

# Diagnosis dan Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks

Suhardjo

Laboratorium Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

## PENDAHULUAN

Kelainan mata yang diakibatkan oleh infeksi virus herpes simpleks meliputi bleparitis, konjungtivitis, keratitis, uveitis, dan glaukoma sekunder. Keratitis herpes simpleks merupakan radang kornea yang disebabkan oleh infeksi virus Herpes simpleks tipe 1 maupun tipe 2. Di negara-negara barat 90% dari populasi orang dewasa dilaporkan memiliki antibodi terhadap herpes simpleks<sup>(1)</sup>. Namun demikian, hanya kurang dari 1% yang menimbulkan kelainan pada mata<sup>(2)</sup>. Sebagian besar bersifat sub-klinis dan tidak terdiagnosis.

Frekuensi keratitis herpes simpleks di Amerika Serikat sebesar 5% di antara seluruh kasus kelainan mata<sup>(3)</sup>. Di Negara-negara berkembang insidensi keratitis herpes simpleks berkisar antara 5,9-20,7 per 100.000 orang tiap tahun (Cit. 4). Di Tanzania 35-60% ulkus kornea disebabkan oleh keratitis herpes simpleks<sup>(5)</sup>.

Keratitis herpes simpleks dapat merupakan infeksi primer dan bentuk kambuhan. Kelainan akibat infeksi primer biasanya bersifat epitelial dan ringan. Gejala-gejala klinis keratitis herpes simpleks kambuhan tergantung berat ringannya daerah yang terkena. Dibedakan atas bentuk lesi epitelial, ulserasi trophik, stromal, iridosiklitis, dan trabekulitis<sup>(6)</sup>. Namun demikian secara umum gejalanya meliputi: mata merah, *nrocos*, penglihatan kabur, adanya infiltrat maupun defek kornea dan yang sangat spesifik adanya insensibilitas kornea.

Diagnosis keratitis herpes simpleks kadang-kadang sulit dibedakan dengan kelainan kornea yang lain. Dalam hal ini pemeriksaan laboratorium perlu dilakukan untuk membedakan dengan keratitis lain, misalnya keratitis bakteri, jamur, dan trauma kimia. Pemeriksaan laboratorium yang sangat mendukung konfirmasi diagnosis adalah pemeriksaan cuplikan *debridement* kornea dengan *immunofluorescent assay* maupun *DNA probes*.

Pengobatan keratitis herpes simpleks makin marak semenjak

ditemukannya idoksunidina pada tahun 1962, kemudian diikuti dengan penemuan vidarabina; namun ternyata kedua obat tersebut bersifat toksik terhadap set kornea normal. Penemuan obat-obat anti viral terus berkembang dengan ditemukannya asikiovir, gansikiovir, dan penggunaan interferon tetes mata.

Beberapa permasalahan yang mungkin dijumpai dalam penanganan keratitis herpes simpleks antara lain: kekambuhan yang berulang, resistensi antiviral, tingkat keparahan penyakit pada saat mendapat pelayanan kesehatan yang memadai, dan kemungkinan semakin meningkatnya jumlah kasus. Tulisan ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang pembuatan diagnosis maupun penatalaksanaan keratitis herpes simpleks serta pengalaman praktis dalam penggunaan antiviral. Diharapkan informasi ini akan menambah wawasan para klinisi dalam menangani keratitis herpes simpleks.

## GEJALA KLINIS

Kelainan mata akibat infeksi herpes simpleks dapat bersifat primer dan kambuhan. Infeksi primer ditandai oleh adanya demam, malaise, limfadenopati preaurikuler, konjungtivitis folikular, bleparitis, dan 2/3 kasus terjadi keratitis epitelial. Kira-kira 94-99% kasus bersifat unilateral, walaupun pada 40% atau lebih dapat terjadi bilateral khususnya pada pasien-pasien atopik. Infeksi primer dapat terjadi pada setiap umur, tetapi biasanya antara umur 6 bulan-5 tahun atau 16-25 tahun. Keratitis herpes simpleks didominasi oleh kelompok laki-laki pada umur 40 tahun ke atas.

Gejala-gejala subyektif keratitis epitelial meliputi: *nrocos*, fotofobia, injeksi perikornea, dan penglihatan kabur. Berat ringannya gejala-gejala iritasi tidak sebanding dengan luasnya lesi epitel, berhubung adanya hipestesi atau insensibilitas kornea. Dalam hal ini harus diwaspadai terhadap keratitis lain yang juga disertai hipestesi kornea, misalnya pada: herpes zoster oftalmikus,

keratitis akibat pemaparan dan mata kering, pengguna lensa kontak, keratopati bulosa, dan keratitis kronik. Gejala spesifik pada keratitis herpes simpleks ringan adalah tidak adanya fotofobia.

Infeksi herpes simpleks laten terjadi setelah 2-3 minggu pasca infeksi primer<sup>(7)</sup>. Dengan mekanismenya yang tidak jelas, virus menjadi inaktif dalam neuron sensorik atau ganglion otonom<sup>(8)</sup>. Dalam hal ini ganglion servikalis superior, ganglion n. trigeminus, dan ganglion siliaris berperan sebagai penyimpan virus<sup>(9)</sup>. Namun akhir-akhir ini dibuktikan bahwa jaringan kornea sendiri berperan sebagai tempat berlindung virus herpes simpleks<sup>(4)</sup>. Beberapa kondisi yang berperan terjadinya infeksi kambuhan antara lain: demam, infeksi saluran nafas bagian atas, stres emosional, pemaparan sinar matahari atau angin, haid, renjatan anafilaksis, dan kondisi immunosupresi. Kremer, dkk. (1991) melaporkan pada 1,16% pasien pasca cangkok ginjal yang disertai penggunaan immunosupresan dalam kurun waktu 4 minggu ternyata timbul keratitis herpes simpleks<sup>(10)</sup>. Jumlah kasus keratitis herpes mungkin semakin meningkat sehubungan dengan bertambahnya kasus penderita AIDS di masa mendatang.

Walaupun diobati, kira-kira 25% pasien akan kambuh pada tahun pertama, dan meningkat menjadi 33% pada tahun kedua<sup>(11)</sup>. Peneliti lain bahkan melaporkan angka yang lebih besar yaitu 46-57% keratitis herpes simpleks kambuh dalam kurun waktu 4 bulan setelah infeksi primer<sup>(1)</sup>. Penelitian di Yogyakarta mendapatkan angka kekambuhan hanya 11,5% dalam kurun waktu 6 bulan pengamatan setelah penyembuhan<sup>(12)</sup>. Perbedaan angka-angka tersebut dimungkinkan oleh perbedaan cara pengobatan. Terjadinya kekambuhan lebih sering terjadi pada pasien dengan HLA-B5<sup>(13)</sup>. Hasil penelitian di Tanzania melaporkan adanya peningkatan jumlah kasus keratitis herpes simpleks, yang sebagian besar diderita oleh kelompok umur balita<sup>(5)</sup>. Di Tanzania kejadian keratitis herpes simpleks dihubungkan dengan terjadinya wabah malaria.

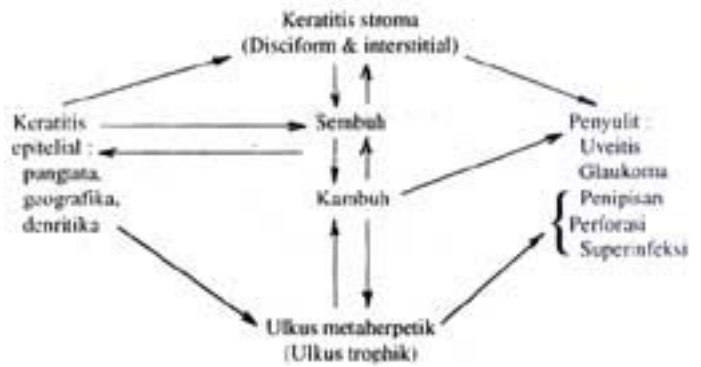
Keratitis herpes simpleks kambuhan atau lazim disebut keratitis herpes simpleks dibedakan atas bentuk superfisial, profunda, dan bersamaan dengan uveitis atau kerato uveitis. Keratitis superfisial dapat berupa punggata, dendritik, dan geografik. Keratitis dendritika merupakan proses kelanjutan dari keratitis punggata yang diakibatkan oleh perbanyakan virus dan menyebar sambil menimbulkan kematian sel serta membentuk defek dengan gambaran bercabang. Keratitis dendritika dapat berkembang menjadi keratitis geografika, hal ini terjadi akibat bentukan ulkus bercabang yang melebar dan bentuknya menjadi ovoid. Dengan demikian gambaran ulkus menjadi seperti peta geografi dengan kaki cabang mengelilingi ulkus.

Keratitis herpes simpleks bentuk dendrit harus dibedakan dengan keratitis herpes zoster, pada herpes zoster bukan suatu ulserasi tetapi suatu hipertropi epitel yang dikelilingi *mucus plaques*; selain itu, bentuk *dendriform* lebih kecil<sup>(14)</sup>. Tooma dkk. melaporkan 29 kasus keratitis bentuk dendrit, setelah dilakukan konfirmasi ternyata yang benar-benar keratitis herpes simpleks hanya 17, 7 kasus merupakan herpes zoster, 2 kasus lainnya berhubungan dengan penggunaan lensa kontak, dan sisanya merupakan defek epitelial akibat trauma (cit. 14). Tirosinemia

juga sering menimbulkan lesi *dendriform*, tetapi biasanya bilateral dan terjadi pada anak-anak. Lesi semacam ini pernah pula dilaporkan sebagai akibat infeksi *Acanthamoeba*, trauma kimia, dan akibat toksisitas thiornerosal.

Keratitis epitelial dapat berkembang menjadi ulkus metaherpetik, dalam hal ini terjadi perobekan membrana basalis. Ulkus metaherpetik bersifat steril, deepitelisasi meluas sampai stroma. Ulkus ini berbentuk bulat atau lonjong dengan ukuran beberapa mm dan bersifat tunggal. Pada kasus ini dapat dijumpai adanya edema stroma yang berat disertai lipatan membrana Descemet. Reaksi iritasi konjungtiva bersifat ringan akibat adanya hipestesia. Reflek lakrimasi berkurang, sehingga produksi *tear film* menjadi relatif tidak cukup. Ulkus metaherpetik dapat menetap dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan. Untuk penyembuhannya memerlukan waktu sekurang-kurangnya 6 minggu<sup>(15)</sup>.

Skema : Alur Perjalanan Penyakit Keratitis Herpes Simpleks



Terdapat dua bentuk keratitis stroma, yaitu keratitis *disciform* dan keratitis interstitial. Keratitis *disciform* dihipotesiskan sebagai reaksi hipersensitivitas tipe lambat, sedang keratitis interstitialis terjadi akibat reaksi hipersensitivitas imun kompleks<sup>(6)</sup>. Karakteristik keratitis *disciform* berupa edema stroma berbentuk lonjong atau gambaran meingkar seperti cakram dengan ukuran diameter 5-7 mm, biasanya disertai infiltrat ringan. Edema dapat terbatas pada bagian depan stroma, tetapi dapat juga meluas ke seluruh tebal stroma. *Keratic precipitates* biasanya dijumpai menempel di endotel kornea belakang daerah edema. Keluhan penderita antara lain: penglihatan kabur, *nrocos*, rasa tidak enak, dan fotofobia terjadi bila disertai adanya iritis. Pada kasus yang ringan, tanpa disertai nekrosis dan neovaskularisasi penyembuhan dapat terjadi dalam beberapa bulan tanpa meninggalkan sikatriks. Pada kasus yang berat, penyembuhan memerlukan waktu sampai 1 tahun atau lebih, bahkan sering terjadi penyulit berupa penipisan kornea maupun perforasi. Keratitis *disciform* dapat pula terjadi akibat infeksi herpes zoster, varisela, campak, keratitis karena bahan kimia, dan trauma tumpul yang mengenai kornea. Pada keratitis *disciform* dapat diisolir virus herpes simpleks dan cairan akuos<sup>(16)</sup>.

Keratitis interstitialis memiliki bentuk bervariasi, lesi dapat tunggal maupun beberapa tempat. Gambaran klinisnya bahkan dapat mirip keratitis bakteri maupun jamur. Infiltrat tampak

mengelilingi daerah stroma yang edema, dan dijumpai adanya neovaskularisasi. Kadang-kadang dijumpai adanya infiltrat marginal atau lebih dikenal sebagai *Wessely ring*, diduga sebagai infiltrat polimorfonuklear disertai reaksi antigen antibodi virus herpes simpleks<sup>(17)</sup>.

Beberapapenyulit keratitis stroma antara lain: kornea luhul, descemetocoele, penipisan kornea, superinfeksi, dan perforasi. Terjadinya kornea luhul disebabkan oleh mekanisme aktif enzim kolagenase, nekrosis, replikasi virus, dan efek steroid. Enzim kolagenase dilepaskan oleh sel epitel rusak, sel polimorfonuklear, dan fibroblas selama reaksi radang.

### KLASIFIKASI DIAGNOSIS

Hogan dkk. (1964) membuat klasifikasi diagnosis keratitis herpes simpleks sebagai berikut:

1. Superfisial, dibedakan atas bentuk dendritika, dendritika dan stroma, geografika.
2. Profunda, dibedakan atas stroma dan *disciform*, stroma dan penyembuhan, stroma dan ulserasi.
3. Uveitis, dibedakan atas kerato uveitis dan uveitis; dalam hal ini keratouveitisdibedakan atas bentukulserasi dan non ulserasi.

Klasifikasi tersebut ternyata kurang sempurna, karena bentuk keratitis punggata yang merupakan awal keratitis dendritik tidak dimasukkan. Selain itu, pada beberapa kasus yang berat ternyata dijumpai glaukoma sekunder yang diakibatkan oleh radang jaringan trabekulum. Untuk membuat diagnosis, sekarang ini dianut klasifikasi yang dibuat oleh Pavan-Langston (1983) sebagai berikut<sup>(6)</sup>:

1. Ulserasi epitelial, dibedakan atas bentuk punggata, dendritika, dendrogeografika, geografika.
2. Ulserasi trophik atau meta herpetika.
3. Stroma, dibedakan atas bentuk keratitis *disciform*, keratitis interstitialis.
4. Uveitis anterior dan trabekulitis.

Klasifikasi menurut Pavan-Langston inipun belum sempurna, mengingat sangat jarang ditemukan kasus uveitis anterior maupun trabekulitis yang berdiri sendiri tanpa melibatkan adanya keratitis.

### PENATALAKSANAAN

Hal-hal yang perlu dinilai dalam mengevaluasi keadaan klinis keratitis meliputi: rasa sakit, fotofobia, lakrimasi, rasa mengganjal, ukuran ulkus dan luasnya infiltrat. Pengobatan keratitis epitelial meliputi pemberian antiviral topikal mata ditutup, dan pemberian antibiotik topikal untuk mencegah infeksi sekunder. Sebagian besar para pakar menganjurkan melakukan *debridement* sebelumnya. *Debridement* epitel kornea selain berperan untuk pengambilan spesimen diagnostik, juga untuk menghilangkan sawar epitelial sehingga antiviral lebih mudah menembus. Dalam hal ini juga untuk mengurangi kandungan virus epitelial, konsekuensinya reaksi radang akan cepat berkurang. Di antara 8 kelompok penelitian yang dilakukan antara tahun 1976–1987 tentang peranan *debridement* ternyata

5 kelompok peneliti menyimpulkan bahwa tindakan *debridement* mempercepat penyembuhan (cit. 14). Apabila tidak ada perbaikan dalam 21 hari, perlu diganti dengan antiviral yang lain<sup>(6)</sup>.

Pada keratitis meta herpetik terjadi kerusakan membrana basalis, untuk itu perlu dicegah kerusakan lebih lanjut dengan verban dan lensa kontak lunak. Pengobatan yang diberikan meliputi pemberian antiviral, air mata buatan, sikloplegik, dan asetil sistein 10–20% tetes mata tiap 2 jam bila ada tanda-tanda penipisan dan Iuluhnya stroma. Selain itu, perlu ditambahkan lem *cianoacrylate* untuk menghentikan luluhnya stroma. Bila tindakan tersebut gagal, harus dilakukan flap konjungtiva; bahkan bila perlu dilakukan keratoplasti<sup>(6)</sup>. Flap konjungtiva hanya dianjurkan bila masih ada sisa stroma kornea, bila sudah terjadi descemetocoele flap konjungtiva tidak perlu; tetapi dianjurkan dengan keratoplastik lamelar<sup>(18)</sup>.

Pengobatan pada keratitis *disciform* meliputi pemberian steroid topikal, antiviral salep, bila terjadi iritis perlu diberikan steroid oral 20-30mg selama 7-10 hari. Antibiotik topikal perlu diberikan, jika steroid topikal diberikan secara masif. Bila terjadi ulserasi, steroid topikal agar dikurangi pembeniannya dan bila perlu distop. Apabila terjadi penyulit misalnya luhul kornea, *descemetocoele*, atau perforasi, kemudian dikelola seperti pengelolaan ulkus metaherpetik yang mengalami penyulit.

### PEMILIHAN ANTIVIRAL

Antiviral yang efektif dan aman adalah jika mampu menghentikan replikasi virus, tanpa merusak sel-sel sehat. Obat-obat lama seperti idoksuridina dan vidarabina memiliki toksisitas semacam dan khasiat sepadan guna menghentikan replikasi virus. Efek samping pemberian idoksuridina antara lain: keratitis punggata, dermatitis kontakta, konjungtivitis folikularis, dan oklusi pungtum lakrimalis<sup>(19)</sup>. Efektivitas kedua obat tersebut untuk pengobatan keratitis dendritik sebesar 80%, sedang trifluridina mempunyai efektivitas 97% dengan waktu penyembuhan 2 minggu. Tingkat kepatuhan pasien pengguna trifluridina lebih baik dibanding kedua obat antiviral tendahulu, karena lebih mudah larut dalam air<sup>(20)</sup>. Pada 3-5% kasus ternyata dalam 1 minggu tidak ada perbaikan dengan trifluridin, dalam hal ini diperlukan *debridement*. Resistensi terhadap trifluridin sangat jarang, dan bila dijumpai ternyata tidak dijumpai resistensi silang terhadap idoksuridina maupun vidarabina.

Hasil penelitian tentang daya guna asiklovir dengan idoksuridina pertama kali dilaporkan oleh Collum dkk. (1980), didapatkan hasil benpu lama penyembuhan keratitis dendritik rata-rata 4,4 hari dan secara bermakna lebih pendek dibandingkan kelompok idoksuridina. Untuk kasus-kasus keratitis geografik memerlukan waktu penyembuhan rata-rata 5,6 hari<sup>(19)</sup>.

Keratitis stroma memiliki hasil kurang baik bila diobati dengan idoksuridina maupun asiklovin. Penggunaan kombinasi antara asiklovin dengan steroid topikal dapat meningkatkan waktu penyembuhan. Steroid topikal dapat membantu menekan reaksi radang, dan meaghambat vaskularisasi<sup>(21)</sup> Pomer dkk. (1982) membuktikan bahwa asiklovin topikal menghasilkan daya penetrasi terbaik dibandingkan vidarabina maupun triflu-

ridina<sup>(16)</sup>. Pada pasien-pasien keratitis stroma yang niendapat pengobatan kombinasi asiklovir salep mata dan betametason 0,01% ternyata sembuh komplit memerlukan waktu rata-rata 19,4 hari<sup>(22)</sup>.

Porter dkk. (1990) membandingkan pengobatan asiklovir secara topikal dan oral pada kasus-kasus keratitis disciform. Masing-masing kelompok menggunakan tambahan prednisolon 0,05% tetes mata 5 kali sehari. Hasil penelitian menunjukkan hilangnya lakrimasi dan perbaikan visus lebih cepat pada kelompok pemberian oral, sedang waktu penyembuhan tidak berbeda dan memerlukan waktu rata-rata 25,6 hari. Selain itu tidak dijumpai perbedaan angka kekambuhan pada pengamatan sampai 3 tahun pasca penyembuhan<sup>(23)</sup>.

Mengenai resistensi klinik antiviral, pernah dilaporkan untuk idoksuridina sebesar 37%, dan vidarabina sebesar 11 %<sup>(24)</sup>. Berdasarkan hash uji laboratonik sensitivitas, beberapa antiviral terhadap virus herpes simpleks mengalami penurunan, tetapi untuk asiklovir maupun gansiklovir tidak sampai 10%; sedang untuk foscarnet, vidarabina, dan icloksuridina didapatkan penurunan sensitivitas jauh lebih banyak<sup>(25)</sup>.

Gansiklovir dan karbosiklik oksetanosin G merupakan calon obat antiviral yang potensial, karena terbukti lebih baik dibandingkan asiklovir pada percobaan binatang<sup>(26)</sup>. Interferon tetes mata sebagai terapi tunggal pada keratitis dendritik kurang bermanfaat, tetapi akan lebih efektif bila dikombinasi dengan antiviral selain vidarabina<sup>(20)</sup>. Mekanisme dasar interferon sebagai terapi adalah membuat sel-sel sehat menjadi resisten terhadap virus, dan memblok penyebaran virus<sup>(27)</sup>. Pada keratitis stroma pembedan kombinasi steroid dan interferon memberikan hasil yang baik pada percobaan binatang<sup>(26)</sup>. Kombinasi antiviral dan interferon diharapkan dapat mengatasi resistensi virus herpes simpleks di masa mendatang.

## KESIMPULAN

Diagnosis keratitis herpes simpleks bentuk epitelial relatif mudah, tanpa diperlukan pemeriksaan laboratorium. Namun biasanya kasus yang dijumpai sudah dalam bentuk kambuhan, sehingga sering sudah terjadi super infeksi dan secara klinis tidak spesifik. Hal ini memberi konsekuensi yang sulit dalam penanganannya. Oleh karena itu, peningkatan kewaspadaan dalam diagnosis awal perlu ditingkatkan.

Adanya kecenderungan resistensi laboratorik beberapa antiviral tidak bisa dipungkiri, tetapi asiklovir maupun gansiklovir masih cukup memadai. Masalah yang lebih penting adalah bagaimana mencegah kegagalan dalam penyembuhan keratitis herpes simpleks, terutama pada kasus-kasus yang sudah terlambat.

## KEPUSTAKAAN

1. Day DM, Jones BR. Herpes simplex keratitis, in T.D:Duane (ed.): Clinical

- Ophthalmology Vol.4 External Eye Disease. Philadelphia: Harper & Row Publ. 1986. pp. 19. 1-5.
- Verdier DD, Krachmer IH. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection of the eye, in FC Blodi (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. 1, chap 1, 1984. pp. 9-17.
  - Nahmias AJ, Josey WE. Herpes simplex viruses I and 2, in A Evans (ed): Viral Infection in Humans Epidemiology and Control. New York: Plenum Publ. Co., 1977.
  - Kaye SB, Lynas C, Patterson A, Risk JM, McCarthy K, Hart CA. Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea, Br J Ophthalmol 1991; 75: 195-200.
  - Foster A, Yorston D. Corneal ulceration in Tanzanian children: relationship between malaria and herpes simplex keratitis, Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992; 86: 456-7.
  - Pavan-Laiigston D. Herpetic diseases in G. Smolin and RA Thoft (eds.): The Cornea, Scientific Foundations and Clinical Practice, 1st ed. Boston: Brown & Co. 1983. pp. 182-6.
  - Stevens i, Cook M. Latent herpes simplex virus in sensory ganglia, Perspect Virol 1971;8: 17-20.
  - Barringer JR. Herpes simplex virus infection of nervous tissue in animal and man, Pro Med Virol 1975; 20: 1-5.
  - Tullo AB, Eastly DL, Hill Ti, Blyth WA. Ocular herpes simplex and the establishment of latent infection, Trans Ophthalmol Soc UK 1982: 102: 15-8.
  - Krcmer I, Wagner A, Shmeal D, Yussim A, Shapira Z. Herpes simplex keratitis in renal transplant patient, Br J Ophthalmol 1991; 75: 94-6.
  - Shuster ii, Kaufman HE, Nesbur HB. Statistical analysis of the rate of recurrence of herpes virus ocular epithelial disease, Am J Ophthalmol. 1981: 91: 328-31.
  - Suhardjo, Agni AN. Penggunaan asiklovir salep mata 3% untuk pengobatan keratitis herpetika, Medika 1992; 11: 25-8.
  - Grayson M. Diseases of the Cornea, 2nd ed. London: CV Mosby Co. 1983.
  - Epstein RI, Wilhelmus KR. Dendritic keratitis, will wiping it off wipe it out, in TA Deutsch (ed): Ophthalmic Clinical Debates, Year Book Med. Publ., Chicago 1989. pp. 85-90.
  - Kenyon KR, Fogle JA, Stone DL, Stark WL. Regeneration of corneal epithelial basement membrane following thermal cauterization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977; 16: 292-5.
  - Porrier RH, Kingham JJ, deMiranda P, Annel M. Intra ocular antiviral penetration, Arch Ophthalmol. 1982; 100: 1964-7.
  - Meyers-Elliott RH, Pettit TH, Maxwell A. Viral antigens in the immune ring of herpes simplex stromal keratitis, Arch Ophthalmol. 1980; 98: 987-90.
  - Foster CS, Duncan J. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol. 1981; 92: 336-9.
  - Collum LMT, Benedict-Smith A, Hilary IB. Randomized double-blind trial acyclovir and idoxuridine in dendritic corneal ulceration, Br J Ophthalmol. 1980; 64: 766-9.
  - Kaufman HE. Herpes simplex in ophthalmology, in F.C. BloW (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. 1, chap. 12. New York: Churchill Livingstone Inc., 1984. pp. 153-60.
  - Cohen EJ, Laibson PR. Corneal transplantation in herpes simplex keratitis, in FC Blodi (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. 1, chap. 11. New York: Churchill Livingstone Inc., 1984. pp. 147-52.
  - Collum LMT, Logan P, Rovenschott T. Acyclovir in herpetic disciform keratitis, Br J Ophthalmol. 1983; 67: 115-8.
  - Poiler SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. Br J Ophthalmol. 1990; 74: 283-5.
  - McGill JL, Olgivie M. Viral drug resistance in herpes simplex ulceration. in P Trevor Roper (ed): VIth Congress of the European Society for Ophthalmology, London, 1980. pp. 81-4.
  - Charles SJ, Gray ii. Ocular herpes simplex virus infections: reducesensitivity to acyclovir in primary disease, Br J Ophthalmol. 1990; 74: 286-8.
  - Shiota H. Treatment of herpetic eye diseases. Abstr. XIIIth Congress of AI Kyoto. 1991.
  - Sundmacher R. The role of interferon in prophylaxis and treatment of dendritic keratitis. In: FC Blodi (ed): Herpes Simplex Infections of the Eye, vol. 1, chap. 10. New York: Churchill Livingstone Inc., 1984. pp. 129-46.