

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO**

Sari Kepustakaan : *Corneal Collagen Cross Linking*
Penyaji : Mia Rachmawati Novitasari
Pembimbing : dr. Susi Heryati, Sp.M(K).

Telah Diperiksa dan Disetujui oleh
Pembimbing Unit Infeksi dan Imunologi

dr. Susi Heryati, Sp.M(K).

Senin, 17 April 2017

Pukul 07.00 WIB

I. Pendahuluan

Sebuah *cross-link* adalah ikatan yang menghubungkan rantai satu polimer dengan polimer yang lain. Konsep *cross-linking* bukan merupakan ide baru dan merupakan hal yang biasa digunakan pada polimer sintetik. Penggunaan di dunia kedokteran mulanya dilakukan pada ilmu kedokteran gigi yaitu pemakaian radiasi sinar ultraviolet (UV) untuk mengeraskan materi sintetik kemudian menjadi ide pemakaian untuk digunakan dengan cara yang sama pada kornea manusia.¹

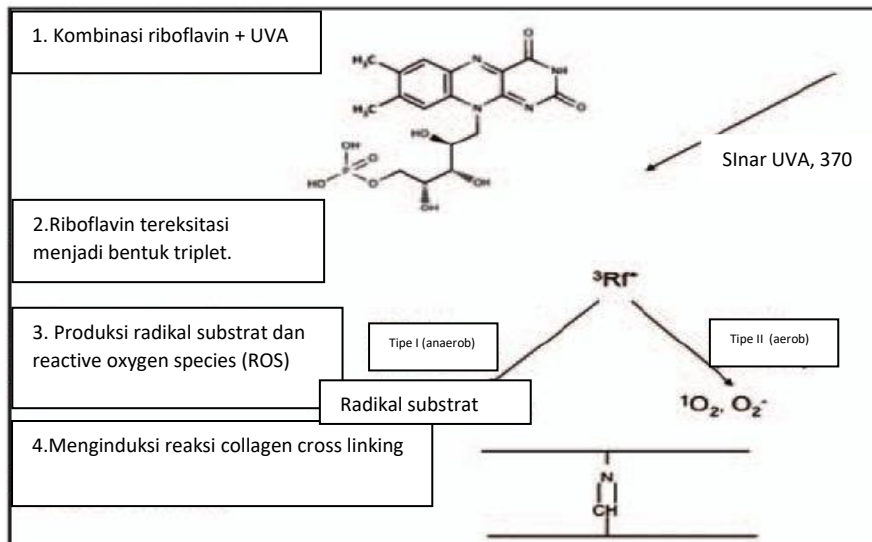
Orang yang dianggap berkontribusi untuk pengembangan *Corneal Collagen Cross Linking (CXL)* adalah Theo Seiler, MD, PhD yang bekerja di *Department of Ophthalmology Technische Universität of Dresden* dan merupakan yang pertama kali mengaplikasikan prinsip *cross-linking* pada serat kolagen kornea. Terinspirasi dari reaksi fotokimia yang digunakan pada kedokteran gigi dan biomaterial, Seiler, bersama dengan Spoerl dan Wollensak melakukan percobaan terapi fotopolimerisasi untuk menghasilkan ikatan kimia tambahan sehingga dapat memperkuat stroma kornea. Pada tahun 1998 mereka menginisiasi percobaan pertama di University Eye Clinic of Dresden di Jerman dan hasilnya dikenal dengan nama protokol Dresden.^{2,3}

Corneal Collagen Cross Linking (CXL) sebagai terapi progresif keratokonus pertama kali diperkenalkan oleh Wollensak pada tahun 2003. Terapi ini telah disetujui pada penggunaan klinis di Uni Eropa sejak Desember 2006. CXL adalah metode untuk menstabilisasi jaringan dengan cara meningkatkan kekuatan daya tarik, rigiditas dan resistensi biokimia aktivitas kolagen kornea. Tujuan CXL adalah untuk mencegah perburukan ektasia kornea sehingga mengurangi indikasi dilakukannya *penetrating keratoplasty*.^{1,2,3}

II. Prinsip Dasar *Corneal Collagen Cross Linking*

Kornea adalah suatu kompleks biomekanik, dengan lapisan stroma dan membrana Bowman sebagai lapisan kolagen utamanya sehingga merupakan penentu kekuatan dan daya tarik kornea. Lapisan stroma kornea dengan ketebalan 500nm adalah yang paling tebal terdiri dari 78% air, 15% kolagen dan 7 % protein

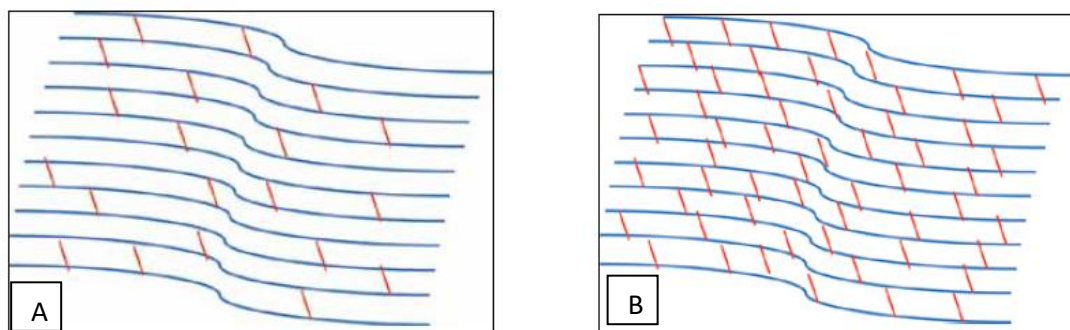
non kolagen, proteoglikan dan garam. Sebanyak 300-500 lamellar terbentang dari limbus ke limbus dan tersusun bertumpuk dengan seimbang.^{2,3}



Gambar 2.1 Prinsip CXL
Dikutip dari Hafezi²

Terapi CXL menggunakan radiasi sinar ultraviolet A dengan panjang gelombang 370nm, dosis 5,4/cm² dan intensitas pancaran 3mW/cm². Riboflavin yang juga dikenal sebagai vitamin B2 berwarna kuning atau kuning orange, biasanya digunakan untuk pewarnaan makanan dan sebagai tambahan pada makanan bayi., sereal, dan minuman berenergi. Sifatnya tidak mudah larut dalam air, sehingga digunakanlah bentuk riboflavin-5-phosphate yang larut air. Standar untuk CXL adalah larutan isotonik 0.1 % riboflavin, yang didapat dari campuran antara 10 mg riboflavin-5-phosphate dalam 10 ml dextran T-500 20%. Riboflavin adalah sebuah molekul yang besar, dengan berat molekul 376.37 g/mol yang tidak dapat menembus membran epitel yang intak. Menurut Wollensak, UVA mengaktifkan fotosensitizer riboflavin sehingga tereksitasi menjadi bentuk triplet dan membentuk *reactive oxygen species (ROS)* yang utamanya terdiri dari senyawa oksigen tunggal (O_2) dan radikal anion superoksida (O_2^-). ROS selanjutnya akan bereaksi dengan molekul-molekul yang kemudian merangsang terbentuknya ikatan kimia yang membentuk jembatan antara zat amino diantara serat-serat kolagen. Efek biokimia terjadi segera setelah iradiasi menyebabkan peningkatan kekakuan biomekanik kornea sekitar 300%.^{1,2}

Efek CXL pada kornea yang pertama adalah efek biomekanik, kedua adalah efek termogenik dan yang terakhir efek morfologik. CXL menginduksi rantai polipeptida kolagen untuk menjauh sehingga jarak antar molekul kolagen meningkat. CXL berefek maksimal pada anterior kornea, diameter kolagen meningkat secara signifikan hanya pada stroma bagian depan, CXL dapat meningkatkan kekakuan kornea sebesar 328,9% dan juga meningkatkan modulus Young pada kornea manusia. CXL juga mempunyai efek menurunkan permeabilitas kornea, efek antihidrasi dan antiinfeksi, selain itu CXL terbukti dapat menstimulasi *remodeling* kornea secara signifikan dan aman serta efektif dalam menahan proses ektatik kornea. Terdapat 2 variasi prosedur CXL, yang pertama adalah *Epithelial Off (Epi-off)* CXL, dimana lapisan epitel kornea dilepaskan sehingga langsung terekspos dengan lapisan stroma anterior, metode kedua disebut *Transepithelial (Epi-on)* CXL, dimana epitel kornea dibiarkan tetap utuh. *Epi-off* merupakan teknik klasik yang sudah terbukti dan sudah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration (FDA)*, tujuan pelepasan lapisan epitel kornea adalah untuk memudahkan dan meningkatkan absorpsi riboflavin pada serat kolagen stroma dan menghilangkan barrier pada iradiasi UVA. Hasil dari penggunaan teknik CXL ini dilaporkan terdapat peningkatan pada ketajaman penglihatan dan pendataran pada pembacaan keratometri serta penurunan jumlah keratosit segera setelah terapi diikuti dengan pemulihan post-operatif yang progresif 6 bulan setelah terapi.^{2,3,4}



Gambar 2.2 A. Defisiensi interselular kolagen diantara ikatan serat kolagen.
B. Peningkatan jumlah ikatan serat kolagen setelah terapi CXL .

Dikutip dari Mazen ⁴

III. Persyaratan Metode *Corneal Collagen Cross Linking*

Kandidat terbaik untuk dilakukannya CXL adalah pada pasien-pasien dengan kelainan ektatik kornea progresif, ektasia pasca bedah refraktif kornea dengan sedikit atau tidak ada sikatrik kornea, pasien dengan tajam penglihatan terbaik diatas 20/40, usia dewasa muda diatas 19 tahun, atau pada fase awal penyakit, dengan mematuhi kriteria diatas telah terbukti mengurangi komplikasi dan rata-rata kegagalan CXL secara signifikan. Kontraindikasi dilakukannya CXL adalah pada pasien-pasien usia dibawah 8 tahun, ketebalan kornea kurang dari 400mikron setelah epitel dibuang, pasien dengan nilai kurvatura $K > 65$ D preoperasi, pasien yang sedang hamil atau menyusui, pasien dengan kekeruhan kornea sentral yang berat, pasien *dry eye*, pernah menderita infeksi HSV sebelumnya, penyembuhan luka yang lambat, pasien-pasien dengan penyakit autoimun, pasien dengan kekeruhan kornea sentral atau parasentral, dan penggunaan rigid lensa kontak lebih dari 4 minggu sebelum dilakukannya evaluasi dasar. Untuk pasien-pasien yang tidak memenuhi persyaratan untuk dilakukannya CXL, baik karena penyakit kronis ataupun hal lainnya, *deep anterior lamellar* atau transplantasi kornea *full thickness* menjadi pilihan terapi. Pasien berusia diatas 40 tahun seharusnya sudah tidak mengalami progresivitas lagi dan harus dilakukan pengawasan atas perkembangan penyakitnya, apabila terjadi progresivitas maka pasien tersebut menjadi kandidat untuk dilakukannya CXL.^{9,10}

IV. *Collagen Cross Linking* pada Penyakit Ektasia Kornea

Ektasia kornea didefinisikan sebagai kegagalan biomekanik kronis yang mengakibatkan penipisan dan protrusi tanpa adanya reaksi inflamasi yang akut. Perubahan ini sifatnya progresif dan biasanya menyebabkan astigmatisme iregular yang mungkin berkaitan dengan miopia. Berdasarkan pola penipisannya, ektatik kornea diklasifikasikan menjadi 3 tipe penyakit primer, yaitu keratokonus, *pellucid marginal degeneration* (PMD) dan keratoglobus. Ektatik kornea sekunder biasanya didapat dari trauma atau operasi kornea sebelumnya.^{1,2}

4.1 Keratokonus

Keratokonus merupakan ektasia primer yang paling sering dijumpai, adalah suatu degenerasi kornea yang bersifat bilateral dan non inflamasi, terjadi penonjolan pada bagian kornea yang mengalami penipisan. Penonjolan ini menyebabkan miopi, astigmatisme irregular dan menurunkan kualitas penglihatan. Sampai saat ini belum ada literatur yang menunjukkan secara spesifik faktor genetik yang dapat diidentifikasi meskipun ada kecenderungan bahwa keratokonus memiliki komponen genetik. Degenerasi kornea yang terjadi merupakan hasil dari pelemahan kolagen stroma secara biokimia yang menyebabkan penipisan kornea terjadi secara progresif sehingga menghasilkan bentuk kornea yang sangat cekung. Penyakit ini biasanya mulai tampak dari saat pubertas usia antara 10-20 tahun dan mulai berhenti progresivitasnya pada dekade keempat kehidupan.^{1,3}



Gambar 4.1 Penipisan stroal pada keratoconus.
Dikutip dari Hafezi¹

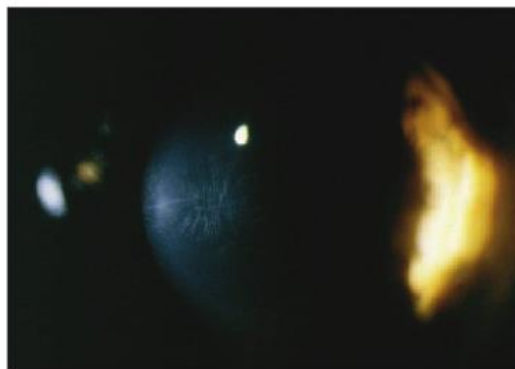
Pada tahap awal atau disebut *frustre form* penyakit ini biasanya belum menimbulkan gejala dan seringkali terlewatkan pada saat pemeriksaan. Pada perjalanannya penyakit ini dapat menurunkan ketajaman penglihatan yang tidak dapat dikoreksi dengan menggunakan lensa.^{1,2}

Pada kasus sedang hingga berat, lingkaran hemosiderin atau biasa disebut *Fleischer's ring* biasa tampak pada daerah kornea. Tanda lainnya adalah *Vogt's striae* yakni garis vertikal yang disebabkan kompresi dari membran descemet, yang biasanya menghilang saat dilakukan penekanan pada daerah kornea.^{2,3}



Gambar 4.2 *Fleischer ring* (panah putih)
Dikutip dari Hafezi ²

Kompresi pada membran descemet biasa terjadi pada keratokonus yang parah dan dapat juga menyebabkan edema akut pada stroma (*Hydrops*), hilangnya penglihatan yang mendadak serta nyeri.^{1,2}



Gambar 4.3 *Vogt's striae*.
Dikutip dari Hafezi ²

Secara histopatologi keratokonus ditandai oleh tiga ciri yakni, penipisan stroma kornea, pecahnya lapisan bowman dan penumpukan besi pada lapisan basal dari epitel kornea. Degenerasi pada sel basal dari epitel kornea menuju lapisan bowman yang ditandai dengan akumulasi ferritin diantara sel epitel. Lapisan bowman seringkali mengalami pecah dan akan terisi kolagen dari stroma. Penurunan jumlah dari keratosit, degradasi fibroblas, distribusi yang tidak merata dari massa kolagen diantara dan di dalam lamellar dapat diamati biasanya terjadi pada puncak dari tonjolan.^{1,2}

Terapi dari keratokonus bermacam-macam mulai dari penggunaan lensa kontak hingga terapi operatif dan terapi yang terbaru adalah dengan CXL. Penatalaksanaan

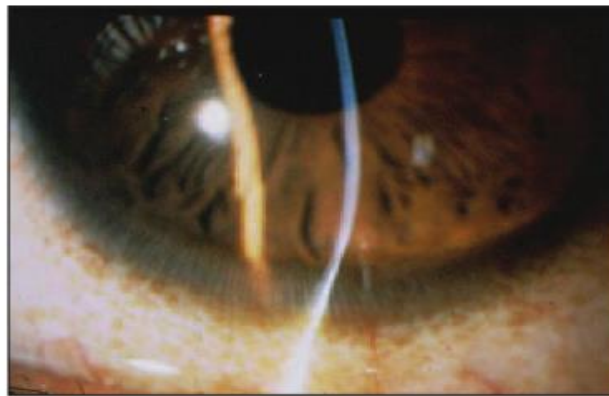
keratokonus sebelumnya di Amerika meliputi diagnosa penyakit saat terdapat keluhan subjektif atau ditemukannya kelainan objektif yang signifikan secara klinis, kemudian diikuti oleh pengelolaan visual menggunakan lensa kontak terutama tipe *rigid gas permeable* hingga progresivitas penyakit sampai pada titik dimana lensa kontak tidak dapat lagi mentolerir sehingga pada pasien akan disarankan untuk dilakukan transplantasi kornea, namun sekarang dengan terapi CXL kita dapat menghambat progresivitas dari keratokonus pada tahap yang masih sangat awal sehingga saat ini CXL telah menjadi standar pengobatan untuk keratokonus yang progresif. Tujuan utama pengobatan CXL lebih ditekankan untuk menghentikan perkembangan penyakit. Jika terjadi perbaikan topografi dan atau visual setelah CXL, maka dianggap sebagai suatu keuntungan sekunder.^{1,2,11}

Hersh *et.al* pada laporannya yang berjudul “*Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results*” yang dipublikasikan pada *Journal of Cataract and Refractive Surgery 2011*, mengatakan bahwa CXL efektif dalam meningkatkan UDVA (*uncorrected distance visual acuity*), CDVA (*corrected distance visual acuity*), nilai K maksimal dan nilai K rata-rata baik CDVA dan nilai K maksimum memburuk pada fase awal sampai dengan 1 bulan pasca pengobatan namun kemudian diikuti oleh perbaikan antara bulan ke 1, 3, 6 dan stabil setelahnya. Hasil yang didapat sejauh ini menunjukkan bahwa terapi CXL efektif dan banyak pasien tidak mengalami progresivitas 3 sampai 5 tahun sejak dilakukannya terapi.^{2,11}

4.2 Pellucid marginal degeneration (PMD)

PMD adalah suatu penipisan oleh di bagian inferior kornea pada posisi jam 4 sampai jam 8. Terdapat 1-2 mm area yang tidak terlibat diantara daerah yang mengalami penipisan dan limbus. Daerah yang mengalami protrusi paling banyak berada diatas daerah kornea yang mengalami penipisan dan ketebalan kornea bagian sentral biasanya normal. Seperti keratokonus, PMD bersifat progresif dan mengenai kedua mata, walaupun bisa saja terkena asimetris. PMD dibedakan dengan keratokonus dimana PMD secara khas mulai muncul pada usia yang lebih tua yaitu 30 tahun atau lebih dan berlangsung progresif diatas usia 50 tahun, dimana

keratokonus biasanya berhenti pada awal usia 40 tahun. Pada kasus lanjut, PMD dapat dengan mudah dibedakan dengan keratokonus pada pemeriksaan slit lamp karena lokasi khas daerah yang mengalami penipisan tersebut. Namun pada tahap awal dan menengah pola topografi kornea bisa terjadi tumpang tindih sehingga sulit membedakan antara PMD dengan keratokonus. Mirip dengan “*forme fruste*” pada keratokonus, terdapat tahap awal dari PMD yang disebut *forme fruste pellucid* dimana belum terdapat tanda-tanda klinis namun videokeratografi sudah menunjukkan hasil positif. PMD dikelompokkan menjadi 4 kategori, kategori 1-3 mungkin dapat dilakukan terapi CXL namun untuk kategori 4 dianggap terlalu lanjut untuk dilakukan CXL.^{2,3}

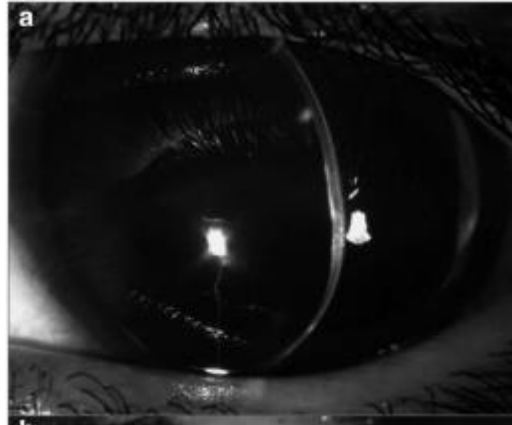


Gambar 4.4 Degenerasi *Pellucid Marginal*
Dikutip dari Hafezi ²

4.3 Keratoglobus

Keratoglobus adalah kelainan penipisan kornea yang bersifat bilateral, idiopatik non inflamasi yang dikarakteristikan dengan penipisan secara umum dan terjadi penonjolan kornea. Keratoglobus adalah suatu kelainan kongenital yang didapat saat lahir. Gejala klinisnya adalah penurunan penglihatan akibat myopia dan astigmatisme iregular, dapat terjadi hydrops akut akibat ruptur membran descemet yang bisa terjadi spontan ataupun akibat trauma minor. Penonjolan kornea diiringi penipisan kornea dari limbus ke limbus dan bersifat difus. Penipisan terutama terlihat pada limbus dan dapat mencapai seperlima dari ketebalan kornea. Berbeda

dengan keratokonus dan PMD dimana terjadi penonjolan kornea yang sifatnya regional, penonjolan kornea terjadi menyeluruh pada keratoglobus. Diameter kornea berukuran normal, membedakannya dari megalokornea dan glaukoma kongenital.^{1,2}



Gambar 4.5 Foto slit lamp dari pasien dengan bilateral keratoglobus.
Dikutip dari : Dikutip dari Hafezi²

4.4. Keratitis

Keratitis infeksi merupakan suatu keadaan yang banyak terjadi dan dapat dicegah, merupakan penyebab utama terjadinya kebutaan monokular di negara berkembang. Kebanyakan kasus adalah bakterial namun dapat pula disebabkan oleh virus, protozoa dan jamur. Standar terapi saat ini adalah dengan menggunakan obat-obatan antibiotik dan antifungal yang walaupun masih terbukti efektif namun pada beberapa kasus beberapa mikroorganisme telah menunjukkan resistensi terhadap antimikroba yang ada sekarang. Dengan demikian, bahkan dengan pengobatan yang tepat waktu, proses inflamasi dapat berkembang ditandai dengan memburuknya ulserasi, mencairnya kornea, dan terjadi perforasi. Ketika perawatan medis gagal, prosedur bedah seperti *flap* konjungtiva atau transplantasi kornea dapat digunakan. Beberapa studi melaporkan bahwa terdapat ulkus kornea yang berhasil diterapi dengan CXL. Sebuah studi eksperimental menemukan peningkatan resistensi terhadap enzim pencernaan di kornea, yaitu kolagenase, pepsin, dan tripsin. Sinar UVA terkait dengan riboflavin bertindak sebagai fotomediator, menyebabkan molekul riboflavin kehilangan keseimbangan internal mereka dan menciptakan

radikal bebas oksigen yang menyebabkan hubungan baru antara fibril kolagen. Restrukturisasi dari serat kolagen ini meningkatkan kekuatan biomekanik kornea. Oksigen radikal bebas memiliki efek antimikroba karena mereka mengganggu integritas membran sel bakteri, dengan demikian kombinasi dari UVA dan oksigen radikal bebas yang dihasilkan oleh CXL dapat bertindak secara sinergis untuk mengobati ulkus kornea baik melalui aksi antimikroba dan perlindungan kolagen terhadap degradasi oleh enzim proteolitik.^{2,7,12}



Gambar 4.5 Gambaran slit lamp pada mata dengan keratitis *Acanthamoeba* yang telah diterapi selama 3 bulan. Terapi CXL dilakukan pada pasien ini.
Dikutip dari Hafezi²

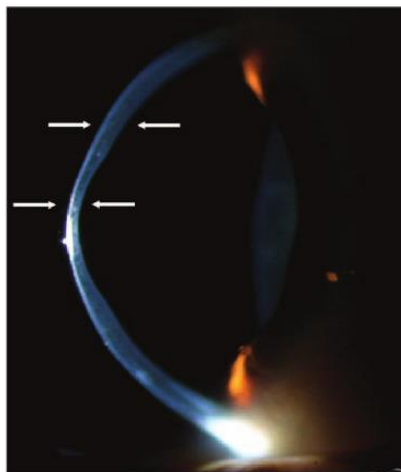
Strategi yang berbeda telah diusulkan untuk mengelola keratitis infeksi yang resisten terhadap beberapa obat. Studi menunjukkan bahwa CXL secara signifikan mengubah elastisitas kornea, menghasilkan peningkatan rigiditas sebesar 328 % dan meningkatkan resistensi terhadap enzim proteolitik, dengan demikian meningkatkan resistensi terhadap degradasi mikroba dan *melting kornea*. Jamur bersifat lebih invasif terhadap kornea dan dapat menembus membran Descemet yang utuh untuk masuk ke dalam bilik mata depan. CXL berefek pada stroma kornea bagian anterior sampai kedalaman sekitar 300 μ m, dengan demikian infeksi jamur yang lebih dalam memiliki efektifitas yang rendah dengan terapi CXL. CXL juga tidak memiliki efek pada keratitis fungal yang resisten terhadap obat-obatan.^{2,7,12}



Gambar4.6 Gambaran slit lamp pada mata 9 bulan post CXL. Infiltrat sudah berkurang
Dikutip dari Hafezi²

4.5. Ektasia Pasca Operasi LASIK

Ektasia adalah kelainan penipisan dan kelengkungan kornea yang terjadi secara progresif, banyak terjadi setelah proses operasi dan secara fungsional dan histologis analog dengan keratokonus. Gejala awal terjadinya ektasia adalah myopia dan astigmatisme, meningkatnya iregularitas kornea pada topografi, penurunan UDVA dan pengurangan CDVA. Faktor resiko terjadinya ektasia diantaranya adalah pola topografi kornea yang abnormal, pasien usia muda, bagian sentral kornea yang tipis, dan ketebalan sisa stromal yang rendah.^{1,2}



Gambar 4.7 Tampak ektasia pada slit lamp. (panah putih)
Dikutip dari Mazen¹

Alat-alat penunjang diagnostik terbaru dapat meningkatkan kemampuan kita dalam menyaring pasien dengan faktor resiko terjadinya ektasia. Laporan kasus pertama untuk dilakukannya CXL pada ektasia pasca lasik dipublikasikan tahun 2005 oleh Kohlhaas *et.al* . Pada tahun yang sama, Hafezi *et.al* membuat laporan serupa pada 10 mata yang tidak dapat mentoleransi penggunaan lensa kontak dan *difollow up* selama 2 tahun mendapatkan hasil 5 mata stabil dan 5 mata mengalami regresi kerateksia. LASIK yang dikombinasikan dengan CXL digunakan untuk meningkatkan hasil refraktif akhir setelah LASIK pada mata yang sehat. CLX digunakan untuk menstabilkan kornea, yang mungkin menjadi tidak stabil akibat tindakan *flap* kornea. Respon biokimia kornea berhubungan dengan patofisiologi dari regresi pasca LASIK, sehingga memodifikasi aspek biokimia kornea mungkin dapat membantu memberikan hasil yang positif. CLX sebagai kombinasi LASIK menunjukkan hasil koreksi refraksi yang stabil untuk jangka waktu yang lama dan mencegah terjadinya ektasia pasca LASIK.^{1,2}

V. Protokol Corneal Collagen Cross Linking

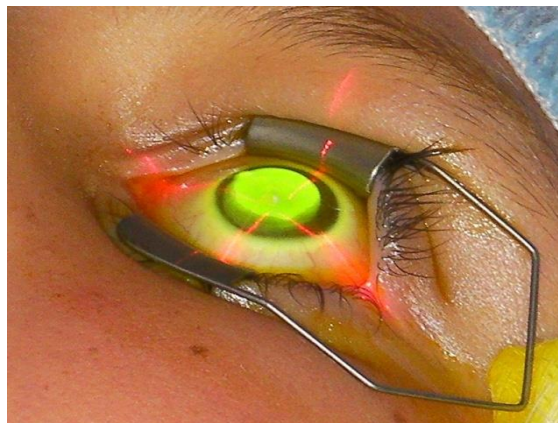
Prosedur CXL adalah dengan melakukan pengangkatan sebagian atau seluruh epitel sentral diikuti dengan dimasukkannya riboflavin 0,1% agar didapatkan penetrasi intrastromal. Bersamaan dengan diberikannya riboflavin, dilakukan penyinaran dengan sinar ultraviolet. Proses diatas mengakibatkan reaksi *cross-linking* stroma kornea pada kedalaman 200-300 μm . Terapi CXL dilakukan dengan mengikuti protokol Dresden, urutan terapinya sebagai berikut: yang pertama, terapi ini dilakukan pada kondisi steril di kamar operasi kemudian permukaan mata dilakukan anestesi dengan *propacain hydroclorida* 0,5%, setelah itu spekulum pada kelopak mata dipasang dan dilakukan pelepasan epitel kornea dengan menggunakan *hockey stick blade*, pelepasan epitel dilakukan sebanyak 8-10 mm di sentral kornea kemudian ketebalan kornea diukur, pada kebanyakan kasus teknik ini dilakukan pada kornea dengan ketebalan diatas 400nm, setelah itu cairan riboflavin isotonis 0,1% diaplikasikan selama 30 menit. Kornea kemudian disinari dengan sinar ultraviolet A pada 365-370 nm selama 30 menit dengan ditambahkan tetes riboflavin tiap 3 menit selama penyinaran UVA dilakukan. Setelah penyinaran

UVA selesai, spekulum kemudian dilepas dan diberikan moxifloxacin hydrochloride tetes mata 0,5%. Terakhir, tutup mata yang dilakukan tindakan dengan penutup mata *bandage contact lens*, pasien diberikan terapi antibiotik topical, anti inflamasi non steroid dan tetes mata lubrikans. ^{3,6}



Gambar 5.1 Proses penyinaran CXL
Dikutip dari Gracia ⁶

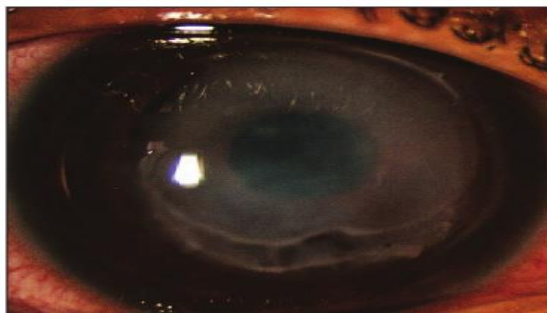
Setelah terjadi penyembuhan defek epitel, maka BCL dilepas dan antibiotik dihentikan, pasien bisa diberikan tetes mata yang mengandung air mata buatan. Kontrol untuk menilai kondisi dan kelengkungan kornea dilakukan pada bulan 1, 3, 6, dan 12. ^{2,3,6}



Gambar 5.2 Proses CXL
Dikutip dari Gracia ⁶

VI. Resiko dan Efek Samping *Corneal Collagen Cross Linking*

Belum ada efek samping sistemik yang dilaporkan dari penggunaan riboflavin pada CXL. Tidak ada efek samping sistemik dari penggunaan riboflavin oral dosis tinggi sampai dengan 43mg, sedangkan pasien CXL terpapar riboflavin pada saat terapi hanya sebesar 1,2 mg jauh dibawah jumlah yang direkomendasikan dianggap aman yaitu 43 mg. Komplikasi yang dapat ditimbulkan dari prosedur CXL adalah sebagai berikut yaitu komplikasi yang ditimbulkan langsung terkait pengelupasan epitel diantaranya reepitelisasi yang terlambat, infiltrat stromal baik steril maupun infeksius, kekeruhan kornea dan bekas luka pada kornea. Komplikasi tersebut dapat terjadi sebagai konsekuensi alami dari proses penyembuhan epitel atau iatrogenik dari pengobatan yang tidak memadai terutama akibat penggunaan obat tetes anti inflamasi nonsteroid (NSAID). Komplikasi yang terjadi akibat ketebalan epitel kornea yang abnormal termasuk diantaranya toksisitas endotel dan kegagalan terapi. Infiltrat stromal steril dihasilkan dari reaksi hipersensitivitas terhadap riboflavin ataupun sinar UVA pada stroma anterior. Keratitis infeksi adalah salah satu komplikasi yang dapat timbul akibat tindakan CXL meskipun diketahui bahwa kombinasi riboflavin dan UVA memiliki aksi antimikroba secara signifikan, hal ini dapat terjadi akibat adanya defek epitel akibat penggunaan lensa kontak dan kortikosteroid topikal, diyakini juga bahwa prosedur CXL dapat memicu reaktivasi dari herpes simpleks menghasilkan keratitis herpes pada mata pasien. CXL secara umum termasuk terapi yang aman, komplikasi paling banyak berhubungan dengan prosedur *epi-off* dan terutama lebih disebabkan oleh debridement epitel daripada prosedur CXL itu sendiri.^{1,2,3}



Gambar 6.1 Kekeruhan sentral kornea dan melting midperifer kornea pasca CXL akibat penggunaan NSAID yang berkepanjangan
Dikutip dari Hafezi ²

VII. Simpulan

Corneal Collagen Cross Linking adalah terapi terbaru yang terbukti efektif dalam menahan progresifitas penyakit-penyakit ektasia kornea seperti keratokonus, *pellucid marginal degeneration*, keratoglobus, keratitis infeksi dan ektasia pasca LASIK. CXL bekerja dengan meningkatkan ikatan diantara serat-serat kolagen kornea sehingga terjadi peningkatan rigiditas diantara serat-serat kolagen tersebut. CXL dilakukan dengan mengaplikasikan riboflavin pada kornea mata yang sudah dilakukan debridement epitel ataupun tanpa debridemen dan kemudian diiradiasi dengan sinar ultraviolet A. Terapi CXL termasuk cukup aman dan terbukti dapat mencegah progresifitas ektasia sehingga mengurangi kebutuhan akan *penetrating keratoplasty*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hafezi Farhad, Randleman Bradley J. Corneal Collagen Cross-Linking. United States of America : SLACK Incorporation ; 2013. Hal. 13-88.
2. Sinjab,Mazen.Cummings Arthur. Corneal Collagen Cross Linking. Switzerland: Springer; 2017. Hal 2-75.
3. Wollensak, Gregor. Crosslinking treatment of progressive keratoconus : new hope. Lippincott Williams&Wilkins, Inc. 2006.
4. Sinjab,Mazen. Management Modalities for Keratoconus.Cataract & Refractive Surgery Today Europe : November-December 2012. Hal. 40-48
5. Cummings,Arthur. Newer protocols and future in collagen cross linking. Indian Journal of Ophtalmology. 2013. Hal 255-257.
6. Rechichi,Miguel. Corneal collagen crosslinking: Past, present and future of conservative treatment for keratoconus. Clinical and Experimental Ophtalmology. Juli 2014.Hal. 7-24.
7. Srinivasan,Muthiah. Keratitis : Corneal Collagen Cross-Linking Using Riboflavin and Ultraviolet-A Irradiation in Keratitis Treatment. Greece. Intech; 2012 . Hal 45-56.
8. Vazirai,Jayesh. Cross-Linking for Microbial Keratitis. . Indian Journal of Ophtalmology. 2013. Hal 441-444.
9. Cummings,Arthur. The Future of Corneal Collagen Crosslinking. Cataract & Refractive Surgery Today Europe : Januari 2011. Hal. 36-58
10. Gromacki,Susan. The Complete Management of the Corneal Collagen Crosslinking Patient : Preoperative, Postoperative, and Contact Lenses. American Academy of Optometry . 2014 .
11. Sinjab, Mazen . Quick Guide to the Management of Keratoconus. New York : Springer; 2012. Hal 75-78.
12. Tabibian, D. Corneal Cross- Linking for Treatment of Infectious Keratitis.Journal Ophtlmic& Vision Research. 2015.