sjorgen;
    - d. Defisiensi vitamin A;
    - e. Obat-obatan (kortikosteroid, idoxiuridine, anestesi topikal, immunosupresif);
    - f. Kelainan dari membran basal, misalnya karena trauma;
    - g. Paparan (exposur)<sup>9</sup>;
    - h. Neurotropik.

3. Sistem Imun (Reaksi Hipersensitivitas).

### Klasifikasi

Berdasarkan lokasi, dikenal ada 2 bentuk ulkus kornea, yaitu<sup>2</sup>:

1. Ulkus kornea sentral.
  - A. Ulkus kornea bakterialis
    - a. Ulkus Streptokokus  
Khas sebagai ulkus yang menjalar dari tepi ke arah tengah kornea (serpinginous). Ulkus berwarna kuning keabuan berbentuk cakram dengan tepi ulkus yang menggaung.<sup>10</sup>
    - b. Ulkus Stafilokokus  
Pada awalnya berupa ulkus yang berwarna putik kekuningan disertai infiltrat berbatas tegas tepat dibawah defek epitel.
    - c. Ulkus Pseudomonas  
Lesi pada ulkus ini dimulai dari daerah sentral kornea yang dapat menyebar ke samping dan ke dalam kornea. Gambaran berupa ulkus yang berwarna abu-abu dengan kotoran yang dikeluarkan berwarna kehijauan. Kadang-kadang bentuk ulkus ini seperti cincin. Dalam bilik mata depan dapat terlihat hipopion yang banyak. Secara histopatologi, khas pada ulkus ini ditemukan sel neutrofil yang dominan.<sup>10</sup>
    - d. Ulkus Pneumokokus  
Terlihat sebagai bentuk ulkus kornea sentral yang dalam. Tepi ulkus akan terlihat menyebar ke arah satu jurusan sehingga memberikan gambaran karakteristik yang disebut



ulkus serpen. Ulkus terlihat dengan infiltrasi sel yang penuh dan berwarna kekuning-kuningan. Penyebaran ulkus sangat cepat dan sering terlihat ulkus yang menggaung dan di daerah ini terdapat banyak kuman.

e. Ulkus *Neisseria gonorrhoeae*

Ulkus kornea yang terjadi karena *Neisseria gonorrhoeae* dan merupakan salah satu dari penyakit menular seksual. Gonore bisa menyebabkan perforasi kornea dan kerusakan yang sangat berarti pada struktur mata yang lebih dalam.

B. Ulkus kornea fungi

Pada permukaan lesi terlihat bercak putih dengan warna keabu-abuan yang agak kering. Tepi lesi berbatas tegas irregular, *feathery edge* dan terlihat penyebaran seperti bulu di bagian epitel yang baik. Terlihat suatu daerah tempat asal penyebaran di bagian sentral sehingga terdapat satelit-satelit disekitarnya. Pada infeksi kandida bentuk tukak lonjong dengan permukaan naik dan dapat terjadi neovaskularisasi akibat rangsangan radang.

C. Ulkus kornea virus

a. Ulkus kornea Herpes Zoster

Biasanya diawali rasa sakit pada kulit dengan perasaan lesu timbul 1-3 hari sebelum timbulnya gejala kulit. Pada mata ditemukan vesikel kulit dan edem palpebra, konjungtiva hiperemis, kornea keruh akibat terdapatnya infiltrat

subepitel dan stroma. Dendrit herpes zoster berwarna abu-abu kotor.

b. Ulkus kornea Herpes Simplex<sup>11</sup>

Biasanya gejala dini dimulai dengan tanda injeksi siliar yang kuat disertai terdapatnya suatu dataran sel di permukaan epitel kornea disusul dengan bentuk dendrit atau bintang infiltrasi. Bentuk dendrit herpes simplex kecil, ulseratif, jelas diwarnai dengan fluorescein.

D. Ulkus kornea *Acanthamoeba*

Awal dirasakan sakit yang tidak sebanding dengan temuan kliniknya, kemerahan dan fotofobia. Tanda klinik khas adalah ulkus kornea indolen, cincin stroma, dan infiltrat perineural.



Gambar 1. Ulkus kornea *Acanthamoeba*<sup>2</sup>

2. Ulkus kornea perifer

a. Ulkus marginal

Merupakan peradangan kornea bagian perifer dapat berbentuk bulat atau segiempat, dapat satu atau banyak dan terdapat daerah kornea yang sehat dengan limbus.

b. Ulkus mooren

Merupakan ulkus kronik yang biasanya mulai dari bagian perifer kornea berjalan progresif ke arah sentral tanpa adanya kecenderungan untuk perforasi ditandai tepi tukak



bergaung dengan bagian sentral tanpa adanya kelainan dalam waktu yang agak lama.

### Manifestasi klinis

Gejala klinis pada ulkus kornea secara umum dapat berupa:

1. Gejala subjektif<sup>3</sup>
  - a. Eritema pada kelopak mata dan konjungtiva;
  - b. Sekret mukopurulen;
  - c. Merasa ada benda asing di mata;
  - d. Pandangan kabur;
  - e. Mata berair;
  - f. Bintik putih pada kornea, sesuai lokasi ulkus;
  - g. Silau;
  - h. Nyeri
2. Gejala objektif<sup>3</sup>
  - a. Injeksi siliar;
  - b. Hilangnya sebagian kornea dan adanya infiltrat;
  - c. Hipopion.

### Diagnosis

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan oftalmologis dengan menggunakan lampu celah serta pemeriksaan laboratorium. Anamnesis pasien penting pada penyakit kornea, sering dapat diungkapkan adanya riwayat trauma, benda asing, abrasi, adanya riwayat penyakit kornea yang bermanfaat, misalnya keratitis akibat infeksi virus herpes simplek yang sering kambuh. Hendaknya ditanyakan pula riwayat pemakaian obat topikal oleh pasien seperti kortikosteroid yang merupakan predisposisi bagi penyakit bakteri,

fungi, virus terutama keratitis herpes simplek.<sup>2</sup>

Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan gejala berupa adanya injeksi siliar, kornea edema, terdapat infiltrat, hilangnya jaringan kornea disertai adanya jaringan nekrotik. Pada kasus berat dapat terjadi iritis yang disertai dengan hipopion.<sup>3</sup>

Disamping itu perlu juga dilakukan pemeriksaan diagnostik seperti ketajaman penglihatan, pemeriksaan slit-lamp, respon reflek pupil, pewarnaan kornea dengan zat fluoresensi, dan *scrapping* untuk analisa atau kultur (pulasan gram, giemsa atau KOH).<sup>3</sup>

Karena gambaran klinis tidak dapat digunakan untuk membuat diagnosis etiologik secara spesifik, diperlukan pemeriksaan mikrobiologik, sebelum diberikan pengobatan empirik dengan antibiotika. Pengambilan spesimen harus dari tempat ulkusnya, dengan membersihkan jaringan nekrotik terlebih dahulu; dilakukan secara aseptik menggunakan spatula Kimura, lidi kapas steril, kertas saring atau Kalsium alginate swab. Pemakaian media penyubur BHI (Brain Heart Infusion Broth) akan memberikan hasil positif yang lebih baik daripada penanaman langsung pada medium isolasi. Medium yang digunakan adalah medium pelat agar darah, media coklat, medium Sabaraud untuk jamur dan Thioglycolat. Selain itu dibuat preparat untuk pengecatan gram. Hasil pewarnaan gram dapat memberikan informasi morfologik tentang kuman penyebab yaitu termasuk kuman gram (+) atau Gram (-) dan dapat digunakan sebagai dasar pemilihan antibiotika awal sebagai pengobatan empirik.<sup>2</sup>



## Komplikasi

Komplikasi yang paling sering timbul berupa:

1. Kebutaan parsial atau komplit karena endoftalmitis;
2. Prolaps iris;
3. Sikatrik kornea;
4. Katarak;
5. Glaukoma sekunder.

## Penatalaksanaan

Ulkus kornea adalah keadaan darurat yang harus segera ditangani oleh spesialis mata agar tidak terjadi cedera yang lebih parah pada kornea.<sup>12</sup>

1. Penatalaksanaan non-medikamentosa:
  - a. Jika memakai lensa kontak, secepatnya untuk melepaskannya;
  - b. Jangan memegang atau menggosok-gosok mata yang meradang;
  - c. Mencegah penyebaran infeksi dengan mencuci tangan sesering mungkin dan mengeringkannya dengan handuk atau kain yang bersih;
  - d. Menghindari asap rokok, karena dengan asap rokok dapat memperpanjang proses penyembuhan luka.<sup>13</sup>
2. Penatalaksanaan medikamentosa:

Penatalaksanaan ulkus kornea harus dilakukan dengan pemberian terapi yang tepat dan cepat sesuai dengan kultur serta hasil uji sensitivitas mikroorganisme penyebab. Adapun obat-obatan antimikrobia yang dapat diberikan berupa:

### A. Antibiotik

Antibiotik yang sesuai dengan kuman penyebabnya atau yang

berspektrum luas diberikan dapat berupa salep, tetes atau injeksi subkonjungtiva. Pada pengobatan ulkus sebaiknya tidak diberikan salep mata karena dapat memperlambat penyembuhan dan dapat menimbulkan erosi kornea kembali. Berikut ini contoh antibiotik: Sulfonamide 10-30%, Basitrasin 500 unit, Tetrasiklin 10 mg, Gentamisin 3 mg, Neomisin 3,5-5 mg, Tobramisin 3 mg, Eritromisin 0,5%, Kloramfenikol 10 mg, Ciprofloksasin 3 mg, Ofloksasin 3 mg, Polimisin B 10.000 unit.

### B. Anti jamur

Terapi medikamentosa di Indonesia terhambat oleh terbatasnya preparat komersial yang tersedia. Berdasarkan jenis keratinitis yang dihadapi bisa dibagi:

- a. Jamur berfilamen: topikal amphotericin B, Thiomerol, Natamycin, Imidazol;
- b. Ragi (yeast): Amphotericin B, Natamycin, Imidazol, Micafungin 0,1% tetes mata<sup>14,15</sup>;
- c. Actinomyces yang bukan jamur sejati: golongan sulfa, berbagai jenis antibiotik.

### C. Anti Viral

Untuk herpes zoster pengobatan bersifat simptomatik diberikan steroid lokal untuk mengurangi gejala, sikloplegik, antibiotik spektrum luas untuk infeksi sekunder, analgetik bila terdapat indikasi serta antiviral topika berupa salep asiklovir 3% tiap 4 jam.

### D. Anti acanthamoeba



Dapat diberikan poliheksametilen biguanid + propamidin isetionat atau salep klorheksidin glukonat 0,02%.

Obat-obatan lainnya yang dapat diberikan yaitu:

a. Sulfas atropin sebagai salep atau larutan. Kebanyakan dipakai sulfas atropin karena bekerja lama 1-2 minggu. Efek kerja sulfas atropin:

1. Sedatif, menghilangkan rasa sakit.
2. Dekongestif, menurunkan tanda-tanda radang.
3. Menyebabkan paralysis M. siliaris dan M. konstriktor pupil.

Dengan lumpuhnya M. siliaris mata tidak mempunyai daya akomodasi sehingga mata dalam keadaan istirahat. Dengan lumpuhnya M. konstriktor pupil, terjadi midriasis sehingga sinekia posterior yang ada dapat terlepas dan dapat mencegah pembentukan sinekia posterior yang baru.<sup>12</sup>

b. Skopolamin sebagai midriatika.

c. Analgetik.

Untuk menghilangkan rasa sakit, dapat diberikan tetes pantokain, atau tetrakain tetapi jangan sering-sering.

Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa pemberian *nerve growth factor* (NGF) secara topikal menginisiasi aksi penyembuhan luka pada ulkus kornea yang disebabkan oleh trauma kimia, fisik dan iatrogenik serta

kelainan autoimun tanpa efek samping.<sup>16</sup>

### 3. Penatalaksanaan bedah:

#### a. Flap Konjungtiva<sup>21</sup>

Tatalaksana kelainan kornea dengan flap konjungtiva sudah dilakukan sejak tahun 1800-an.

Indikasinya adalah situasi dimana terapi medis atau bedah mungkin gagal, kerusakan epitel berulang dan stroma ulserasi. Dalam situasi tertentu, flap konjungtiva adalah pengobatan yang efektif dan definitif untuk penyakit permukaan mata persisten.

Tujuan dari flap konjungtiva adalah mengembalikan integritas permukaan kornea yang terganggu dan memberikan metabolisme serta dukungan mekanik untuk penyembuhan kornea. Flap konjungtiva bertindak sebagai patch biologis, memberikan pasokan nutrisi dan imunologi oleh jaringan ikat vaskularnya.

Indikasi yang paling umum penggunaan flap konjungtiva adalah dalam pengelolaan ulkus kornea persisten steril. Hal ini mungkin akibat dari denervasi sensorik kornea (keratitis neurotropik yaitu, kelumpuhan saraf kranial 7 mengarah ke keratitis paparan, anestesi kornea setelah herpes zoster oftalmikus, atau ulserasi metaherpetik berikut HSK kronis) atau kekurangan sel induk limbal. Penipisan kornea dekat limbus dapat dikelola dengan flap



konjungtiva selama kornea tidak terlalu menipis.

b. Keratoplasti

Merupakan jalan terakhir jika penatalaksanaan diatas tidak berhasil. Indikasi keratoplasti<sup>18</sup>:

1. Dengan pengobatan tidak sembuh;
2. Terjadinya jaringan parut yang mengganggu penglihatan;
3. Kedalaman ulkus telah mengancam terjadinya perforasi.



**Gambar 2.** Keratoplasti<sup>18</sup>

Ada dua jenis keratoplasti yaitu:

- A. Keratoplasti penetrans, berarti penggantian kornea seutuhnya. Karena sel endotel sangat cepat mati, mata hendaknya diambil segera setelah donor meninggal dan segera dibekukan. Mata donor harus dimanfaatkan <48 jam. Tudung korneo sklera yang disimpan dalam media nutrisi boleh dipakai sampai 6 hari setelah donor meninggal dan pengawetan dalam media biakan jaringan dapat tahan sampai 6 minggu.<sup>18</sup>

Telah dilakukan penelitian tentang pendonoran jaringan kornea manusia dari sisik ikan (Biocornea). Penelitian dilakukan pada kelinci dan menunjukkan hasil bahwa

Biocornea sebagai pengganti yang baik memiliki biokompatibilitas tinggi dan fungsi pendukung setelah evaluasi jangka panjang.<sup>19</sup>

- B. Keratoplasti lamelar, berarti penggantian sebagian dari kornea. Untuk keratoplasti lamelar, kornea dapat dibekukan, didehidrasi, atau disimpan dalam lemari es selama beberapa minggu.<sup>18</sup>

Selama dekade terakhir, tatalaksana bedah untuk penyakit endotel telah berkembang dengan cepat ke arah keratoplasti endotel, atau transplantasi jaringan selektif. Keratoplasti endotel menawarkan keuntungan yang berbeda dalam hal hasil visual dan sayatan lebih kecil.<sup>6,18</sup>

Sebuah penelitian terkini menyatakan bahwa pemberian terapi tambahan berupa fototerapi laser argon sangat berguna dalam pengobatan ulkus kornea.<sup>20</sup>

## SIMPULAN

Ulkus kornea adalah suatu keadaan kehilangan kontinuitas kornea baik karena penyebab infeksi ataupun non infeksi. Penatalaksanaan ulkus kornea dapat dilakukan dengan pemberian terapi yang tepat dan cepat sesuai dengan kultur serta hasil uji sensitivitas mikroorganisme penyebab.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rajesh, S.K., Patel, D.N, Sinha, M. A Clinical Microbiological Study of Corneal Ulcer Patients at Western Gujarat, India. Microbiological study of corneal ulcer. 2013;51(6):399.



2. Vaughan, D.G., Asbury, T., Riordan, P. *Oftalmologi Umum*. 14<sup>th</sup> Ed. Alih bahasa: Tambajong J, Pendit BU. Jakarta: Widya Medika. 2012: 220
3. Ilyas, S. *Glaukoma (Tekanan Bola Mata Tinggi)*. Jakarta: Balai penerbit FK UI. 2010.
4. Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia. *Ulkus Kornea dalam: Ilmu Penyakit Mata Untuk Dokter Umum dan Mahasiswa Kedokteran*. Penerbit Sagung Seto Jakarta. 2012.
5. Srinivasan, M., Gonzales, C., George, C., Cevallos, V., Mascarenhas, J., Asokan, B., et al. Epidemiologi and aetiological diagnosis of corneal ulcer. *Br J Ophtalmol*. 2007 Nov;81(11):965-971.
6. Patel, S.V. Graft survival and endothelial outcomes in the new era of endothelial keratoplasty. *J Exer*. 2012 Feb;95(1):40-7.
7. Broniek, G., Langwinska-Wosko, E., Szaflik, J., Wroblewska, M. 2014. *Acinetobacter junii* as an aetiological agent of corneal ulcer. *Infection*. 2014 Feb. 42(6):1051-3.
8. Amatya, R., Shrestha, S., Khanal, B., Gurung, R., Poudyal, N., Badu., BP., et al. Etiological agents of corneal ulcer: five years prospective study in eastern Nepal. *Nepal Med Coll J*. 2012 Sep;14(3):219-22.
9. Werli, A.A., Ercole, F.F., Herdman, T.H., Chianca, T.C.M. Nursing interventions for adult intensive care patients with risk for corneal injury: a systematic review. *Int J Nurs Knowl*. 2013 Feb;24(1):25-9.
10. Karthikeyan, R.S., Ganesa, R., Lakshmi, J., Sixto, L., Jonida, T., Arne, R., et al. Host response and bacterial virulence factor expression in *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* corneal ulcers. *Pone Journal*. 2013 Jun;8(6):867.
11. Hartley, C. Aetiology of corneal ulcers assume FHV-1 unless proven otherwise. *J Feline Med Surg*. 2010 Jan;12(1):24-35.
12. Kunwar M, Adhikari, R.K., Karki, D.B. Microbial flora of corneal ulcers and their drug sensitivity. *MSJBH*. 2013;12(2):14-16.
13. Jetton, J.A., Ding, K., Stone, DU. Effects of tobacco smoking on human corneal wound healing. *Cornea*. 2014 May;33(5):453-6.
14. Matsumoto, Y., Dogru, M., Goto, E., Fujishima, H., Tsubota, K. Successful topical application of a new antifungal agent, micafungin, in the treatment of refractory fungal corneal ulcers: report of three cases and literature review. *Cornea*. 2005 Aug;24(6):748-53.
15. Lalitha, P., Sun, C.Q., Prajna, N.V., Karpagam, R., Geetha, M., O'Brien, K.S., et al. In vitro susceptibi-lity of filamentous fungal isolates from a corneal ulcer clinical trial. *Am J Ophtalmol*. 2014 Feb;157(2):318-26.
16. Aloe, L., Tirassa, P., Lambiase, A. The topical application of nerve growth factor as a pharmacological tool for human corneal and skin ulcers. *Pharmacol Res*. 2008 Apr;57(4):253-8.
17. Droutsas, K., Ham, L., Dapena, I., Geerling, G., Oellerich, S., Melles, G. Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2010 Jun;227(6):467-77.
18. Yum, H.R., Kim, M.S., Kim, E.C. Retrocorneal membrane after Descemet endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2013 Sep;32(9):1288-90.
19. Yuan, F., Wang, L., Lin, C., Chou, C., Li, L A cornea substitute derived from fish scale: 6-month follow up on rabbit model. *J Ophthalmol*. 2014 Jun;91(10):40.
20. Khater, M.M., Selima, A.A., El-Shorbagy, M.S. Role of argon laser as an adjunctive therapy for treatment of resistant infected corneal ulcers. *Clin Ophthalmol*. 2014;23(8):1025-30.
21. Edward J. H. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film 1st Edition*. Elsevier. USA. 2013.

