

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

Laporan kasus : Diagnosis dan manajemen Keratitis Neurotrofik
Penyaji : Muhammad Maulana
Pembimbing : dr. Angga Fajriansyah, SpM

Telah Diperiksa dan Disetujui oleh
Pembimbing

dr. Angga Fajriansyah, SpM

Jumat, 3 Januari 2020
Pukul 07.30 WIB

Diagnosis and Management of Neurotrophic Keratitis

Abstract: *Neurotrophic keratitis (NK) is a rare degenerative corneal disease which clinical manifestation shows corneal epithelial breakdown, impairment of healing, and development of corneal ulceration, melting, and perforation caused by impairment of trigeminal innervation.*

Purpose: *to explain diagnosis and management of neurotrophic keratitis.*

Case Report: *a 60 year old female came to Infection and Immunology Unit of National Eye Center Cicendo Eye Hospital with chief complain of blurred vision within 1,5 months. Throughout examinations, the patient was diagnosed with Neurotrophic Keratitis.*

Conclusion: *Neurotrophic keratitis (NK) is a degenerative disease characterized by corneal sensitivity reduction, spontaneous epithelium breakdown, and impairment of corneal healing. Several causes of NK, including herpetic keratitis, diabetes, and ophthalmic and neurosurgical procedures, share the common mechanism of trigeminal damage. Diagnosis of NK requires accurate investigation of clinical ocular and systemic history, complete eye examination, and assessment of corneal sensitivity.*

Keywords: *neurotrophic keratitis, diagnosis, management.*

I. Pendahuluan

Keratitis neurotrofik (NK) adalah kelainan kornea degeneratif yang jarang terjadi sebagai akibat dari penurunan parsial atau total dari persarafan trigeminal, yang mengarah pada menurun (hipoestesi) atau hilangnya (anestesi) sensitivitas kornea. Penyebab paling sering dari Keratitis neurotrofik adalah infeksi herpes simpleks virus, adanya kelainan sistemik seperti diabetes mellitus, maupun paska pembedahan

kornea seperti *laser-assisted in situ keratomileusis*. Gangguan persarafan sensorik menyebabkan berkurangnya refleks serta, metabolisme dan mitosis sel epitel, dengan adanya penurunan fungsi perbaikan epitel, edema stroma serta kehilangan mikrovili, dan perkembangan abnormal dari lapisan kornea. Beberapa penelitian menyebutkan terapi yang berbeda berdasarkan penyebab dan derajat dari Keratitis Neurotrofik. Tujuan terapi adalah untuk mencegah terjadinya perforasi dengan meningkatkan penyembuhan kornea.^{1,3-5}

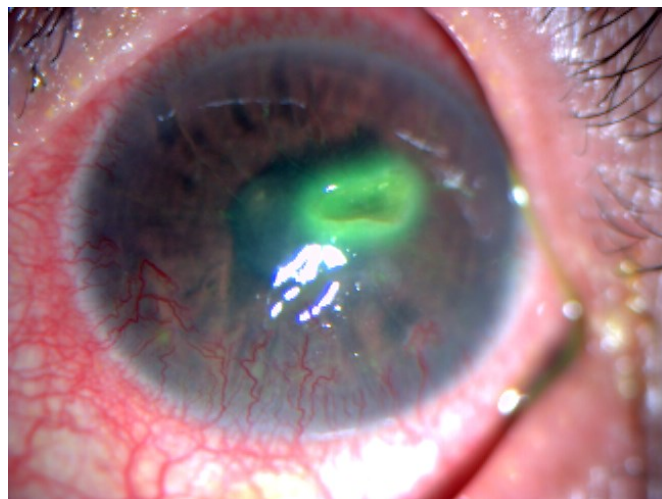
Laporan kasus ini membahas diagnosis dan manajemen Neurotrofik Keratitis.

II. Laporan Kasus

Pasien Ny. W usia 60 tahun datang pertama kali pada tanggal 19 November 2019 dengan rujukan dari puskesmas ke Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo poliklinik infeksi dan imunologi dengan keluhan utama buram pada mata kiri sejak 1,5 bulan dan terdapat bintik putih sejak 1 minggu lalu. Keluhan lain didapatkan riwayat mata merah disertai perasaan silau namun tidak terdapat keluhan seperti mata berair, gatal, dan kotoran mata. Pasien tidak pernah mengalami keluhan seperti ini sebelumnya hanya saja satu tahun terakhir mengatakan beberapa kali mengalami mata merah yang sembuh dengan penggunaan obat tetes yang dibeli bebas. Riwayat penyakit dahulu pasien memiliki riwayat hipertensi terkontrol dan diabetes melitus yang baru diketahui 5 bulan lalu, pasien mengatakan kontrol teratur ke puskesmas dengan gula darah sewaktu terakhir 128 mg/dL. Tidak ada riwayat perawatan di rumah sakit atau menjalani prosedur operasi pada mata.

Pemeriksaan status generalis dalam batas normal. Tajam penglihatan dasar mata kanan adalah 0.16 *pin hole* (ph) 0.25 dan 2/60 *pin hole* (ph) tetap pada mata kiri. Pemeriksaan lampu celah biomikroskopi mata kiri didapatkan blefarospasme pada kelopak mata, injeksi siliar pada konjungtiva. Gambaran kornea terdapat defek epitel pada daerah

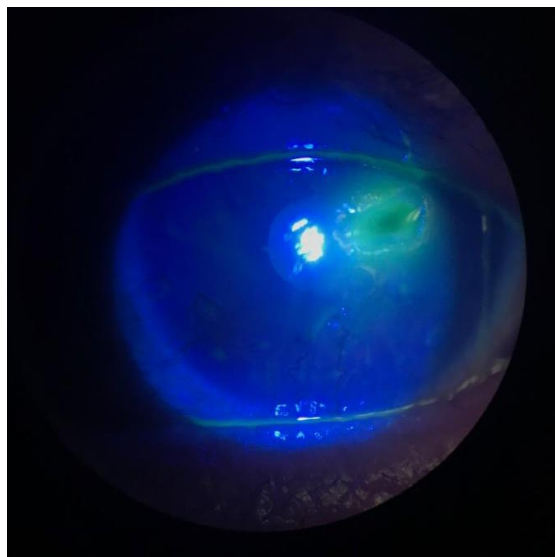
superotemporal serta terdapat neovaskularisasi dalam dan superfisial. didapatkan edema, dan juga lipatan *Descemet*, Pemeriksaan sensibilitas kornea didapatkan penurunan sensitivitas pada mata kiri. Pemeriksaan kornea menggunakan pewarnaan *fluorescein* terdapat defek epitel berukuran 2 mm x 1 mm, keratitis punggata superfisial (KPS) dan *tear break-up time* (TBUT) 5 detik. *Anterior chamber* didapatkan *Van Herick grade* III dan tidak terdapat *flare* maupun sel, Pupil dan iris bulat tidak disertai adanya sinekia dan Lensa relatif jernih. Hasil pemeriksaan biomikroskopi lampu celah pada mata kanan didapatkan hasil dalam batas normal. Diagnosis pasien ini adalah Keratitis Neurotrofik e.c. Diabetes Mellitus tipe 2 + Suspek HSV-1. Pasien kemudian disarankan untuk melakukan pemeriksaan gula darah sewaktu, HbA1c, IgG dan IgM anti-*Herpes Simplex Virus* Tipe 1 (HSV-1) dan Tipe 2 (HSV-2) dan disarankan untuk kontrol dalam 1 minggu yang akan datang. Pasien diberikan resep obat tetes mata levofloksasin 6 x 1 tetes/hari natrium klorida-kalium klorida sebanyak 1 tetes/jam/hari untuk mata kiri, tetes mata natrium hyaluronat 4 x 1 tetes/hari untuk mata kiri, serta lubrikan vitamin A 3 x per hari.



Gambar 2.1 Gambaran kornea Ny. W pada kunjungan pertama 19 November 2019

Satu minggu kemudian pada tanggal 26 November 2019, pasien datang kunjungan kedua dengan keluhan masih terasa buram, perasaan

mengganjal dan silau disertai adanya kotoran mata. Pemeriksaan status generalis didapatkan hasil dalam batas normal. Pemeriksaan tajam penglihatan didapatkan tajam penglihatan dasar mata kanan adalah 0.16 ph 0.25 dan 0.08 ph 0.16 pada mata kiri. Pemeriksaan lampu celah biomikroskopi didapatkan injeksi siliar pada konjungtiva bulbi. Pemeriksaan kornea terdapat neovaskularisasi dalam dan superfisialis, edema, lipatan Descemet, defek epitel kornea pada daerah parasentral. Terdapat penurunan sensibilitas kornea pada mata kiri. *Anterior chamber* didapatkan *Van Herick grade* III dan tidak terdapat *flare* maupun sel. Pupil dan iris bulat tidak disertai adanya sinekia dan Lensa relatif jernih. Pemeriksaan kornea menggunakan pewarnaan *fluorescein* didapatkan defek epitel berukuran 2 mm x 1 mm dan keratitis puntata superfisial (KPS) dan *tear break-up time* (TBUT) 6 detik. Hasil biomikroskopi lampu celah pada mata kanan didapatkan hasil dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium GDS 112 mg/dL dan HbA1c 5,7 %, IgG anti HSV-1 reaktif 27.9 IU/mL.

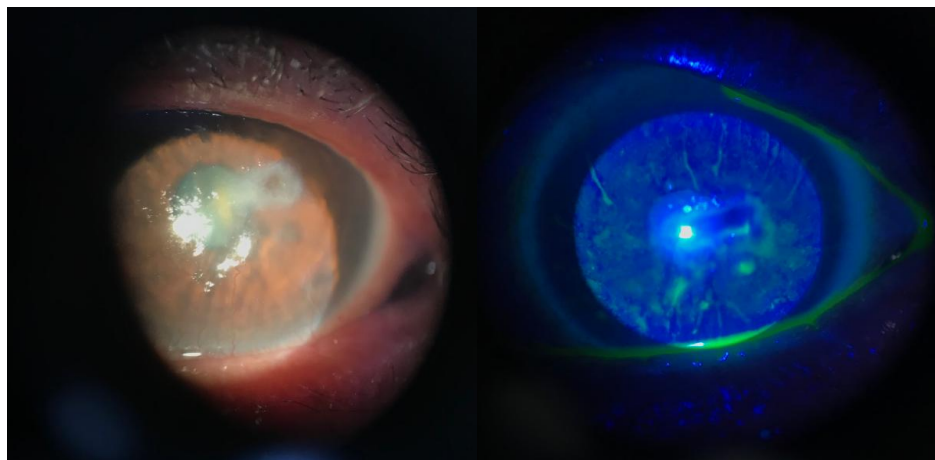


Gambar 2.2 Gambaran kornea dengan pewarnaan fluorescein Ny. W pada kunjungan kedua 26 November 2019

Diagnosis pasien ini adalah Keratitis Neurotrofik e.c. *Herpes Simplex Virus* (HSV). Pasien diberikan resep obat tetes mata levofloksasin 6 x 1

tetes/hari natrium klorida-kalium klorida sebanyak 1 tetes/jam/hari untuk mata kiri, tetes mata natrium hyaluronat 4 x 1 tetes/hari untuk mata kiri, salep lubrikan vitamin A 3 x per hari, terapi tambahan serum autologus tiap jam pada mata kiri serta tablet acyclovir 2 x 400 mg Pasien disarankan untuk kontrol pada satu minggu yang akan datang.

Kunjungan ke-tiga pasien di poliklinik infeksi dan imunologi pada tanggal 3 Desember 2019, pasien mengatakan keluhan pada mata kirinya berkurang. Pemeriksaan status generalis dalam batas normal, pemeriksaan tajam penglihatan mata kanan 0,16 ph 0.25 dan mata kiri 0,08 ph 0,16. Pemeriksaan lampu celah biomikroskopi didapatkan injeksi siliar pada konjungtiva bulbi. Pemeriksaan kornea terdapat neovaskularisasi dalam dan superfisialis, edema, lipatan descemet, Tidak didapatkan adanya defek epitel kornea. Pemeriksaan sensibilitas kornea masih terdapat penurunan pada mata kiri.

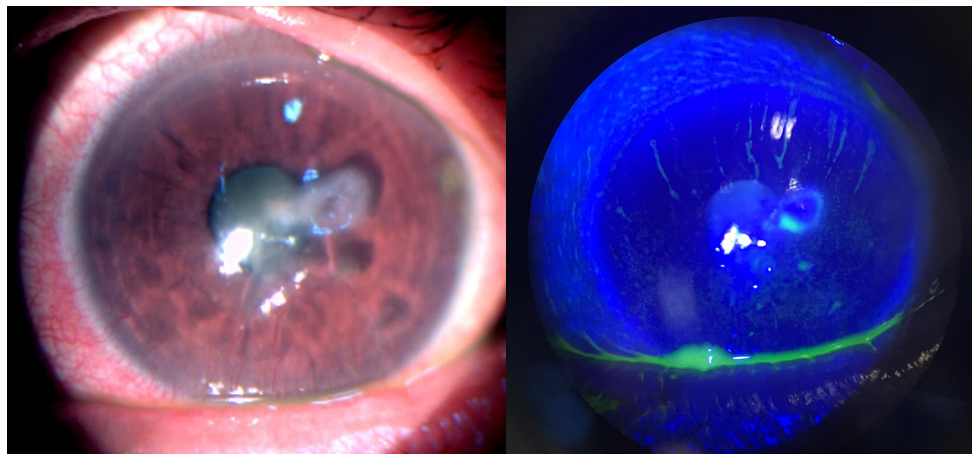


Gambar 2.3 Gambaran kornea Ny. W pada kunjungan ketiga 3 Desember 2019

Pemeriksaan kornea menggunakan pewarnaan *fluorescein* didapatkan *pooling* berukuran 2 mm x 1 mm dan *tear break-up time* (TBUT) 7 detik. *Anterior chamber* didapatkan *Van Herick grade* III dan tidak terdapat *flare* maupun sel, Pupil dan iris bulat tidak disertai adanya sinekia dan Lensa relatif jernih. Hasil biomikroskopi lampu celah pada mata kanan didapatkan hasil dalam batas normal. Diagnosis pasien ini

adalah Keratitis Neurotrofik e.c. HSV. Pasien diberikan resep obat tetes mata serum autologus per jam untuk mata kiri serta salep lubrikan vitamin A 3 x per hari dan tablet acyclovir 2 x 400 mg

Kunjungan ke-empat pasien di poliklinik infeksi dan imunologi pada tanggal 17 Desember 2019, pasien mengatakan keluhan pada mata kirinya berkurang. Pemeriksaan status generalis dalam batas normal, pemeriksaan tajam penglihatan mata kanan 0,16 ph 0.25 dan mata kiri 0,16 ph tetap. Pemeriksaan lampu celah biomikroskopi didapatkan injeksi siliar pada konjungtiva bulbi. Pemeriksaan kornea terdapat neovaskularisasi dalam dan superfisialis, Tidak didapatkan adanya defek epitel kornea. Pemeriksaan sensibilitas kornea masih terdapat penurunan pada mata kiri. Pemeriksaan kornea menggunakan pewarnaan *fluorescein* didapatkan *pooling* berukuran 2 mm x 1 mm dan *tear break-up time* (TBUT) 7 detik. *Anterior chamber* didapatkan *Van Herick grade III* dan tidak terdapat *flare* maupun sel, Pupil dan iris bulat tidak disertai adanya sinekia dan Lensa relatif jernih.



Gambar 2.4 Gambaran kornea Ny. W pada kunjungan keempat 17 Desember 2019

Hasil biomikroskopi lampu celah pada mata kanan didapatkan hasil dalam batas normal. Diagnosis pasien ini adalah Keratitis Neurotrofik e.c. HSV. Pasien masih diberikan serum autologus tetes mata per jam mata kiri, salep lubrikan vitamin A dan tablet acyclovir 2 x 400 mg.

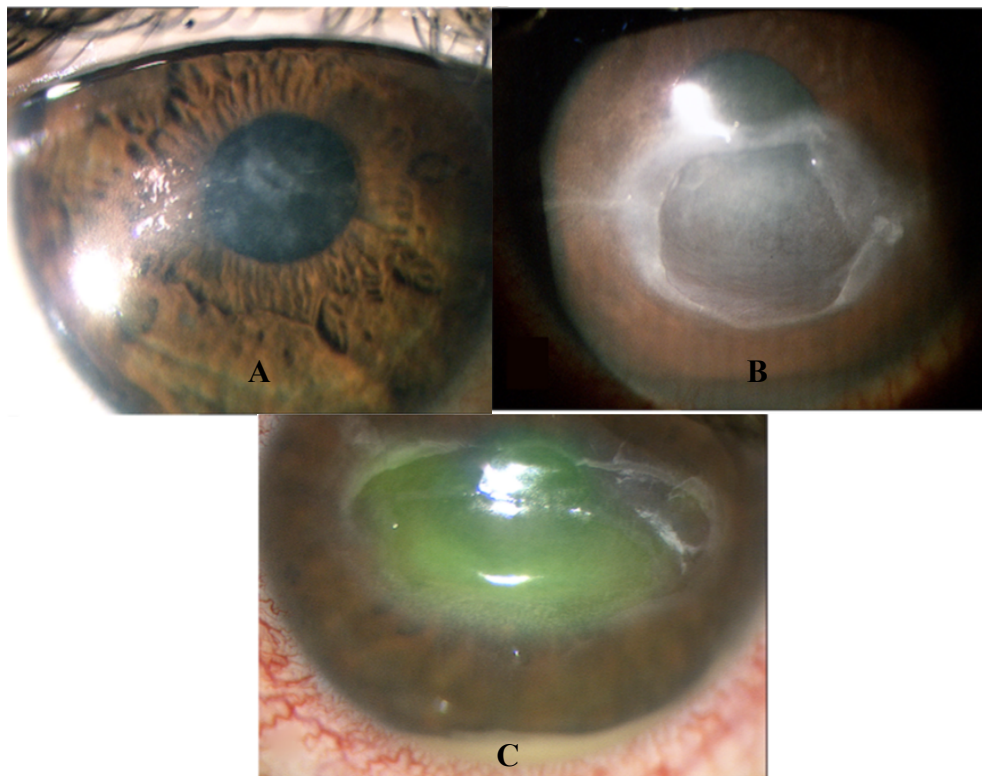
III. Diskusi

Kornea merupakan struktur dengan persyarafan paling padat pada tubuh manusia, tingkat sensitifitas Kornea 100 kali lebih sensitif dibanding konjungtiva. Serabut persarafan berasal dari saraf *long ciliary* dan pleksus subepitel.^{2,3} Neurotransmitter yang terdapat pada kornea yaitu asetilkolin, *catecholamine*, substansi P, *calcitonin gene-related peptide*, *neuropeptide Y*, *intestinal peptide*, *galanin*, dan *methionine-enkephaline*. Kornea diinervasi oleh saraf autonom dan saraf trigeminal cabang oftalmik. Cabang persarafan trigeminal bagian oftalmika memiliki 2 refleks yaitu motorik yang mengatur pembukaan dan penutupan kelopak mata, dan otonom yang mengatur kelenjar lakrimal, kelenjar Meibom dan sekresi sel *goblet*. Integrasi dari 2 refleks tersebut memastikan kestabilan film air mata dan, bersamaan dengan faktor neurotropik terkait (neurotropin). Gangguan persarafan sensorik menyebabkan penurunan refleks lakrimasi, vitalitas, metabolisme dan mitosis sel epitel, dengan defisiensi dalam hal perbaikan epitel kornea, edema stroma, hilangnya mikrovilli, dan perkembangan abnormal dari lamina basal saraf trigeminal yang memberikan sensasi pada kornea dan juga memasok faktor trofik ke kornea yang berperan penting dalam menjaga integritas anatomi dan fungsi permukaan mata. Gangguan persarafan trigeminal kornea menyebabkan gangguan epitel morfologis dan metabolik yang mengarah pada perkembangan defek epitel berulang atau persisten yang dapat bermanifestasi sebagai Keratitis Neurotrofik.⁵⁻⁷

Kondisi mata dan sistemik yang terkait dengan kerusakan pada setiap tingkat saraf kranial ke-5, dari nukleus trigeminal ke ujung saraf kornea dapat menyebabkan perkembangan dari Keratitis Neurotrofik. Penyebab paling umum dari penurunan sensasi kornea adalah keratitis herpes, lesi yang menempati ruang intrakranial, dan / atau prosedur bedah saraf yang merusak cabang ophthalmic trigeminal. Penyebab okular lain dari gangguan sensitivitas kornea seperti luka bakar kimia, distrofi kornea, penggunaan obat topikal kronis, dan operasi segmen anterior yang melibatkan transeksi saraf. Banyak kondisi sistemik terkait dengan perkembangan anestesi

kornea seperti diabetes melitus, multiple sklerosis, dan kusta.^{3,6,8}

Keratitis Neurotrofik ditandai oleh perubahan epitel kornea mulai dari keratopati puntata superfisial, defek epitel persisten hingga ulkus, yang berkembang menjadi *stromal melting* maupun perforasi kornea. Kerusakan pada sensorik trigeminal juga memengaruhi produksi air mata karena berkurangnya stimulasi kelenjar air mata. Pasien dengan Keratitis Neurotrofik jarang mengeluhkan adanya keluhan seperti perasaan mengganjal atau nyeri hebat walaupun terdapat defek pada kornea dikarenakan kurangnya sensasi sensoris pada kornea.⁴⁻⁶



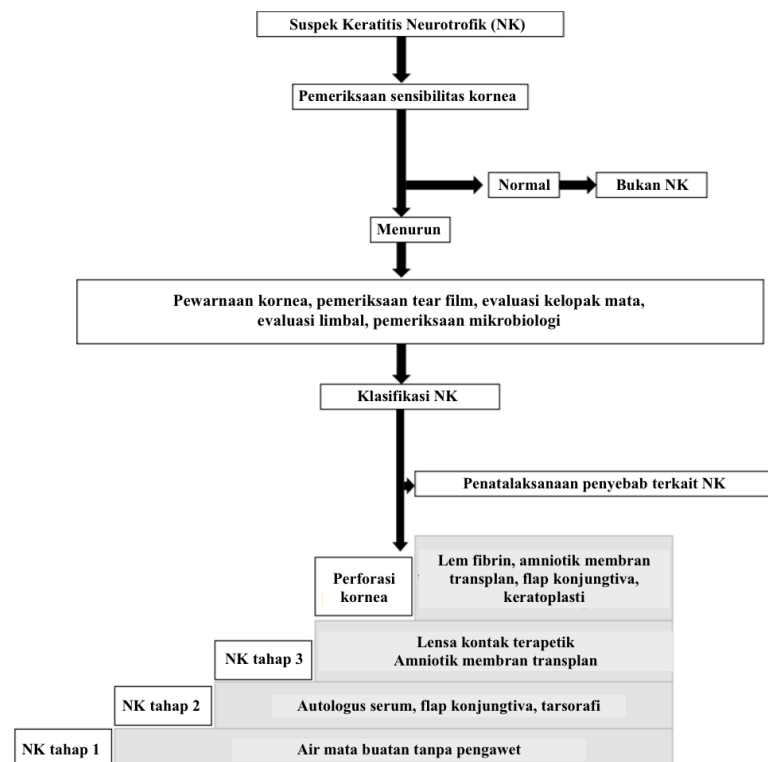
Gambar 3.1 klasifikasi Neurotrofik Keratitis berdasarkan keparahan menurut kriteria Mackie, gambar A merupakan tahap 1, B tahap 2, dan C tahap 3. Dikutip dari Marta Sacchetti³

Klasifikasi Keratitis Neurotrofik berdasarkan keparahan menurut Mackie, yang membedakan tiga tahap. Tahap 1 ditandai oleh perubahan epitel kornea dengan epitel kornea yang kering seperti berawan, adanya keratopati puntata superfisial, dan edema kornea, neovaskularisasi

superfisial, dan jaringan parut stroma. Kerusakan epitel konjungtiva dapat diamati dengan pewarnaan fluoresin serta didapatkan penurunan *tear break up time*.^{3,5}

Tahap 2 ditandai adanya defek epitel persisten dengan bentuk oval atau bundar, sering terlokalisasi di bagian central-superior kornea. Biasanya, defek epitel dikelilingi oleh area epitel edema yang serta terlihat gambaran lipatan membran Descemet dan edema stroma pada pemeriksaan lampu celah biomikroskopi. Sesuai gambaran klinis, pasien ini ada pada tahap 2 Keratitis Neurotrofik.^{3,5-10}

Tahap 3 ditandai oleh ulkus kornea dengan keterlibatan stroma yang mungkin dipersulit oleh adanya *stromal melting* yang bisa berkembang menjadi perforasi kornea. Sering kali pada tahap 3 ditemui adanya hipopion pada *anterior chamber*.^{3,5-10}



Gambar 3.2 Pendekatan diagnosis dan tatalaksana Keratitis Neurotrofik.
Dikutip dari Marta Sacchetti³

Diagnosis dini, perawatan berbasis klasifikasi, dan pemantauan yang cermat terhadap pasien Keratitis Neurotrofik dilakukan untuk penyembuhan

epitel dan mencegah perkembangan kerusakan kornea, terutama karena memburuknya Keratitis Neurotrofik sering disertai tanpa adanya gejala. Pengobatan Keratitis Neurotrofik harus didasarkan pada penyebab terjadinya Keratitis Neurotrofik dan juga tingkat keparahan penyakit. Pengobatan untuk stadium 1 bertujuan untuk meningkatkan kualitas dan transparansi epitel dan menghindari kerusakan epitel yang mengakibatkan defek epitel persisten. Terapi ditujukan untuk mencegah keterlibatan stroma dan pembentukan ulkus kornea serta meningkatkan penyembuhan kornea. Penggunaan air mata buatan bebas bahan pengawet dapat membantu meningkatkan permukaan kornea pada semua tahap keparahan penyakit. Obat antiinflamasi baik steroid dan nonsteroid topikal dapat menghambat proses penyembuhan dan harus dihindari. Jika terjadi *stromal melting*, penggunaan inhibitor kolagenase topikal, seperti N-asetilsistein, dan pemberian sistemik tetrasiklin dapat dipertimbangkan untuk diberikan. Penggunaan tetes mata antibiotik topikal untuk mencegah infeksi pada mata dengan Keratitis Neurotrofik pada tahap 2 dan 3 direkomendasikan untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder.^{2,3,6}

Terdapat pilihan terapi lain dari medikamentosa maupun prosedur pembedahan yang sifatnya mencegah terjadinya perburukan kornea maupun meningkatkan re-epitelisasi permukaan kornea. Berkembangnya penelitian seperti pilihan lain untuk serum yang bersifat membantu reepitelisasi seperti cenegermin yang merupakan *growth factor* pesyarafan manusia, *ReGeneraTing Agent* (RGTA) yang bersifat mengembalikan keseimbangan matrix protein dan sitokin, serta pengobatan topikal menggunakan substansi P dan *insulin-like-growth factor-1*. Pada prosedur bedah, bisa dilakukan amnion membrane transplat, tarsorafī, maupun konjungtival flap. Sementara Semeraro dkk menyatakan angka kesuksesan pemasangan *penetrating keratoplasty* kurang baik pada pasien dengan Keratitis Neurotrofik dikarenakan kurang baiknya perbaikan pada kondisi kornea pasien.^{3,7,9,10}

Sesuai tahapan dari klasifikasi menurut Mackie, kondisi kornea pasien

ada pada tahap 2 yaitu gambaran kornea sudah didapatkan adanya defek epitel namun belum ditemukan adanya *stromal melting* maupun perforasi kornea. Tatalaksana pada pasien ini bertujuan untuk mengatasi penyebab yaitu infeksi virus, mencegah terjadinya infeksi sekunder yang memperburuk keadaan kornea, memicu re-epitelisasi kornea, serta mencegah perburukan ke tahap 3 yaitu *stromal melting* dan perforasi kornea. Penyebab utama keratitis neurotrofik pada pasien ini adalah *herpes simplex virus* tipe 1 sehingga tatalaksana dilakukan dengan pemberian tablet *acyclovir*, dan kecurigaan terhadap riwayat diabetes melitus pada pasien belum bisa sepenuhnya disingkirkan, sehingga penting untuk dilakukan edukasi kontrol rutin regulasi sistemik gula darah pasien ke dokter spesialis penyakit dalam. Pencegahan infeksi sekunder pada pasien diberikan Tetes mata levofloksasin serta untuk meningkatkan re-epitelisasi dan pencegahan perburukan dilakukan dengan pemberian tetes air mata buatan tanpa pengawet dan serum autologus. Prognosis pada pasien ini adalah *quo ad vitam ad bonam, quo ad sanationam ad malam* karena angka rekurensi yang tinggi pada keratitis neurotrofik yang disebabkan *herpes simplex virus*, dan *quo ad functionam dubia ad bonam* karena terdapat perbaikan dari re-epitelisasi kornea pasien.

IV. Simpulan

Diagnosis dan manajemen Keratitis Neurotrofik merupakan tantangan tersendiri bagi dokter spesialis mata. Perawatan medis dan bedah yang tersedia saat ini bertujuan untuk meningkatkan penyembuhan, mencegah terjadinya perkembangan kearah perforasi kornea. Namun, saat ini tidak ada terapi yang tersedia untuk meningkatkan gangguan sensitifitas kornea dan mengembalikan ketajaman visual. Bukti eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa beberapa tatalaksana baru, seperti obat topikal yang mengandung *growth factor*, dapat meningkatkan penyembuhan klinis kornea pada pasien. Temuan dari uji klinis yang sedang berlangsung saat ini akan memungkinkan adanya terapi baru dari Keratitis Neurotrofik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. External Eye Disease and Cornea. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology. 2018. Hlm: 93- 106.
2. Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano M.R. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica*. 2016;231:191-197.
3. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Dovepress clinical ophtalmology*. 2015;8: 571–579.
4. Lemp MA, Beuerman RW dalam: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea: fundamentals, diagnosis and management. Edisi ke-3. USA. Elsevier. 2011. Hlm: 429-430.
5. Mallias I, Mylova P, Tassiopoulou A. Neurotrophic keratopathy – Case reports analysis and management. *Ophtalmol J*. 2017;2 (3):91-99.
6. Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology a systematic approach. Edisi ke-8. USA: Elsevier. 2016. Hlm: 206-7.
7. Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P. Neurotropic keratopathy and diabetes mellitus. 2016;20,837-839.
8. Snell RS LM. The ocular appendages. Dalam: Snell RS, editor: Clinical anatomy of the Eye, edisi ke-2. Oxford: Blackwell science. 2012. hlm 92-101.
9. Guadilla AM, Balado P, Baeza A, Merino M. Effectiveness of topical autologus serum treatment in neurotrophihic keratopathy. Elsevier. 2017;(8):302-306.
10. Turkoglu E, Celik E, Alagoz G. Acomparision of efficacy autologus serum with amniotic membrane transplant in neurotrophic keratitis. *Informa Healthcare*. 2014;29(3) 119-126.