

Tinjauan Pustaka terhadap Tatalaksana Terkini Ulkus Kornea Jamur Akibat Salah Penggunaan Lensa Kontak

Satrio Arief Setiawan¹,
Muhamad Firdaus¹,
Santi Anugraharsi²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Keratitis mikroba dapat menyebabkan ulkus kornea yang mengancam penglihatan. Keratitis merupakan penyebab utama kebutaan kornea secara global dengan perkiraan insiden 2,5-799 kasus per 100.000 penduduk/tahun. Ulkus kornea menyumbang 5% kebutaan di seluruh dunia dan merupakan penyebab kebutaan kornea paling umum di negara berkembang. Literature review yang ditulis berdasarkan database elektronik yang berfokus pada kesesuaian topik, metode penelitian, subjek penelitian, dan hasil. Data diperoleh melalui database NCBI, AAO Journal, dan Google Scholar dengan kata kunci "Fungal", "Corneal ulcer", "Treatment", "Contact Lens", "Jamur", "Ulkus Kornea", "Terapi", dan "Lensa Kontak". Kriteria inklusi antara lain literatur yang dipublikasikan antara bulan Januari 2012 hingga Juli 2022, hasil penelitian dilakukan pada manusia; full text, ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia. Hasil tinjauan pustaka menyebutkan bahwa natamycin 5% memiliki efektifitas yang baik dalam pengobatan keratitis jamur, vorikonazole memiliki efektifitas lebih baik terhadap keratitis jamur, dan posaconazole oral dapat mengobati keratitis paecilomyces refrakter dengan efektif, yang resisten terhadap terapi konvensional. Penggunaan obat tidak cukup untuk mengobati keratitis jamur, namun membutuhkan intervensi tindakan. Dalam pengobatan dengan tindakan terdapat kebaruan yaitu kombinasi CLX dan acellular porcine corneal stroma (APCS).

Kata Kunci: keratitis mikroba, tatalaksana, tinjauan literatur

A Literature Review on Current Management of Fungal Corneal Ulcers Due to Misuse of Contact Lenses

*Corresponding Author : Satrio Arief Setiawan

Corresponding Email :
satrio.fk2017115@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : May 09th, 2023

Revision date: April 27th, 2023

Accepted date : August 1st, 2023

Publish date : August 5th, 2023

Copyright (c) 2023 Satrio Arief Setiawan, Muhammad Firdaus, Santi Anugraharsi



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Microbial keratitis can cause corneal ulcers that can threaten vision. Keratitis is the leading cause of global corneal blindness with an estimated incidence of 2.5-799 cases per 100,000 population/year. Corneal ulcers contribute 5% of blindness worldwide and are the most common cause of corneal blindness in the developing countries. This is a review over articles from electronic databases which focuses on the topic relevance, research methods, subjects, and the results. The data were collected from NCBI, AAOJournal and Google Scholar with keywords "Fungal", "Corneal Ulcer", "Treatment", "Contact Lens", "Jamur", "Ulkus Kornea", "Terapi", and "Lensa Kontak". The inclusion criteria are published from January 2012 to July 2022, a study of humans, available in full text, written English or Indonesian. Natamycin 5% is effective in the treatment of fungal keratitis, voriconazole is more effective against fungal keratitis, and oral posaconazole can serve as an effective treatment for refractory Paecilomyces keratitis, which is resistant to conventional therapy. If the use of drugs that are not enough to treat fungal keratitis, requires action intervention. In treatment with action there is novelty in the action of the combination of CLX and acellular porcine corneal stroma (APCS).

Keywords: literature review, management, microbial keratitis

How to Cite

Setiawan, S. A., Muhamad Firdaus, & Santi Anugraharsi. Literature Review of Current Management of Fungal Corneal Ulcers Due to Misuse of Contact Lenses. *Jurnal MedScientiae*. 2023;2(2) : xxx DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v2i2.2842>. [Link](http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2842)

Pendahuluan

Keratitis mikroba adalah infeksi yang dapat menyebabkan ulkus kornea dan merupakan komplikasi yang dapat mengancam penglihatan. Meskipun mikroorganisme oportunistik yang bertanggung jawab atas infeksi mata banyak didapatkan dan biasanya dianggap tidak berbahaya bagi individu yang sehat, namun faktor risiko terbesar untuk berkembangnya keratitis mikroba adalah penggunaan lensa kontak yang buruk dan kebersihan kotak penyimpanan. Faktor risiko yang dimaksudkan dilengkapi dengan larutan desinfektan multiguna, pembersihan yang tidak memadai dan desinfeksi lensa, penggantian *caseing* yang jarang terjadi, atau larutan desinfektan yang kurang baik.¹

Keratitis merupakan penyebab utama kebutaan kornea secara global, dengan perkiraan insiden 2,5-799 kasus per 100.000 orang/tahun.² Ulkus kornea menyumbang 5% kebutaan di seluruh dunia, khususnya penyebab kebutaan kornea paling umum di negara berkembang. Darsini *et al.*, melaporkan terdapat 158 kasus baru ulkus kornea pada tahun 2013 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. Proliferasi mikroorganisme diikuti oleh sekresi enzim proteolitik dan toksin, yang selanjutnya memicu respon inflamasi melalui aktivasi leukosit polimorfonuklear, limfosit, dan sitokin, serta menyebabkan kerusakan dan nekrosis stroma kornea.³

Keratitis adalah suatu kondisi di mana kornea menjadi terinfeksi oleh berbagai mikroba agen, dapat berupa bakteri, virus, parasit atau jamur. Keratitis jamur diperkirakan bertanggung jawab untuk antara 1% hingga 5% dari semua keratitis di daerah beriklim sedang

dan di Inggris Raya, insidennya diperkirakan 0,32 kasus setiap 1 juta individu per tahun. Penyebab organisme jamur dapat dibagi lagi menjadi berfilamen, ragi dan jamur dimorfik. Di dalam ragi, iklim sedang dianggap bertanggung jawab untuk sekitar 30% -52% dari semua keratitis jamur. Dalam sebuah literatur dijelaskan tentang faktor risiko utama adalah kornea trauma terkontaminasi bahan organik, pemakaian lensa kontak dan operasi kornea. Identifikasi dan pengobatan jamur segera keratitis sangat penting dalam mengurangi morbiditas. Dalam literatur juga disebutkan bahwa keratitis jamur dapat mengakibatkan hilangnya bola mata pada 10% -25% dari seluruh kasus yang ada.⁴

Metodologi

Literature review dilakukan dengan mencari *database* elektronik menggunakan NCBI, *AAO Journal* dan *Google Scholar* dengan kata kunci dalam bahasa Inggris “*fungus*”, “*corneal ulcer*”, “*treatment*” dan “*contact lens*” dan dalam bahasa Indonesia “*jamur*”, “*ulkus kornea*”, “*terapi*” dan “*lensa kontak*”. Kriteria inklusi antara lain literatur yang dipublikasi Januari 2012 hingga Juli 2022, penelitian dilakukan pada manusia dan tersedia dalam bentuk *full text* beserta literatur yang diambil dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Berdasarkan pencarian yang dilakukan, didapatkan 196 hasil dari *AAO Journal*, 18 hasil NCBI, dan 17.300 hasil *Google Scholar*. Dari hasil tersebut akan dianalisis kesesuaian topik, metode penelitian, subjek penelitian dan hasilnya.

Hasil dan Pembahasan

Penulis	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Tendo et al. (2021) ⁴	<i>Unusual Finding of Two Filamentous Fungi in a Contact Lens-Related Keratitis</i>	Case report	Perempuan usia sekitar 50 tahun	Pasien memberikan respon baik pada terapi menggunakan obat oral Voriconazole dan mempertahankan ketajaman visual yang baik setelah terjadi infeksi.
Ting et al. (2021) ²	<i>Clinical Characteristics and Outcomes of Fungal Keratitis in the United Kingdom 2011–2020: A 10-Year Study</i>	Studi retrospektif	Seluruh pasien keratitis jamur di Inggris, yaitu di Queen's Medical Centre, Nottingham, dan Rumah Sakit Queen Victoria, East Grinstead, antara Januari 2011 dan Desember 2020	Sebanyak 51 (43,6%) pasien berhasil diobati dengan perawatan medis saja. 66 (56,4%) pasien memerlukan intervensi bedah tambahan untuk mengendalikan infeksi dan/atau gejala sisa. Pilihan pengobatan antijamur topikal yang paling umum adalah Natamycin (63, 53,8%), Vorikonazol/tetes azol lainnya (57, 48,7%) dan Amfoterisin (51, 43,6%).
Casalita et al. (2020) ³	<i>Amniotic Membrane Transplantation for Infectious Corneal Ulcer Treatment: a Cohort Retrospective Study</i>	Restropective cohort study	Semua pasien ulkus kornea menular yang menjalani AMT antara Juli 2015 dan Juni 2017.	Pengobatan dengan <i>amniotic membrane transplantation</i> (AMT). Sifat-sifat ini adalah keunggulan AMT dibandingkan opsi prosedur ajuvan lainnya. Diameter ulkus adalah 3,1 (0,7-9 mm) dengan tingkat keberhasilan 90%. Penetrasi obat antijamur topikal melalui kornea, ruang anterior, dan vitreous umumnya sangat rendah.
Hoffman et al. (2022) ⁵	<i>Topical Chlorhexidine 0.2% versus Topical Natamycin 5% for the Treatment of Fungal Keratitis in Nepal</i>	Uji klinis acak terkontrol, tunggal, noninferioritas yang membandingkan hasil pada pasien yang menerima Natamycin 5% atau Chlorhexidine 0,2%.	Orang dewasa dengan MK akut (ulserasi epitel kornea dengan diameter > 1 mm, infiltrat stroma kornea, dan tanda-tanda peradangan akut) dengan bukti infeksi jamur berfilamen pada mikroskop <i>confocal in vivo</i> atau mikroskop <i>smear</i>	Hasil penelitian tidak memberikan bukti bahwa Klorheksidin tidak lebih rendah dari Natamycin, dan memberikan bukti kuat bahwa Natamycin lebih unggul daripada Klorheksidin. Natamycin 5% mengandung pengawet benzalkonium klorida, sedangkan Chlorhexidine 0,2% bebas pengawet; benzalkonium klorida dikenal sebagai agen antimikroba spektrum luas dan dapat meningkatkan kemanjuran Natamycin topikal dibandingkan dengan Klorheksidin.
Lalitha et al. (2012) ⁶	<i>Organism, MIC, and Outcome in a Fungal Corneal Ulcer Clinical Trial</i>	uji klinis acak, terkontrol, ganda, mengalami penggunaan natamycin atau vorikonazol, dengan atau tanpa pengikisan berulang, menghasilkan hasil visual yang lebih baik tiga bulan setelah presentasi.	Pasien dengan kultur jamur positif	Secara <i>in vitro</i> , Vorikonazol memiliki MIC yang lebih rendah terhadap <i>Aspergillus</i> spp daripada natamycin, dan memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap <i>Aspergillus</i> sp daripada organisme lain. Namun, Natamycin telah terbukti memiliki penetrasi yang buruk melalui epitel yang utuh, sedangkan Vorikonazol mungkin memiliki penetrasi yang lebih baik. Perbedaan dosis dan penetrasi dapat mengubah dosis yang tersedia dan memengaruhi efektivitas obat.
Prajna et al. (2020) ⁷	<i>Cross-Linking Assisted Infection Reduction</i>	A randomized clinical trial evaluating	Pasien yang positif ulkus kornea jamur	Hasil dari penelitian tidak menemukan manfaat <i>corneal crosslinking</i> (CXL) dalam pengobatan ulkus jamur berfilamen dalam uji klinis secara acak. Secara khusus, tidak ditemukan perbaikan dalam penyembuhan mikrobiologis

Monika et al. (2019) ⁸	<i>Role of Intrastromal Voriconazole in Recalcitrant Fungal Keratitis</i>	Analitik dengan desain <i>cross sectional</i>	30 kasus keratitis jamur	termasuk kultur dan apusan, tidak ada perbaikan dalam ukuran infiltrat atau bekas luka, tidak ada peningkatan persentase epitelisasi pada 3 minggu atau 3 bulan, dan tidak ada perbedaan efek samping termasuk perforasi kornea dan kebutuhan TPK. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa adjuvant CXL memiliki efek negatif pada ketajaman visual.
Kenia et al. (2020) ⁹	<i>Diagnosis and Management Protocol of Acute Corneal Ulcer</i>	<i>Cohort study</i>	Kasus ulserasi kornea	Hasil penelitian menyatakan dari 30 pasien yang menggunakan Vorikonazol intrastromal pada keratitis jamur sulit sembuh. 18 pasien (60%) menunjukkan perbaikan yang signifikan setelah 1 minggu, 6 pasien (20%) tidak menunjukkan perbaikan dan 6 pasien (20%) memburuk. Setelah 4 minggu, 24 pasien (80%) membaik secara signifikan, 3 pasien (10%) tidak membaik, 3 pasien (10%) memburuk dan akhirnya menjalani keratoplasti penetrasi terapeutik.
Chen et al. (2021) ¹⁰	<i>Experimental Study on Cryotherapy for Fungal Corneal Ulcer</i>	<i>Experimental study</i>	77 kelinci putih New Zealand dewasa yang sehat dengan berat 1,5–2,5 kg digunakan untuk pendirian model ulkus kornea jamur.	Analisis menyatakan bahwa sebagian besar kasus infeksi diselesaikan tanpa kebutuhan bedah akut. Namun intervensi bedah diperlukan terlepas dari infeksi teratasi atau tidak teratasi. Inisiasi pengobatan didasarkan pada penilaian klinis, laporan apusan dan pengobatan dimodifikasi sesuai dengan laporan kultur dan respons klinis. Juga telah dilaporkan bahwa penggunaan kortikosteroid topikal masih kontroversial sehingga sebaiknya dihindari.
Qiu et al. (2015) ¹¹	<i>Natamycin in the Treatment of Fungal Keratitis: a Systematic Review and Meta-Analysis</i>	<i>Systematically reviewed published randomized controlled</i>	Semua pasien dengan keratitis jamur didiagnosis secara klinis atau mikrobiologis, kecuali pasien yang terinfeksi oleh bakteri.	Hasil menyatakan bahwa <i>cryotherapy</i> tingkat rata-rata model yang sukses adalah 82%. Namun, spesies jamur yang berbeda memiliki tingkat keberhasilan yang berbeda secara signifikan. Tingkat keberhasilan kelompok <i>Candida albicans</i> adalah yang tertinggi (91,4%), dan hal ini serupa dengan tingkat keberhasilan kelompok <i>Fusarium solani</i> (82,4%). Tingkat keberhasilan model dengan <i>Aspergillus fumigatus</i> adalah yang terendah (66,7%)
Ansari et al. (2013) ¹²	<i>Current Thoughts in Fungal Keratitis: Diagnosis and Treatment</i>	<i>A randomized clinical</i>	146 pasien dengan keratitis	Natamycin adalah pilihan yang lebih baik dalam pengobatan keratitis jamur, terutama pada periode awal kasus. 2% Econazole 2% dan Natamycin 5% menunjukkan sedikit perbedaan dalam efek pengobatan keratitis jamur. Vorikonazol 1% versus Natamycin 5% menunjukkan bahwa pengobatan Natamycin tampaknya hasil yang lebih baik secara signifikan daripada Vorikonazol. Natamycin dan Fluconazole menunjukkan perbedaan yang signifikan pada tingkat kesembuhan, Natamycin lebih efektif daripada Flukonazole pada rata-rata periode terapi
				Sebagian besar pasien masih memerlukan intervensi bedah agresif setelah perawatan medis gagal. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hasil baik menggunakan

Prajna et al. (2017) ¹³	<i>Fungal keratitis: The Aravind experience</i>	Randomized control trial	434 pasien yang didiagnosis ulkus kornea sentral di Rumah Sakit Mata Aravind,	Natamycin, Voriconazole, atau Econazole meskipun frekuensi spesies jamur berfilamen berbeda. Pasien dengan topikal Flukonazol 1% dikombinasikan dengan Amfoterisin B 0,25% atau Natamycin 5% tetes setiap jam, bergantian pada setengah jam. Semua pasien juga diobati dengan Flukonazol oral. 30% pasien masih memerlukan intervensi bedah. Econazole dan Natamycin sebanding dalam pengobatan keratitis jamur filamen. Data dari penelitian tidak menunjukkan manfaat tambahan dalam penggunaan 5% Natamycin dan 2% Econazole secara bersamaan untuk keratitis jamur. Dari penelitian juga menyimpulkan bahwa Natamycin lebih unggul dari Voriconazole.
Maharana et al. (2016) ¹⁴	<i>Recent Advances in Diagnosis and Management of Mycotic Keratitis</i>	Article review	All relevant articles were included in this review.	Natamycin 5% yang tersedia secara komersial adalah obat pilihan awal untuk keratitis jamur. Jika keratitis memburuk pada penggunaan Natamycin atau tidak ada perbaikan yang terlihat setelah 2 minggu terapi, Amphotericin B topikal 0,15% dapat digunakan pada kasus <i>Candida</i> spp. keratitis dan keratitis <i>Aspergillus</i> .
Lekhanant et al. (2015) ¹⁵	<i>Treatment With Intrastromal and Intracameral Voriconazole in 2 Eyes With Lasiodiplodia Theobromae Keratitis</i>	Case report	2 pasien dengan Lasiodiplodia keratitis.	Vorikonazol adalah triazol generasi baru yang telah menunjukkan efektivitas terhadap keratitis jamur yang disebabkan oleh berbagai patogen jamur. Dengan pemberian topikal, Vorikonazol menunjukkan penetrasi yang sangat baik melalui kornea ke dalam <i>aqueous humor</i> , tanpa mengorbankan keamanan intraokular.
Prajna et al. (2013) ¹⁶	<i>The Mycotic Ulcer Treatment Trial: A Randomized Trial Comparing Natamycin vs Voriconazole</i>	Randomized control trial	323 penderita keratitis. Organisme penyebab <i>Fusarium</i> 128 pasien, <i>Aspergillus</i> 54 pasien dan jamur berfilamen lainnya 141 pasien	Kasus yang diobati dengan Natamycin memiliki ketajaman visual yang lebih baik dibandingkan dengan kasus yang diobati dengan Vorikonazol. Kasus yang diobati dengan Natamycin lebih kecil kemungkinannya mengalami perforasi. Kasus <i>Fusarium</i> bernasib lebih baik dengan Natamycin dibandingkan dengan Vorikonazol. sedangkan kasus non- <i>Fusarium</i> bernasib sama. Pengobatan Natamycin menunjukkan hasil klinis dan mikrobiologis yang jauh lebih baik daripada pengobatan Vorikonazol untuk keratitis jamur berfilamen BTA-positif, dengan banyak perbedaan yang disebabkan oleh peningkatan kasus <i>Fusarium</i> .
Arnoldner et al. (2014) ¹⁷	<i>Successful Treatment of Paecilomyces Lilacinus Keratitis with Oral Posaconazole</i>	Case report	Seorang laki-laki 57 tahun pemakai lensa kontak lens.	Menunjukkan bahwa Posaconazole oral dapat berfungsi sebagai pengobatan yang efektif untuk keratitis paecilomyces refrakter, yang resisten terhadap terapi konvensional.
Zhang et al. (2015) ¹⁸	<i>Lamellar Keratoplasty Treatment of Fungal Corneal Ulcers With Acellular Porcine Corneal Stroma</i>	Clinical study	Semua pasien penderita ulkus jamur kornea aktif yang didiagnosis dengan pemeriksaan mikroskopis apusan langsung atau mikroskop confocal tetapi gagal untuk	Hasil penelitian membuktikan bahwa <i>Acellular Porcine Corneal Stroma</i> (APCS) aman dan efektif dalam aplikasi klinis. Juga menunjukkan mirip dengan donor kornea manusia, area yang ditransplantasikan umumnya memerlukan tiga hari untuk epitelisasi dimana regenerasi epitel adalah

Chen <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	<i>Comparison of Modified Corneal Cross-linking with Intrastromal Voriconazole for the Treatment of Fungal Corneal Ulcer</i>	Clinical studi	menanggapi terapi obat antijamur rutin termasuk Natamycin 5% dan Flukonazole 0,5% Pasien dengan ulkus kornea jamur di Rumah Sakit Umum Northern Theater Command antara Oktober 2017 – Oktober 2019	faktor paling penting untuk mengurangi komplikasi pasca operasi. Pengobatan dengan metode <i>cornea crosslinking</i> CXL yang dimodifikasi dapat menghasilkan efek yang menguntungkan pada pasien dengan ulkus kornea jamur mengenai pengendalian infeksi, lesi lokal dan epitelisasi yang dipercepat. Selain pengurangan risiko komplikasi, termasuk hilangnya transparansi kornea, pengobatan CXL yang dimodifikasi juga dapat meminimalkan kebutuhan untuk pembedahan
---	--	----------------	---	---

Dari beberapa jurnal penelitian yang digunakan, didapatkan 5 jurnal mendapatkan hasil Natamycin 5% memiliki efektifitas baik dalam pengobatan keratitis jamur, sedangkan 4 jurnal mengatakan Vorikonazole memiliki efektifitas lebih baik terhadap keratitis jamur, 1 jurnal mengatakan Posaconazole. Laporan kasus menunjukkan bahwa Posaconazole oral dapat berfungsi sebagai pengobatan yang efektif untuk keratitis *paecilomyces* refrakter yang resisten terhadap terapi konvensional, dan 8 jurnal mengatakan bahwa penggunaan obat baik topikal maupun sistemik tidak cukup untuk pengobatan keratitis jamur, sehingga butuh intervensi tindakan bedah. Menurut Lekhanon, *et al.*, Vorikonazole adalah triazol generasi baru yang telah menunjukkan efektifitas terhadap keratitis jamur yang disebabkan oleh berbagai patogen jamur.¹⁵ Dengan pemberian topikal, Vorikonazole menunjukkan penetrasi yang sangat baik melalui kornea ke dalam *aquous humor*, tanpa mengorbankan keamanan intraokular. Penelitian yang dilakukan oleh Monica *et al.*, menunjukkan bahwa Vorikonazole intrastromal sangat berkhasiat pada keratitis jamur bandel.⁸ Pengobatan dapat diberikan pada kasus keratitis jamur jika terapi topikal tidak menunjukkan respon yang diinginkan. Terapi yang dilakukan sangat terjangkau untuk kebanyakan pasien. Hal ini tidak hanya menyelamatkan mata tetapi menurunkan jumlah pasien yang membutuhkan keratoplasti terapeutik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tendo *et al.*, pada studi kasus dengan sampel perempuan usia 50 tahun, hasilnya memberikan respon baik pada terapi menggunakan obat oral Voriconazole.⁴ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh

Lalitha *et al.*, yang mengatakan bahwa Vorikonazole memiliki MIC yang lebih rendah terhadap *Aspergillus* spp dari pada Natamycin, dan Vorikonazole memiliki penetrasi yang lebih baik dibandingkan dengan Natamycin.⁶

Namun, penelitian lain telah mencapai kesimpulan yang berlawanan, seperti yang dilakukan oleh Narayana *et al.*, menunjukkan bahwa Vorikonazol tidak cukup untuk mengobati jamur berfilamen yang parah.²⁰ Studi serupa lainnya di Jepang yang dilakukan oleh Ansari *et al.*, menunjukkan dalam tiga kasus keratitis yang disebabkan oleh *Fusarium* dan *Aspergillus* yang tidak sepenuhnya sembuh setelah pengobatan dengan Vorikonazol.¹² Secara singkat, pada infeksi kornea, jamur biasanya ditemukan di stroma dalam, tetapi karena Vorikonazol tidak dapat mencapai membran Descemet's, infeksi berulang dapat terjadi pada satu kasus.

Penelitian yang dilakukan oleh Qiu *et al.* menyebutkan bahwa Natamycin adalah pilihan yang lebih baik dalam pengobatan keratitis jamur, terutama pada periode awal kasus.¹¹ Pengobatan Natamycin 5% menunjukkan hasil yang lebih baik secara signifikan daripada penggunaan Vorikonazole. Natamycin dengan Fluconazole juga menunjukkan perbedaan yang signifikan pada tingkat kesembuhan, sedangkan Natamycin 5% lebih efektif daripada Flukonazole pada rata-rata periode terapi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Maharana *et al.*, yang menyatakan bahwa Natamycin 5% yang tersedia secara komersial adalah obat pilihan awal untuk keratitis jamur.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Hoffman *et al.* juga mengatakan bahwa Natamycin lebih unggul daripada Klorheksidin.⁵ Pengobatan dengan Natamycin

dikaitkan dengan ketajaman visual yang lebih baik secara signifikan, dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan pengobatan menggunakan Klorheksidin. Natamycin tetap menjadi pengobatan monoterapi lini pertama yang disukai untuk keratitis jamur berfilamen. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prajna *et al.*, kasus yang diobati dengan Natamycin memiliki ketajaman visual yang lebih baik dibandingkan dengan kasus yang diobati dengan Vorikonazol.¹⁶ Kasus yang diobati dengan Natamycin lebih kecil kemungkinannya mengalami perforasi. Kasus *Fusarium* memiliki prognosis lebih baik dengan Natamycin dibandingkan dengan Vorikonazol, sedangkan kasus non-*Fusarium* mengalami hal yang sama. Pengobatan Natamycin menunjukkan hasil klinis dan mikrobiologis yang jauh lebih baik dari pada pengobatan Vorikonazol untuk keratitis jamur berfilamen BTA-positif. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prajna *et al.*, dimana Econazole dan Natamycin sebanding dalam pengobatan keratitis jamur filamen, disimpulkan bahwa Natamycin lebih unggul dari Voriconazole. Data dari penelitian tidak menunjukkan manfaat tambahan dalam penggunaan Natamycin 5% dan Econazole 2% secara bersamaan untuk keratitis jamur.¹³

Selain pengobatan menggunakan topikal maupun secara oral, masih ada beberapa metode pengobatan terhadap ulkus yang disebabkan oleh jamur. Salah satunya yang belakangan sedang diteliti untuk mengatasi keratitis adalah *corneal crosslinking* (CXL). Setidaknya ada 3 mekanisme potensial mengenai CXL yang dapat menguntungkan pasien dengan ulkus kornea, yaitu efek anti mikroba, anti-inflamasi dan peningkatan resistensi jaringan kornea terhadap degradasi enzimatis. Para peneliti menyarankan bahwa CXL dapat meningkatkan difusi obat anti jamur atau menghambat proliferasi jamur melalui mekanisme yang lebih kompleks. Selain data ini, beberapa laporan kasus telah menyarankan manfaat potensial CXL untuk pengobatan keratitis bakteri dan jamur, seperti perbaikan gejala, resolusi infeksi resisten, dan penghentian pencairan progresif. Namun, dalam penelitian yang dilakukan Prajna *et al.*, terapi ulkus kornea dengan pengobatan berupa topikal disertai dengan CXL memberikan hasil kurang baik. Dari penelitian tersebut tidak

menemukan adanya manfaat *corneal crosslinking* (CXL) dalam pengobatan ulkus jamur berfilamen.⁷ Secara khusus, penelitian tersebut menyatakan tidak menemukan adanya perbaikan dalam penyembuhan dari sisi mikrobiologis termasuk kultur dan apusan, tidak ada perbaikan dalam ukuran infiltrat maupun bekas luka, tidak ada peningkatan persentase epitelisasi pada 3 minggu atau 3 bulan, dan tidak ada perbedaan efek samping termasuk perforasi kornea dan kebutuhan *Therapeutic Penetrating Keratoplasty* (TPK). Hasil lain dari penelitian yang dilakukan Prajna *et al.*, menunjukkan bahwa terapi adjuvant CXL kemungkinan memiliki efek negatif terhadap ketajaman visual. Alasan untuk hal tersebut belum diketahui secara jelas, namun diketahui bahwa CXL untuk kondisi ektatis seperti keratoconus mengakibatkan perubahan topografi, serta kabut kornea, yang menurun seiring waktu. Oleh karena itu, mungkin ada peningkatan astigmatisme tidak teratur atau peningkatan kepadatan bekas luka yang menyebabkan ketajaman visual yang memburuk. Penelitian lain yang dilakukan oleh Chen *et al.* mengenai pengobatan ulkus kornea dengan metode CXL yang telah dimodifikasi justru memberikan hasil yang baik.¹⁰ Penelitian tersebut mengatakan CXL termodifikasi dapat menghasilkan efek yang menguntungkan pada pasien dengan ulkus kornea jamur mengenai pengendalian infeksi, lesi lokal dan epitelisasi yang dipercepat. Selain pengurangan risiko komplikasi, termasuk hilangnya transparansi kornea, pengobatan CXL yang dimodifikasi juga dapat meminimalkan kebutuhan untuk pembedahan. Dalam penelitian, prosedur CXL yang dimodifikasi dengan penyinaran selama 4 menit pada 30 mW/cm² dan dosis total 7,2 J/cm² digunakan untuk mengobati infeksi jamur. Prosedur CXL yang dimodifikasi terbukti efektif dalam mengendalikan infeksi dan meningkatkan ketajaman visual. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa re-epitelisasi terjadi pada 56% pasien dalam 1 minggu penyembuhan, yang sesuai dengan hasil dari penelitian, di mana tingkat penyembuhan ulkus 1 minggu setelah operasi pada kelompok CXL adalah 60,0%.¹⁹ Temuan yang disebutkan menunjukkan bahwa pengobatan dengan CXL yang dimodifikasi mempercepat perbaikan kornea dan

mempromosikan penyembuhan ulkus sampai batas tertentu.

Terapi lain yang dapat dilakukan dalam kasus kronis, tidak responsif, atau resisten terhadap terapi medis untuk membantu merehabilitasi integritas kornea ialah *Amniotic Membrane Transplantation* (AMT). Membran amnion adalah lapisan terdalam dari plasenta yang terdiri dari epitel, membran basal, dan stroma avaskular. Selain sifat antimikroba, membran amnion memiliki potensi untuk menghambat peradangan, angiogenesis, dan aktivitas rotease. Tindakan ini membantu mempercepat epitelisasi dan mengurangi sikatriks. AMT tersedia secara luas dengan biaya rendah. Terapi ini menawarkan teknik bedah yang relatif sederhana dengan komplikasi intra dan pasca operasi yang rendah sehingga mengurangi tingkat kegagalan keratoplasti elektif, dan minimal tanpa reaksi imun. Sebuah studi *cohort* yang dilakukan oleh Casalita *et al.*, menyatakan pengobatan dengan AMT dikaitkan dengan peningkatan visual yang substansial.³ Hal tersebut adalah keunggulan AMT dibandingkan opsi prosedur ajuvan lainnya. Keberhasilan AMT dipengaruhi oleh ukuran perforasi, grading ulkus, virulensi mikroba, dan kerusakan sel induk limbal. Diameter ulkus dalam penelitian adalah 3,1 (0,7-9) mm dengan tingkat keberhasilan 90%. Hal ini mirip dengan penelitian oleh Chen *et al.*, yang menunjukkan tingkat keberhasilan 90% dan 83%, dengan ukuran ulkus masing-masing $5,45 \pm 1,73$ mm dan $5,43 \pm 2,61$ mm.¹⁹ Respon kegagalan pengobatan diamati pada dua dari sembilan mata, di mana keputusan untuk menerima AMT diambil lebih dari 2 minggu setelah kunjungan awal. Pengamatan menunjukkan bahwa prosedur AMT dini dalam waktu 2 minggu dari terapi awal kemungkinan akan membantu mengurangi peradangan, mempercepat penyembuhan, dan menghambat perkembangan penipisan kornea pada ulkus yang tidak responsif. Dengan demikian, tingkat keberhasilan yang lebih tinggi dapat diharapkan.¹⁹

Karena kurangnya donor kornea disertai dengan tingginya biaya transplantasi bagi kebanyakan orang, maka banyak kasus serius dari ulkus kornea jamur mengakibatkan enukleasi bola mata. Pendekatan yang lebih ekonomis dan efektif untuk mengobati ulkus kornea jamur sangat penting. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.*, melakukan

percobaan dengan menggunakan *cryotherapy* yang dikombinasikan dengan agen antijamur untuk menghambat kerusakan jaringan yang berlebihan dan meningkatkan pemulihan jaringan pada ulkus kornea jamur.¹⁹ Hasil rata-rata dari penelitian tersebut cukup baik sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan analisis SEM dan TEM dalam penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.*, menemukan bahwa dinding sel jamur dan membran sel retak setelah kondensasi, dan integritas sel rusak.¹³ Selain itu, penyakit rata-rata meningkat secara signifikan pada kelompok operasi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa *cryotherapy* tidak hanya mengurangi stroma kornea tetapi juga secara signifikan mempersingkat durasi penyembuhan. *Cryotherapy* juga memiliki efek samping yang lebih sedikit pada jaringan di sekitarnya dibandingkan dengan metode tradisional. Dalam studi ini, efisiensi pengobatan bervariasi di antara spesies jamur, yang mungkin disebabkan oleh distribusi hifa yang berbeda dalam nidus. Namun, perbedaan ini tidak signifikan dan menunjukkan potensi pengobatan dari terapi gabungan terhadap berbagai jenis ulkus kornea jamur.¹³

Terapi ajuvan atau alternatif lain untuk donor kornea ialah *acellular porcine corneal stroma* (APCS). Meskipun APCS telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian *in vitro* dan hewan, keamanan dan kemanjurannya pada pasien manusia belum pernah ditunjukkan sebelumnya. Studi klinis yang pernah dilakukan oleh Zhang *et al.*, telah membuktikan bahwa *Acellular Porcine Corneal Stroma* (APCS) aman dan efektif dalam aplikasi klinis.¹⁸ Dalam penelitian menunjukkan bahwa mirip dengan donor kornea manusia, area yang ditransplantasikan umumnya memerlukan tiga hari untuk epitelisasi di mana regenerasi epitel adalah faktor paling penting untuk mengurangi komplikasi pasca operasi. Studi ini juga menunjukkan bahwa APCS memiliki efek unik pada pengobatan infeksi jamur kornea, yang memiliki tingkat morbiditas dan kebutaan yang tinggi di Cina dan negara-negara berkembang lainnya. Tidak ada kekambuhan infeksi jamur terjadi pada salah satu dari 47 pasien setelah operasi, bahkan dalam kasus di mana cangkok dibubarkan. Ini menunjukkan bahwa kornea babi, tidak seperti kornea manusia, mungkin tidak rentan terhadap invasi jamur. Namun, hipotesis ini membutuhkan penyelidikan lebih

lanjut. Hasil kajian menyarankan bahwa untuk mengurangi tingkat kekambuhan, perlu untuk membilas penanaman tempat tidur berulang kali dengan obat antijamur selama operasi, dan semua lesi ulkus harus dihilangkan sepenuhnya.

Simpulan

Beberapa tata laksana ulkus kornea jamur akibat salah penggunaan kontak lensa terdiri atas perawatan dengan obat dan tindakan. Penggunaan obat memiliki berbagai persepektif terhadap jenis obat yang digunakan, beberapa diantaranya ialah natamycin, Flukonazol dan yang terbaru ialah Vorikonazol. Natamycin merupakan obat yang terbukti efektif dalam pengobatan ulkus jamur. Dalam pengobatan dengan tindakan terdapat kebaruan yaitu kombinasi CLX dan *acellular porcine corneal stroma* (APCS).

Daftar Pustaka

- McAnally C, Walters R, Campolo A, Harris V, King J, Thomas M, *et al.* Antimicrobial efficacy of contact lens solutions assessed by ISO standards. *Microorganisms*. 2021;9(10):2173.
- Ting DSJ, Galal M, Kulkarni B, Elalfy MS, Lake D, Hamada S, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of fungal keratitis in the United Kingdom 2011–2020: A 10-year study. *Journal of Fungi*. 2021;7(11):966.
- Casalita V, Nora RLD, Edwar L, Susiyanti M, Sitompul R. Amniotic membrane transplantation for infectious corneal ulcer treatment: a cohort retrospective study. *Medical Journal of Indonesia*. 2020;29(4):379–85.
- Tendo C, Shahin B, Welch J. Unusual finding of two filamentous fungi in a contact lens-related keratitis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e239085.
- Hoffman JJ, Yadav R, Sanyam SD, Chaudhary P, Roshan A, Singh SK, *et al.* Topical chlorhexidine 0.2% versus topical natamycin 5% for the treatment of fungal keratitis in Nepal. *Ophthalmology*. 2022;129(5):530–41.
- Latitha P, Prajna NV, Oldenburg CE, *et al.* Organism, MIC, and outcome in a fungal corneal ulcer clinical trial. *Cornea*. 2012;31(6):662–667.
- Prajna NV, Radhakrishnan N, Austin A, Ray KJ, Keenan JD, *et al.* Cross-linking–assisted infection reduction. *Ophthalmology*. 2020;127(2):159–66.
- Monika Dr, Chugh DrJ, Chauhan DrR, Rathi DrA. Role of intrastromal voriconazole in recalcitrant fungal keratitis. *International Journal of Medical Ophthalmology*. 2019;1(2):37–9.
- Kenia VP, Kenia RV, Pirdankar OH. Diagnosis and management protocol of acute corneal ulcer. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2020;10(3): 69–78.
- Gulias-Cañizo R, Benatti A, De Wit-Carter G, Hernández-Quintela E, Sánchez-Huerta V. Photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking (PACK-CXL) improves outcomes of treatment-resistant infectious keratitis. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:4451–7.
- Qiu S, Zhao GQ, Wang X, Hu LT, Du ZD, Wang Q, *et al.* Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(3):597602.
- Ansari Z, Miller D, Galor A. Current thoughts in fungal keratitis: Diagnosis and treatment. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7(3):209–18.
- Prajna VN, Prajna L, Muthiah S. Fungal keratitis: The Aravind experience. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(10):912–919.
- Maharana P, Sharma N, Nagpal R, Jhanji V, Das S, Vajpayee R. Recent advances in diagnosis and management of mycotic keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(5):346.
- Lekhanont K, Nonpassopon M, Nimvorapun N, Santanirand P. Treatment with intrastromal and intracameral voriconazole in 2 eyes with *Lasioidiplodia theobromae* keratitis. *Medicine*. 2015;94(6):e541.
- Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, *et al.* The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):422–9.

17. Arnoldner MA, Kheirkhah A, Jakobiec F, *et al.* Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* keratitis with oral Posaconazole. *Cornea*. 2014;33(7):747-749.
18. Zhang MC, Liu X, Jin Y, Jiang DL, Wei XS, Xie HT. Lamellar keratoplasty treatment of fungal corneal ulcers with acellular porcine corneal stroma. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(4):1068–75.
19. Chen Y, Miao X, Gao M, Song L. Comparison of modified corneal cross-linking with intrastromal voriconazole for the treatment of fungal corneal ulcer. *Exp Ther Med*. 2021;22(1):786.
20. Narayana S, Krishnan T, Ramakrishnan S, Samantaray PP, Austin A, Pickel J, *et al.* Mycotic antimicrobial localized injection. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1084–9.