

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

Sari Kepustakaan : Penyembuhan Luka Kornea
Penyaji : Atika Andianti
Pembimbing : dr. Angga Fajriansyah, SpM(K)

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing

dr. Angga Fajriansyah, SpM(K)

Senin, 05 April 2021

Pukul 07.30 WIB

I. Pendahuluan

Kornea merupakan struktur okular yang terpapar langsung dengan lingkungan luar sehingga berisiko lebih tinggi untuk terjadi luka. Luka kornea yang paling sering dijumpai berupa abrasi kornea akibat trauma mekanik. Menurut penelitian Premchander dkk pada populasi usia 21-65 tahun, tiga penyebab luka kornea terbanyak antara lain abrasi kornea sebesar 30%, benda asing kornea sebesar 27%, dan trauma kimia sebesar 21%.¹⁻³

Peningkatan peredaran darah mempercepat respon jaringan dan mendukung proliferasi seluler sehingga proses penyembuhan jaringan menjadi lebih cepat. Proses penyembuhan luka kornea memiliki tantangan tersendiri karena kondisi avaskular kornea. Kondisi avaskular kornea disebut sebagai *angiogenic-privileged*. Karakteristik tersebut penting bagi kornea untuk dapat mempertahankan fungsinya.⁴⁻⁶

Proses penyembuhan luka yang berlangsung dengan baik dapat mengembalikan struktur dan fungsi kornea. Setiap lapisan kornea memiliki jenis sel berbeda dengan karakteristiknya masing-masing, sehingga terdapat mekanisme penyembuhan yang berbeda sesuai dengan lapisan yang cedera.⁶⁻⁸ Sari kepustakaan ini bertujuan untuk membahas anatomi dan fisiologi kornea, proses peradangan akut pasca trauma, serta proses penyembuhan luka kornea.

II. Anatomi, Fisiologi, dan Penyembuhan Luka Kornea

Kornea merupakan jaringan transparan yang memiliki indeks refraksi 1,376 dan rata-rata radius kelengkungan 7,8 mm. Kornea memproduksi kekuatan refraksi paling besar, yaitu 43,25 Dioptri (D) dari keseluruhan kekuatan refraksi mata. Ketebalan kornea sekitar 500-600 mikrometer di sentral dan secara berangsur semakin menebal pada area perifer.⁹⁻¹¹

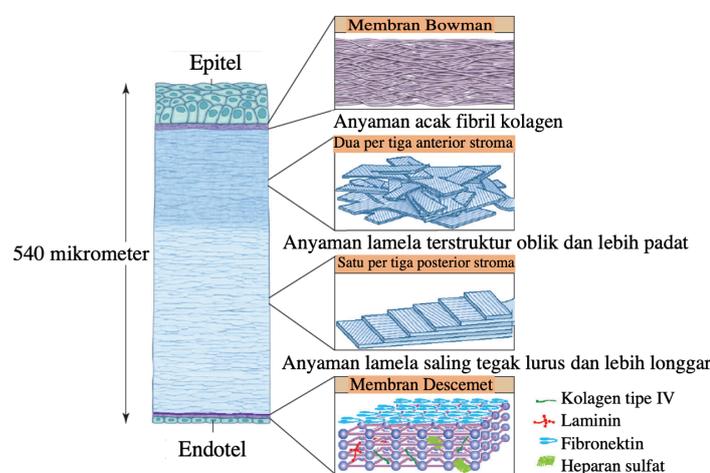
Kornea merupakan jaringan yang tidak memiliki pembuluh darah dan limfe. Kondisi avaskular tersebut menyebabkan kornea menerima oksigen dan nutrisi melalui lapisan air mata, humor akuos bilik mata depan, dan vaskular di limbus. Kondisi avaskular atau *angiogenic-privileged* kornea penting dalam

mempertahankan transparansi kornea yang dapat terganggu akibat proses peradangan pasca trauma.^{1,5,12}

Peradangan akut merupakan fase pertama proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka kornea memiliki mekanisme yang bervariasi sesuai dengan kedalaman cedera kornea. Variasi mekanisme tersebut disebabkan oleh struktur kornea terdiri dari beberapa lapisan yang memiliki jenis sel berbeda. Kornea terdiri atas lima lapisan, yaitu epitel, lapisan Bowman, stroma, membran Descemet, dan endotel.^{6,12,13}

2.1 Anatomi dan Fisiologi Lapisan Kornea

Lapisan epitel terdiri dari 4-6 lapisan dengan ketebalan 40-50 mikrometer, yang tersusun atas satu lapisan sel basal kolumnar, dua sampai tiga lapisan sel *wing*, dan satu sampai dua lapisan sel epitel pipih superfisial. Sel basal epitel melekat pada lamina basalis di bawahnya dengan hemidesmosom dan melekat satu sama lain secara kuat dengan desmosom, namun akan terus-menerus bermigrasi ke lapisan air mata dan mengalami deskuamasi. Sel epitel bermigrasi secara sentripetal dari sumber sel punca di limbus. Epitel kornea akan beregenerasi dengan mekanisme proliferasi dan diferensiasi sel punca untuk menggantikan sel yang hilang dari proses deskuamasi sebelumnya.^{9,10,14}



Gambar 1. Anatomi kornea

Dikutip dari: Brar dkk.⁹

Proyeksi mikrovili dan mikroplika berada di permukaan lapisan sel epitel yang paling superfisial. Glikokaliks merupakan material filamen yang melapisi proyeksi

tersebut. Glikokaliks memiliki konstituen mayor yang disebut musin glikoprotein yang berfungsi untuk menjaga stabilitas lapisan air mata. Glikosilasi protein dan lipid plasma membran sel epitel kornea memiliki peran penting dalam adhesi antar sel dan adhesi sel basal epitel kornea dengan membran Descemet. Residu gula glikoprotein dan glikolipid epitel kornea berperan dalam mekanisme penyembuhan luka kornea sebagai mediator migrasi sel epitel ke lokasi luka epitel kornea.^{9,10,15}

Lapisan Bowman atau membran Bowman terletak di bawah lamina basalis epitel dan merupakan modifikasi dari stroma anterior dengan ketebalan 8-15 mikrometer. Lapisan Bowman terdiri dari fibril kolagen yang tersusun dari serat kolagen tipe I dan V. Serat-serat kolagen terjat dalam matriks yang terdiri dari proteoglikan dan glikoprotein. Lapisan ini bersifat aseluler yang tidak dapat beregenerasi saat terjadi kerusakan, namun digantikan oleh jaringan sikatrik. Struktur aseluler dan distribusi yang padat menjadikan lapisan Bowman sebagai struktur yang mencegah paparan faktor pertumbuhan sel epitel seperti *transforming growth factor- β* (TGF- β) terhadap keratosit yang dapat menyebabkan kekeruhan kornea.^{9,14,15}

Stroma menyusun sekitar 90% dari total ketebalan kornea manusia. Lapisan ini terdiri dari keratosit, proteoglikan, dan lamela kolagen. Keratosit berada di antara lamela kornea, mengisi sekitar 5% dari total volume stroma, dan tersusun lebih padat pada bagian anterior dibandingkan posterior stroma. Keratosit berfungsi untuk memproduksi kolagen dan merupakan sel yang sangat aktif, serta kaya akan mitokondria, retikulum endoplasma, dan badan Golgi.^{9,10,14}

Stroma tersusun dari 200 lamela dengan ketebalan 1,5-2,5 mikrometer yang terdiri atas fibril kolagen yang terjat dalam matriks berisi proteoglikan dan glikoprotein. Fibril kolagen tersusun memanjang pada seluruh diameter kornea dan melingkar secara sirkumferensial di sekitar limbus. Tipe kolagen stroma terdiri dari kolagen tipe I, III, IV, V, VI, XII, dan XIV. Kolagen tipe I merupakan tipe kolagen yang paling dominan dan menyusun sekitar 70% dari total kolagen stroma. Proteoglikan merupakan konstituen paling banyak kedua di kornea dengan mengisi sekitar 10% dari total berat kering kornea yang memberi sifat hidrofilik pada stroma. Matriks metaloproteinase (MMPs) merupakan enzim yang berperan dalam degradasi komponen matriks ekstrasel, termasuk proteoglikan dan kolagen.^{9,14,15}

Membran Descemet merupakan lamina basalis endotel kornea. Membran ini berada di antara endotel kornea dan stroma. Endotel membentuk membran Descemet dalam proses regenerasi. Hasil regenerasi akan terletak di bagian posterior membran Descemet lama. Membran Descemet lebih tebal 3-4 kali pada masa dewasa dibandingkan saat lahir. Kolagen tipe IV merupakan jenis kolagen yang paling banyak pada membran Descemet. Penelitian oleh Harminder dkk pada tahun 2013 menunjukkan terdapat lapisan lain antara stroma dan anterior membran Descemet yaitu lapisan Dua.^{9,10,15}

Endotel kornea terdiri dari selapis sel heksagonal. Permukaan apikal sel tersebut menghadap ke bilik mata depan dan permukaan basalnya membentuk membran Descemet. Jumlah sel endotel lebih banyak di area perifer dan menurun dengan pertambahan usia. Sel endotel yang tersisa akan bergerak dan berubah bentuk untuk mempertahankan fungsi endotel. Endotel berfungsi sebagai pompa yang menghasilkan tekanan hidrostatis negatif untuk mempertahankan kondisi hidrasi kornea sehingga kerusakan sel endotel akan menyebabkan edema kornea.⁹⁻¹¹

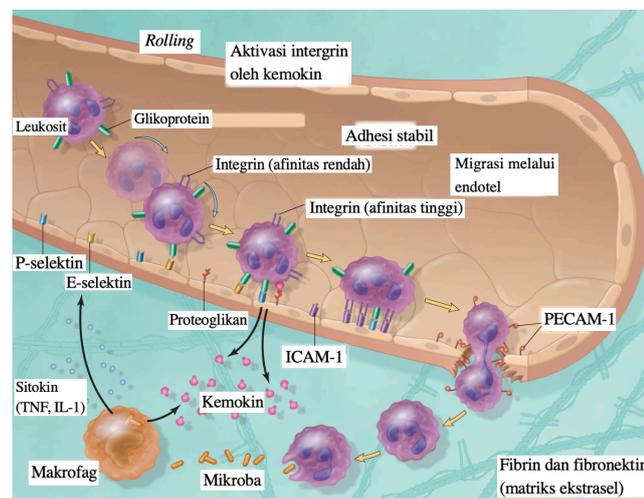
2.2 Proses Peradangan Pasca Trauma

Kornea sebagai struktur avaskular mengekspresikan reseptor *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) untuk inhibisi aktivitas faktor pertumbuhan angiogenik yang berada di kornea, yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Kornea juga mengekspresikan faktor antiangiogenik seperti angiostatin, endostatin, trombospondin-1 (TSP-1), trombospondin-2 (TSP-2), dan *pigment epithelium-derived factor*. Peradangan berat dapat menyebabkan peningkatan regulasi faktor pertumbuhan proangiogenik yang melebihi mekanisme antiangiogenik sehingga menyebabkan pertumbuhan sekunder vaskular dan limfe dari area limbus ke sentral kornea.^{5,8,13}

Peradangan akut melibatkan dua komponen utama, yaitu respon vaskular dan keterlibatan leukosit. Respon vaskular menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas endotel vaskular. Proses tersebut membuat celah antara sel endotel vaskular dan memfasilitasi perpindahan protein plasma dan sel darah ke ekstravaskular seperti pada gambar 2. Leukosit mengalami marginasi dan *rolling*

pada dinding vaskular, beradhesi dengan dinding vaskular, kemudian bermigrasi melalui celah endotel vaskular.^{13,16,17}

Marginasi adalah proses akumulasi leukosit di dinding vaskular sehingga leukosit berinteraksi dengan sel endotel vaskular. Interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF) akan menginduksi endotel vaskular untuk mengekspresikan E-selektin dan P-selektin pada permukaan endotel vaskular. P-selektin, E-selektin, dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) berperan dalam mediasi aktivasi neutrofil. *Rolling* leukosit menyebabkan adhesi selektin di permukaan endotel vaskular dengan reseptor selektin di leukosit. Adhesi kemudian memicu leukosit untuk mengekspresikan integrin yang akan berikatan dengan ICAM-1 yang merupakan hasil dari perangsangan TNF dan IL-1 terhadap sel endotel vaskular. *Platelet endothelial cell adhesion molecule-1* (PECAM-1) akan memfasilitasi migrasi leukosit melalui celah sel endotel vaskular.^{5,13,16}



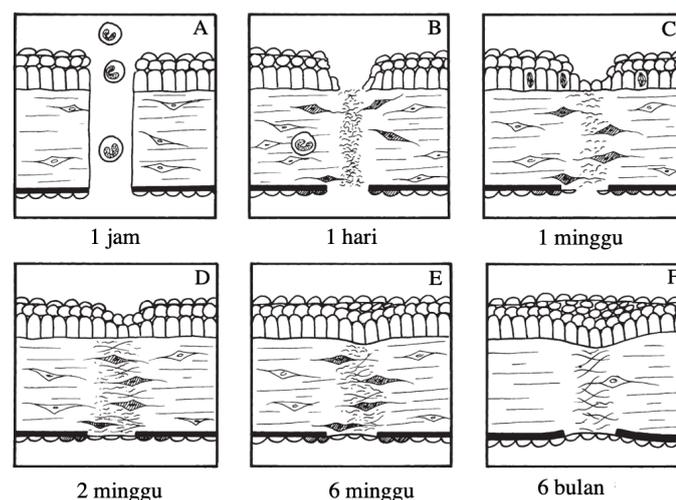
Gambar 2. Proses migrasi leukosit pada pembuluh darah. TNF = *tumor necrosis factor*; IL-1 = *interleukin-1*; ICAM-1 = *intercellular adhesion molecule-1*; PECAM-1 = *platelet endothelial cell adhesion molecule-1*
Dikutip dari: Kumar dkk.¹⁶

Respon peradangan akut pada vaskular di limbus melibatkan akumulasi neutrofil dan makrofag. Neutrofil berperan dalam proses peradangan akut yang terdeteksi dua jam pasca trauma dan memasuki kornea pada 18 dan 30 jam pasca trauma. Ekstravasasi makrofag akan menginfiltrasi kornea dari perifer ke sentral kornea. Makrofag memiliki fungsi untuk membersihkan sel normal yang mengalami apoptosis dan debris seluler.^{5,16,17}

Beberapa proses yang mengikuti peradangan akut antara lain penyembuhan, peradangan kronik, dan pembentukan jaringan parut. Penyembuhan terjadi jika sel dapat beregenerasi sehingga struktur maupun fungsi dapat kembali normal. Peradangan kronik terjadi apabila proses peradangan akut terus berlanjut sampai beberapa minggu atau bulan. Pembentukan jaringan parut merupakan pergantian jaringan yang mengalami kerusakan dengan jaringan ikat.^{5,13,16}

2.3 Proses Penyembuhan Luka Kornea

Penyembuhan luka kornea bertujuan untuk mengembalikan integritas struktur dan fungsi kornea melalui proses penutupan luka. Penyembuhan luka kornea berbeda berdasarkan kedalaman cedera pada lapisan kornea. Sel-sel yang berperan aktif dalam proses penyembuhan luka kornea berada di lapisan epitel, stroma, dan endotel. Proses penyembuhan luka pada cedera seluruh lapisan kornea tercantum pada gambar 3.^{1,6,13}



Gambar 3. Penyembuhan luka seluruh lapisan kornea berdasarkan waktu.

A) Akumulasi neutrofil pada lapisan kornea, B) stroma merapat disertai degradasi glikosaminoglikan, C) inisiasi migrasi epitel dan endotel serta produksi kolagen oleh fibrosit, D) pembentukan membran Descemet oleh endotel, E) deposit kolagen stroma dan regenerasi epitel maksimal, F) kontraksi bekas luka dan degradasi fibrosit

Dikutip dari: Rosa dkk.⁶

Lapisan air mata membawa neutrofil dengan perantara lisozim dalam waktu satu jam. Degradasi glikosaminoglikan pada tepi luka dan aktivasi fibroblas terjadi

dalam 24 jam. Migrasi epitel dan endotel menutup luka secara parsial dan fibroblas mulai memproduksi kolagen setelah satu minggu. Kemudian endotel menutup luka bagian dalam, membentuk membran Descemet baru dalam dua minggu. Fibrosit mengisi luka dengan kolagen tipe I setelah migrasi epitel lengkap dan proses penyembuhan menjadi lambat setelah enam minggu. Luka akan berkontraksi, kemudian jumlah fibrosit akan berkurang sampai bulan keenam.^{4,6,12}

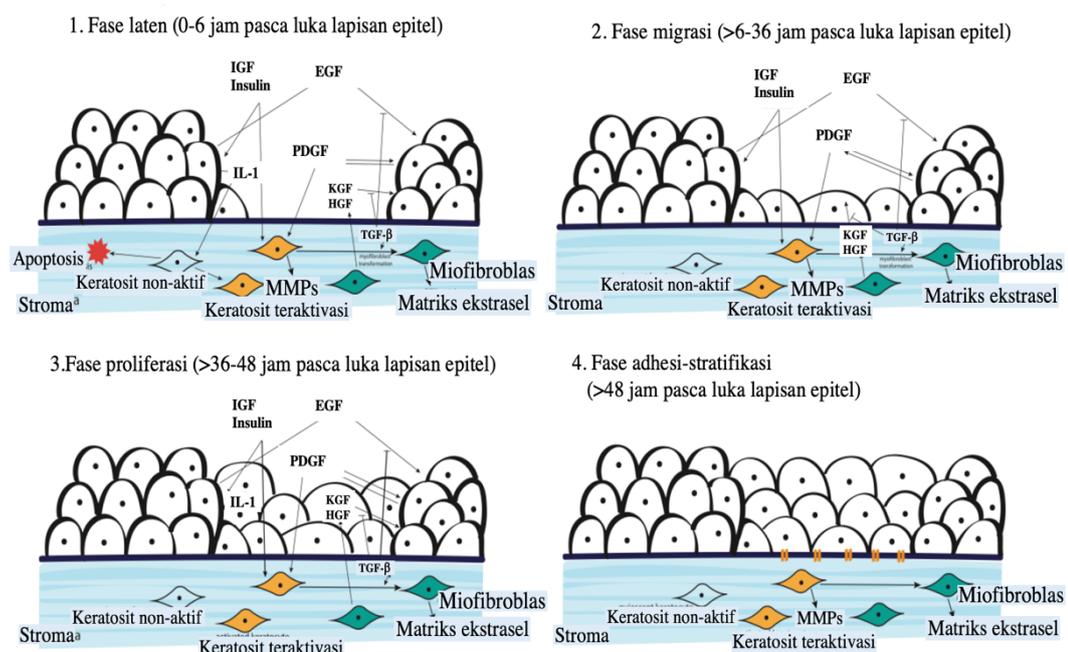
Aktivitas fibrosit pada lapisan kornea menghasilkan jaringan sikatrik pada penyembuhan luka. Luka kornea yang lebih dalam dari lapisan epitel akan menyebabkan pembentukan sikatrik. Sikatrik menyebabkan berkurangnya transparansi kornea, perubahan bentuk kornea, dan permukaan kornea yang tidak rata.^{1,8,12}

2.3.1 Penyembuhan Luka Epitel Kornea

Penyembuhan defek epitel kornea ketebalan penuh memakan waktu 4-6 minggu. Faktor pertumbuhan dan sitokin memiliki peran penting sebagai regulator proses penyembuhan luka kornea. Faktor pertumbuhan dan sitokin yang terlibat antara lain *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factors- β* (TGF- β), *insulin-like growth factor* (IGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), IL-1, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).^{1,4,12}

Penyembuhan luka epitel kornea melibatkan dua fase utama, yaitu fase laten dan fase penutup. Fase laten merupakan tahap pertama penyembuhan luka epitel kornea. Fase ini melibatkan reorganisasi seluler dan subseluler serta sintesis protein sebagai persiapan proses migrasi sel epitel. Pergerakan dan penambahan jumlah sel tidak terjadi pada tahap ini. Fase ini melibatkan sintesis protein sitoskeleton, integrin, serta glikoprotein dan glikolipid. Integrin berada di dasar sel basal epitel dan berfungsi untuk mempertahankan adhesi sel basal ke lamina basalis, namun akan terdisosiasi dari desmosom dan hemidesmosom pada penyembuhan luka fase laten, kemudian menjadi membran integral glikoprotein yang mengikat protein ekstraseluler dengan komponen protein sitoskeleton.^{5,18,19}

Fase penutup terdiri dari migrasi, proliferasi dan diferensiasi, serta perlekatan atau stratifikasi lapisan sel. Fase migrasi dan proliferasi melibatkan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Interleukin-1, TNF- α , EGF, dan PDGF memicu awal migrasi sel. Interleukin-1 menstimulasi respon keratosit untuk menghasilkan faktor pertumbuhan seperti KGF dan HGF yang berperan dalam migrasi dan proliferasi sel epitel. Aktivasi EGF menstimulasi migrasi, proliferasi sel, serta produksi protein matriks ekstrasel dan fibronectin.^{1,5,18}

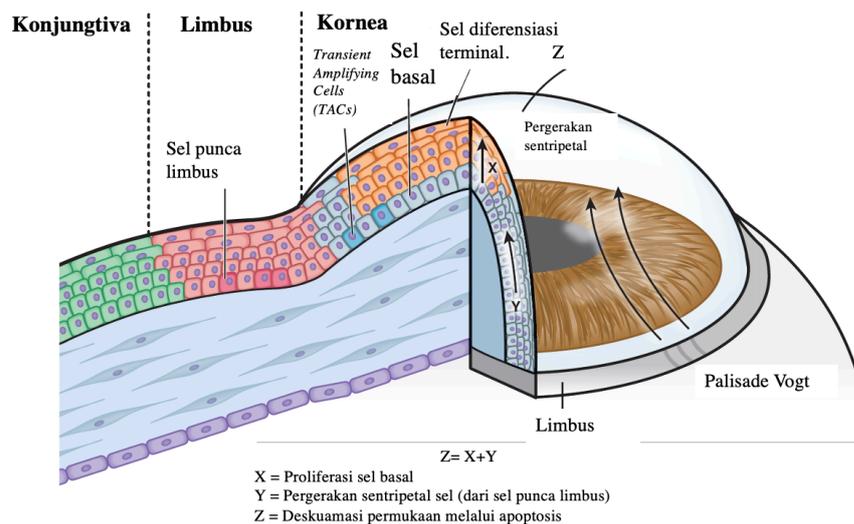


Gambar 4. Proses penyembuhan luka pada sel epitel kornea. EGF = epidermal growth factor; IGF = insuline growth factor; IL-1 = Interleukin-1; PDGF = platelet derived growth factor; KGF = keratocyte growth factor; HGF = hepatocyte growth factor; TGF- β = transforming growth factor- β ; MMPs = matriks metaloproteinase

Dikutip dari: Vaidyanathan dkk.¹²

Fase migrasi merupakan tahap kedua yang melibatkan pergerakan sel epitel parabasilar ke area luka sampai bertemu dengan sel epitel parabasilar lainnya. Sel epitel pada area batas luka akan memipih dan bermigrasi ke area luka. Pergerakan sel terjadi akibat aktivitas protein kontraksi aktin pada sitoplasma sel. Protein matriks ekstrasel seperti fibronectin, fibrin, dan asam hialuronat berperan sebagai rangka sel yang bermigrasi. Matriks ekstrasel ini bersifat sementara dan akan mengalami degradasi.^{5,6,19}

Tahap ketiga meliputi fase proliferasi dan diferensiasi dengan tujuan mengembalikan struktur epitel berlapis kornea. Proliferasi sel basal epitel diikuti dengan diferensiasi ke arah superfisial menjadi sel epitel pipih. Regenerasi sel epitel melibatkan proliferasi dan diferensiasi sel punca di palisade Vogt limbus. Palisade Vogt berfungsi untuk melindungi sel punca dari paparan trauma, berperan dalam interaksi antara epitel dan mesenkim, serta sebagai perantara sinyal kimiawi dari struktur vaskular di bawah palisade Vogt menuju sel punca. Sel punca epitel limbus memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel basal dan *transient amplifying cells* (TACs). Migrasi sentripetal dari limbus ke sentral kornea mengiringi proses diferensiasi sel punca limbus seperti pada gambar 5. Luka kornea memicu aktivitas sel punca untuk memproduksi TACs lebih banyak dengan siklus sel yang lebih cepat. Faktor pertumbuhan yang berperan dalam aktivitas sel punca limbus antara lain IGF dan KGF. Ekspresi KGF memicu proliferasi sel punca, sedangkan IGF memicu diferensiasi sel punca limbus.^{1,4,9}



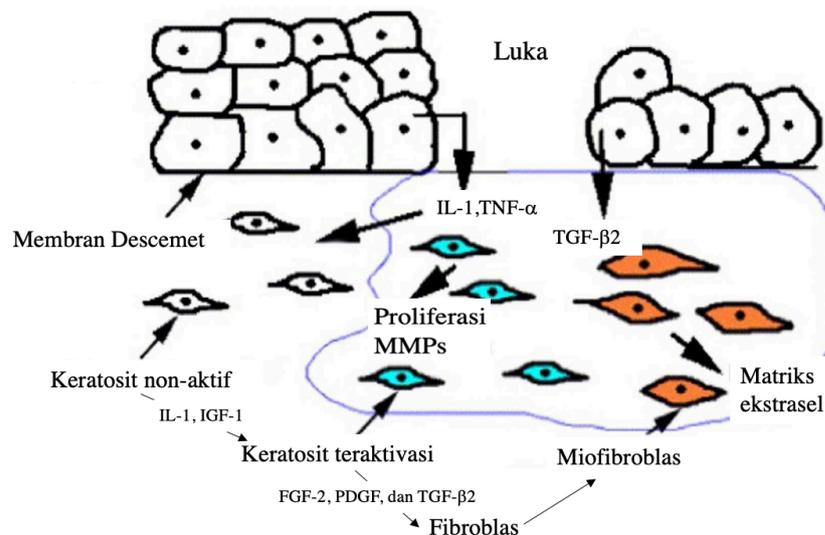
Gambar 5. Proses regenerasi sel epitel kornea

Dikutip dari: Nishida dkk.¹¹

Fase perlekatan merupakan tahap keempat dari proses penyembuhan luka kornea dengan melibatkan pembentukan kembali hemidesmosom. Trauma epitel yang melibatkan lamina basalis dapat menyebabkan erosi kornea berulang karena terganggunya pembentukan hemidesmosom. Penyembuhan luka epitel kornea dengan lamina basalis yang intak memerlukan waktu sekitar tujuh hari.^{4,9,12}

2.3.2 Penyembuhan Luka Stroma Kornea

Penyembuhan luka lapisan stroma kornea melibatkan transformasi sel dari keratosit menjadi fibroblas dan miofibroblas. Respon pertama berupa apoptosis keratosit dengan mediasi IL-1 dan TNF- α . Respon tersebut memicu aktivasi dan diferensiasi keratosit lainnya. Interleukin-1 dan *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) memicu aktivitas mitogenik keratosit. *Insulin-like growth factor* meregulasi metabolisme energi, migrasi, diferensiasi, proliferasi, dan kelangsungan hidup keratosit.^{1,4,7}



Gambar 6. Proses penyembuhan luka lapisan stroma kornea. IL-1 = interleukin-1; TNF- α = tumor necrosis factor- α ; IGF-I = insulin growth factor-I; TGF- β 2 = transforming growth factor- β 2; FGF-2 = fibroblast growth factor-2; PDGF = platelet-derived growth factor; MMPs = matriks metaloproteinase
Dikutip dari: Ljubimov dkk.⁴

Transformasi keratosit menjadi fibroblas melibatkan mediasi *fibroblast growth factor-2* (FGF-2), PDGF, dan *transforming growth factor- β 2* (TGF- β 2). Fibroblas menurunkan ekspresi protein keratosit dan memproduksi proteinase MMPs untuk pembentukan kembali matriks ekstrasel. Fibroblas mengalami peningkatan motilitas dan berubah menjadi miofibroblas kontraktile dengan stimulasi TGF- β 2 setelah mencapai area luka.^{5,12,18}

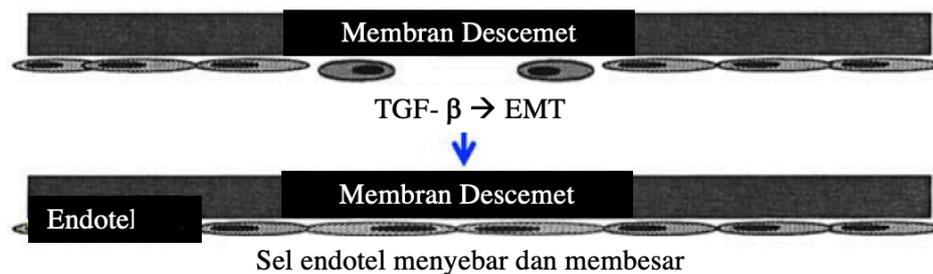
Jarak antar luka akan menjadi lebih pendek dengan perubahan matriks ekstrasel dan kontraksi luka yang disebabkan oleh miofibroblas. Miofibroblas akan mengubah matriks ekstrasel dan menghasilkan kontraksi luka yang bertujuan untuk

menutup jarak antar luka. Fibroblas dan miofibroblas memberikan deposit matriks ekstrasel yang kaya akan fibronektin, protein, dan kolagen tipe III. *Transforming growth factor*- β 2 akan memicu penumpukan matriks ekstrasel yang berlebihan pada luka sehingga terbentuk bekas luka.^{1,4,5}

2.3.3 Penyembuhan Luka Endotel Kornea dan Membran Descemet

Sel endotel kornea tidak memiliki kemampuan untuk berproliferasi. Penyembuhan luka endotel kornea melibatkan proses migrasi untuk penyebaran sel disertai pembesaran ukuran sel endotel. TSP-1, interleukin- 1β (IL- 1β), EGF, PDGF, dan TGF- β merupakan faktor pertumbuhan dan sitokin yang menstimulasi migrasi sel endotel.^{1,4,5,18}

Lapisan endotel kornea mengalami transformasi endotelial-mesenkimal, yaitu akuisisi sementara morfologi fibroblastik oleh sel yang bermigrasi. Transformasi ini memicu perubahan fibrotik dari sel endotel. Faktor pertumbuhan dan sitokin yang berperan dalam proses ini antara lain FGF-2, IL- 1β , dan TGF- β .^{1,6,7}



Gambar 7. Proses penyembuhan luka lapisan endotel kornea.

TGF- β = transforming growth factor- β ;

EMT = endothelial-mesenchymal transformation

Dikutip dari: Saghizadeh dkk.¹

Infiltrasi leukosit polimoronuklear sebagai respon terhadap luka kornea juga dapat memicu transformasi fibroblastik. Infiltrasi tersebut mensintesis *retrocorneal fibrous membran* (RCFM) di antara membran Descemet dan endotel kornea yang dapat menyebabkan penurunan tajam penglihatan. Endotel kornea normal memiliki akumulasi protein kolagen tipe I yang terbatas, sedangkan sel fibroblastik yang terisolasi dari RCFM akan secara dominan mengekspresikan kolagen tipe I pada lapisan ini.^{1,6,18}

Lapisan endotel akan membentuk membran Descemet baru. Membran Descemet berperan sebagai pembatas agar pertumbuhan jaringan fibrosis terlokalisasi pada area lapisan endotel. Paparan faktor pertumbuhan TGF- β dari endotel terhadap keratosit dapat menstimulasi aktivitas fibrosit dan miofibroblas apabila luka tidak tertutup oleh membran Descemet.^{1,4,6}

III. Simpulan

Kornea merupakan struktur avaskular yang memiliki mekanisme khusus untuk penyembuhan luka. Lima lapisan kornea memiliki karakteristik penyembuhan luka yang berbeda sehingga memberikan respon dan hasil yang berbeda terhadap suatu luka kornea. Sel epitel memiliki sifat regenerasi dengan bantuan sel punca di limbus. Luka kornea yang lebih dalam dari lapisan epitel menyebabkan pembentukan sikatrik akibat proses fibroblastik. Proses penyembuhan luka penting untuk mengembalikan struktur dan fungsi kornea.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saghizadeh M, Kramerov AA, Svendsen CN, Ljubimov AV. Concise review: stem cells for corneal wound healing. *Stem Cells*. 2017;35:2105–14.
2. AlMahmoud T, Al Hadhrami SM, Elhanan M, Alshamsi HN, Abu-Zidan FM. Epidemiology of eye injuries in a high-income developing country: an observational study. *Medicine*. 2019;98(26):1-5.
3. Premchander A, Channabasappa S, Balakrishna N, Nargis N. An evaluation of visual outcome of corneal injuries in a tertiary care hospital. *Int J Clin Exp Ophthalmol*. 2019;3(2):20–9.
4. Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:17–45.
5. Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, Eming SA. Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1-24.
6. Rosa RH, Bloomer MM, Gombos DS, Kivela TT, Milman T, Potter HA, *et al*. Ophthalmic pathology and intraocular tumors. Dalam: Cantor LB, Rapuano C, Cioffi G, editor. Basic and clinical science course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019. hlm. 13-23.
7. Mobaraki M, Abbasi R, Omidian Vandchali S, Ghaffari M, Moztafzadeh F, Mozafari M. Corneal repair and regeneration: current concepts and future directions. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:1-20.
8. Mickler C, Moya F, Quiros PA. The healing process. Dalam: Naseri A, editor. Basic principles of ophthalmic surgery. Edisi ke-4. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019. hlm. 229-46.
9. Brar VS, Law SK, Lindsey JL, Mackey DA, Schultze RL, Singh RS, *et al*. Fundamentals and principles of ophthalmology. Dalam: Cantor LB, Rapuano C, Cioffi G, editor. Basic and clinical science course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019. hlm. 50-6, 259-67.
10. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and sclera: anatomy and physiology. Dalam: Mannis MJ, Holland EJ, editor. Cornea. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier; 2017. hlm. 1-22.
11. Hancox Z, Keshel SH, Yousaf S, Saeinasab M, Shahbazi MA, Sefat F. The progress in corneal translational medicine. *Biomater Sci*. 2020;8(23):6469–504.
12. Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, Somani AN. Persistent corneal epithelial defects: a review article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(3):163–76.
13. Yanoff M, Sassani JW. Basic principles of pathology. Dalam: Ocular pathology. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier; 2015. hlm. 1-15.
14. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):190–4.
15. Weisenthal RW, Daly MK, Freitas D, Feder RS, Orlin SE, Tu EY, *et al*. External disease and cornea. Dalam: Cantor LB, Rapuano C, Cioffi G, editor. Basic and

clinical science course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019.

16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and repair. Dalam: Robbins basic pathology. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier; 2017. hlm. 57-96.
17. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute inflammation and metabolism. *Inflammation*. 2018;41(4):1115–27.
18. Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, Murphy CJ. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing. *Exp Eye Res*. 2018;166:49–55.
19. Loureiro RR, Gomes JÁP. Biological modulation of corneal epithelial wound healing. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82(1):78-84