

## **CRYPTOPHTHALMOS, PENYAKIT MATA KONGENITAL LANGKA**

**Puji Indah Lestari<sup>1\*</sup>, Kemala Sayuti<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

\*Email Korespondensi: [pujielestari@yahoo.co.id](mailto:pujielestari@yahoo.co.id)

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas,  
email: [kemala\\_sayuti@yahoo.co.id](mailto:kemala_sayuti@yahoo.co.id)

**Submitted: 12-08-2021, Reviewer: 07-10-2021, Accepted: 01-12-2021**

### **ABSTRACT**

*Cryptophthalmos (hidden eye) is a very rare disease. In these patients there is a failure of differentiation of the eyelid structures so that there is continuous skin from the forehead through the eyes to the cheeks and the undercoat fuses with the cornea, usually accompanied by a malformation of the eyeball. This case report aims to present a form of congenital abnormality in the eye that has no visual prognosis. This disorder is suspected to be caused by mutations in the FRAS 1 gene, a gene that involves skin epithelial morphogenesis during early embryonic development. This is a case report of a baby girl after 4 days with her left eye not opening since birth. There was no abnormality in the right eye. The patient is the second child of two siblings with siblings, there is no abnormality in both eyes. In the left eye, the palpebral skin grew together from the forehead to the cheek, the palpebral fissure could not be identified. No eyelashes and eyebrows. The patient is referred to the pediatrics department to see if this disorder is isolated or accompanied by Fraser's syndrome. Consul from the pediatrics department did not find any other congenital abnormalities.*

**Keywords :** *Cryptophthalmos, congenital abnormalities, Fraser's syndrome.*

### **ABSTRAK**

*Cryptophthalmos (mata yang tersembunyi) merupakan suatu penyakit yang sangat jarang terjadi. Pada pasien ini terdapat kegagalan diferensiasi dari struktur kelopak mata sehingga terdapat kulit yang berkesinambungan dari dahi melewati mata hingga pipi dan lapisan bawahnya menyatu dengan kornea, biasanya disertai dengan malformasi bola mata. Laporan kasus ini bertujuan untuk menampilkan salah satu bentuk kelainan kongenital pada mata yang tidak ada prognosis visusnya. Kelainan ini dicurigai terjadi akibat mutasi gen FRAS 1, yaitu suatu gen yang melibatkan morfogenesis epitelial kulit selama awal perkembangan embrio. Ini merupakan laporan kasus seorang bayi perempuan usai 4 hari dengan mata kiri tidak membuka sejak lahir. Mata kanan tampak tidak ada kelainan. Pasien anak kedua dari dua bersaudara dengan saudara kandung tidak ada kelainan pada kedua matanya. Pada mata kiri tampak kulit palpebra yang tumbuh menyatu dari dahi hingga pipi, fisura palpebra tidak bisa diidentifikasi. Bulu mata dan alis tidak ada. Pasien dikonsulkan ke bagian anak untuk melihat apakah kelainan ini terisolasi atau disertai dengan sindrom Fraser. Konsul dari bagian anak tidak ditemukan kelainan kongenital lainnya.*

**Kata Kunci** : *Cryptophthalmos, kelainan kongenital, sindroma Fraser.*

## PENDAHULUAN

*Cryptophthalmos* (Mata yang tersembunyi) pertama kali dikenalkan oleh Zehender dan Manz (1872), ini merupakan suatu penyakit yang sangat jarang terjadi. Pada pasien ini terdapat kegagalan diferensiasi dari struktur kelopak mata. Terdapat kulit yang berkesinambungan dari dahi melewati mata hingga pipi dan lapisan bawahnya menyatu dengan kornea, biasanya disertai dengan malformasi bola mata. Keadaan lahir yang sering menyertai penyakit ini yaitu sindrom *Fraser*, yaitu suatu kelainan autosomal resesif yang ditandai dengan sindaktili dan anomali genitourinaria serta dapat disertai juga dengan *Cryptophthalmos* dan malformasi okular (Skuta et al, 2016).

*Cryptophthalmos* dapat terjadi tersendiri, namun lebih sering ditemui dengan malformasi lainnya, terutama sindrom Fraser atau dikenal juga dengan *Cryptophthalmos – syndactyly syndrome* atau *Meyer – Schwickerath's syndrome*. Prevalensi sindrom Fraser diperkirakan sekitar 0,43 kejadian dalam 100.000 kelahiran hidup dan 11,06 kejadian per 100.000 kelahir mati. Inilah yang menyebabkan kejadian sindrom ini sangatlah jarang. Sementara dari hasil study epidemiologi lainnya pernah dilaporkan oleh *European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)* pada 12.886.464 kelahiran, didapatkan prevalensi kejadian sindroma Fraser ini sekitar 0,2 dalam 10.000 kelahiran. (Khoury et al, 2004; Dumitru et al, 2016)

Kelainan ini dicurigai terjadi akibat mutasi gen *FRAS 1*, yaitu suatu gen yang melibatkan morfogenesis epitelial kulit selama awal perkembangan embrio. Gen *FRAS 1* ini berlokasi di lengan panjang kromosom 4 (4q21). Sebelumnya kelainan ini juga pernah dihubungkan dengan kelainan gen *FREM 2* pada kromosom 13 (7) dan mutasi gen *RGIP 1* dari kromosom 12 (8). (Dumitru et al, 2016)

Berdasarkan derajat keparahannya, *Cryptophthalmos* dikelompokkan atas tiga yaitu *Cryptophthalmos* komplit, *Cryptophthalmos* parsial dan *Cryptophthalmos* abortif. Untuk mendiagnosisnya dapat diperoleh dari pemeriksaan fisik okular, USG orbita dan CT Scan orbita untuk menilai kondisi bola mata. Selain itu sangat diperlukan evaluasi sistemik menyeluruh untuk mendeteksi anomali lain yang mungkin terdapat pada pasien. Terapi pada kasus *Cryptophthalmos* selain observasi dapat dilakukan tindakan operasi berupa rekonstruksi kelopak mata dan permukaan okular. Namun dari beberapa dokter mata yang telah melakukan tindakan ini, hasilnya tidak memuaskan untuk fungsi penglihatan (Gark ashok et al, 2015).

## METODE PENELITIAN

Ini merupakan suatu studi kasus pasien dengan kelainan kongenital yang sangat langka yang ditemukan di RSPU Dr. M. Djamil Padang. Studi kasus ini berjumlah satu kasus, dimana pasien seorang bayi perempuan usia 4 hari, datang ke Poliklinik mata RS M. Djamil Padang pada tanggal 26 Februari 2018 dengan mata kiri tidak bisa membuka sejak lahir. Mata kanan terlihat tidak ada kelainan. Pasien merupakan anak ke dua dari dua bersaudara

## HASIL PENELITIAN

Ibu hamil saat berusia 29 tahun dan ayah 31 tahun. Ibu sehat selama hamil, tidak pernah demam ataupun riwayat trauma selama hamil. Tidak ada konsumsi obat – obatan yang dibeli bebas. Tidak ada riwayat mengkonsumsi jamu – jamuan. Tidak pernah minum minuman beralkohol serta tidak merokok. Anak lahir secara *secsio sesaria (SC)* atas indikasi bekas SC 1 kali, dalam usia kehamilan 38 – 39 minggu, berat badan lahir 2800 gr dan panjang badan 49 cm, dan setelah lahir anak

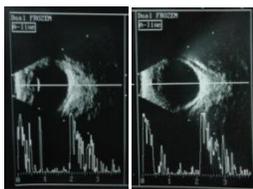
langsung menangis kuat. Tidak ada keluhan buang air besar dan buang air kecil. Tidak tampak kelainan pada organ lainnya. Saudara kandung maupun kerabat pasien tidak ditemukan kelainan bawaan.

Keadaan mata kanan tampak normal. Mata kiri tampak tertutupi oleh kulit yang tumbuh berkesinambungan dari dahi hingga ke pipi. Bulu mata dan alis tidak ada.



**Gambar 1. Keadaan Mata Bayi**

Pasien didiagnosa dengan *Cryptophthalmos*, dengan differensial diagnosa sindroma Fraser. Pasien lalu dilakukan pemeriksaan USG pada kedua mata, dan dikonsulkan ke bagian anak untuk mencari apakah terdapat kelainan sistemik sindroma Fraser (sindaktili dan kelainan genitourinaria).



**Gambar 2. Hasil Diagnosa**

Dari hasil pemeriksaan USG bola mata, tampak pada mata kanan dalam batas normal. Hasil USG mata kiri tampak seperti ada struktur orbita di belakang palpebra, hanya saja dengan ukuran yang lebih kecil dari ukuran bola mata kanan. Hasil konsultasi dari bagian anak tidak ditemukan kelainan sistemik lainnya. Sehingga kemungkinan sindroma fresner

pada pasien inipun dapat disingkirkan.

**PEMBAHASAN**

*Cryptophthalmos* pertama kali dikenalkan oleh Zehender dan Mans, dan mereka telah melaporkan terdapat sekitar 55 kasus dalam beberapa literatur yang ada. *Cryptophthalmos* sering muncul bersamaan dengan sindroma Fraser. Menurut Francois terdapat empat karakteristik untuk sindrom ini, yaitu *cryptophthalmia*, *dyscephaly*, *syndactyly* dan malformasi genital. Kondisi *dyscephaly* meliputi *meningocele*, *labioscisis* dan *palatoscisis* serta deformitas pada telinga dan hidung. Sedangkan malformasi pada genital berupa penis yang mengecil *hypospadias* dan *undescended testes*. Untuk wanita anomalnya dapat berupa *hypertrophy clitoris* dengan atresia vagina dan *incomplete labial development* yang kadang didiagnosis dengan *pseudohermaphroditic*. Meskipun cukup jarang ditemui, anomali ini kadang juga disertai dengan retardasi mental, *atresia laring*, *aplasia* ataupun *agenesis* pada satu ataupun kedua ginjal, *atresia* anus, hernia umbilikal, *atresia* kantung kemih dan gangguan diferensiasi jalur optik. (Dinno D Nuhad et al, 2015)

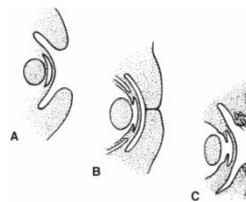
*Cryptophthalmos* merupakan suatu kelainan bawaan, dimana terjadi gangguan diferensiasi struktur okular selama kehamilan. Secara embriologi, terdapatnya penonjolan sel *neural cress* di frontonasal dan maxilaris, menyebabkan terdapatnya area yang mengelilingi *optic cup* pada saat 4 minggu usia gestasi. Tulang, kartilago, lemak dan jaringan penghubung orbita berkembang dari sel ini. (Skuta GL et al, 2015)

Berdasarkan studi embriologi, secara morfologi kelopak mata dibentuk oleh suatu proses yang dinamis yang melibatkan jaringan epidermis dan dermis. Suatu signal molekul menggiring kedua jaringan (intraepitelial dan mesenkim epitelial) untuk berinteraksi membentuk kelopak mata.

Kelopak mata atas pertama kali berkembang saat terjadinya proliferasi dari *surface ectoderm* di regio yang akan berkembang menjadi kantung lateral saat usia kehamilan 4-5 minggu gestasi. Selama bulan kedua, kedua kelopak mata atas dan bawah dapat dilihat sebagai lipatan kulit yang tidak berdiferensiasi yang mengelilingi mesenkim dari *neuralcrest*. Awal mula terbentuknya kelopak mata, sekitar 8 minggu usia gestasi cikal kelopak mata sudah terbentuk di permukaan bola mata, hanya saja belum bertumbuh sempurna untuk menutupi bola mata (Gambar 1 dan 2). Selanjutnya sel mesenkim mesodermal meninfiltrasi kelopak mata dan berdiferensiasi menjadi otot – otot palpebra. Lipatan kelopak mata tumbuh ke arah lateral masing- masing kelopak mata, dimulai dari dekat kantung dalam. Batas dari lipatan kelopak mata akan berfusi sekitar 10 minggu usia gestasi. Setelah masing – masing lipatan terbentuk, lalu akan diikuti oleh pembentukan silia dan glandula yang ada di kelopak mata. Otot orbikularis okuli akan membentuk lipatan – lipatan pada minggu ke 12. Adhesi dari kelopak mata akan terlepas pada akhir bulan ke lima kehamilan, bersamaan dengan sekresi sebum dari glandula sebacea dan *cornification* dari epitel permukaan. Glandula lakrimal mulai berkembang pada minggu ke 6 dan ke 7 usia kehamilan. (Skuta GL et al, 2015)



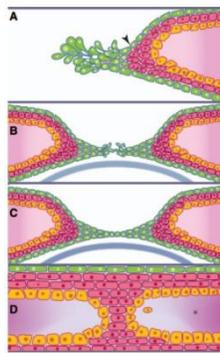
**Gambar 3. Kepala embryo manusia yang menggambarkan perkembangan kelopak mata saat 8 minggu usia gestasi**



**Gambar 4. Perkembangan embriologi kelopak mata.**

Pada point A, saat usia kehamilan 7 minggu, lipatan kelopak mata atas dan bawah tumbuh menutupi bola mata. Point B, kelopak mata menyatu saat usia 8 minggu kehamilan, fusi dimulai dari batas nasal. Point C, pada minggu ke lima hingga ke tujuh usia kehamilan, kelopak mata mulai membuka kembali bersamaan dengan mulai terbentuknya silia dan struktur glandular. (Skuta GL et al, 2015)

Pasien ini didiagnosis *Cryptophthalmos* karena terdapat kulit palpebra yang menyatu dari kening hingga pipi dan fisura palpebra tidak bisa diidentifikasi. *Cryptophthalmos* ini terjadi fusi dari kelopak mata tapi tidak terjadi pemisahan kembali kelopak mata yang telah fusi intrauterin. Hanya lapisan peridermis dan epidermis yang terlibat pada proses fusi ini (Gambar 5). Beberapa sinyal molekuler seperti *Fibroblast Growth Factor 10* dipercayai sebagai koordinator yang mengatur proses fusi epitel kelopak mata pada mamalia bersamaan dengan perkembangan kornea intrauterin. Sinyal molekuler ini hanya berekspresi di sel mesenkim kelopak mata. Sekitar akhir minggu ke 8, proses fusi kelopak mata normalnya sudah selesai. (Tawk hatem 2016)



**Gambar 5. Proses fusi kelopak mata intrauterin.**

Pada point A, sekitar minggu ke 8 usia gestasi terjadi penipisan sel peridermal (anak panah) yang lalu berproliferasi membentuk sel peridermal yang kuboid ataupun bundar. Point B, bagian ujung dari sel yang berproliferasi ini akan saling berkontak yang menyebabkan terbentuknya hubungan di antara kedua sisi kelopak mata. Poin C, saat hubungan antara kedua kelopak mata telah terbentuk, sel peridermal akan kembali menipis dan membentuk suatu lapisan yang menutupi kornea. Poin D, hanya lapisan peridermal dan epidermal yang terlibat dalam proses fusi ini saat lapisan mesenkim masih tetap dapat dibedakan (Tawk hatem 2016).

Beberapa artikel banyak yang mengemukakan bahwa *Cryptophthalmos* muncul karena terdapatnya mutasi dari gen FRAS 1 yang sudah pernah diisolasi pada manusia dan hewan vertebrata lainnya. Gen ini berlokasi di lengan panjang kromosom 4 (4q21). Gen ini berfungsi untuk mengontrol produksi protein yang dibutuhkan pada proses adhesi antara membrana basement epidermis dan jaringan penghubung dermis selama perkembangan embrio. Protein ini juga telah menunjukkan fungsi yang krusial pada proses inisiasi dan perkembangan ginjal. (Fraser George et al, 2013)

Pasien didiagnosis dengan *Cryptophthalmos* jika hanya terdapat kelainan genetik pada mata. Sementara sebagian besar kasus *Cryptophthalmos*

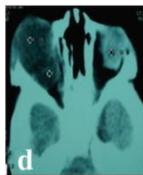
terjadi bersamaan dengan dengan sindroma Fraser. Untuk itu sangatlah penting dilakukan pemeriksaan yang menyeluruh untuk menskrining kelainan genetik lainnya yang mungkin tidak terlihat pada pasien ini. Terdapat dua kriteria utama untuk sindrom Fraser, yaitu kriteria mayor dan kriteria minor ( Tabel 1 ).

**Tabel 1. Kriteria mayor dan minor pada sindroma Fraser.**

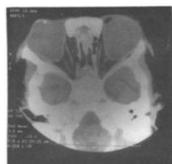
Major criteria	Minor criteria
1. Syndactyly,	1. Anorectal defects,
2. Cryptophthalmos spectrum	2. Dysplastic ears
3. Urinary tract abnormalities	3. Skull ossification defects
4. Ambiguous genitalia	4. Umbilical abnormalities
5. Laryngeal and tracheal anomalies	5. Nasal anomalies
6. Positive family history	

Pasien ini kami diagnosis dengan *Cryptophthalmos* berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang dan berdasarkan hasil konsul yang terkait. Pada pasien ini kami masih merencanakan pemeriksaan lebih lanjut untuk screening kelainan lain yang belum bisa kami temui seperti melakukan pemeriksaan CT Scan dan konsul ke Bagian THT serta Subbagian Rekonstruksi, hanya saja saat ini orang tua pasien belum bersedia untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

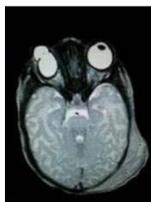
Dari beberapa jurnal yang membahas tentang kasus *Cryptophthalmos* ataupun sindroma Fraser, seperti pada penelitian oleh Kanhere Sujata et al, 1999 dan Saruban et al, 2011 didapatkan berbagai variasi temuan dari pemeriksaan *imaging* orbita, namun belum ada yang menyatakan pola temuan yang spesifik buntut kasus *Cryptophthalmos*. Beberapa bentuk temuan radiologinya seperti: tampak pembengkakan yang kistik di posterior bola mata, *microphthalmia* (Gambar 6). Pemanjangan dan pemanjangan dari bola mata (Gambar 7). Mata yang tampak tidak berkembang dengan tidak terlihatnya lensa kristalin di disertai pembengkakan yang kistik (Gambar 8). (Karman ali et al, 2014; kanhere sujata et al, 1999; Pasu saruban et al, 2011)



**Gambar 6. Pasien dengan *Cryptophthalmos* bilateral. Tampak pembengkakan yang kistik pada mata kanan dan *microphthalmia* pada mata kiri dari hasil CT Scan Orbita (Karman ali et al, 2014)**



**Gambar 7. Pasien dengan *Cryptophthalmos* bilateral. Hasil CT Scan Orbita tampak pembesaran dan pemanjangan kedua bola mata disertai dengan kalsifikasi di bagian medial mata kanan (Kanhare Sujuta et al, 1999)**



**Gambar 8. Pasien dengan *Cryptophthalmos* mata kanan. Dari hasil pemeriksaan MRI Brain dan orbita, tampak tidak terbentuknya lensa kristalin mata kanan, massa yang kistik di anterior mata kanan dan haematoma ekstradural (Pasu saruban et al 2011)**

Hingga saat ini belum ada *guidline* baku mengenai manajemen *Cryptophthalmos*. Beberapa hanya melakukan observasi saja, namun dari beberapa kasus yang pernah dilaporkan, banyak yang melakukan tindakan operasi rekonstruksi kelopak mata dan permukaan okular. Namun berdasarkan hasil evaluasi pasca tindakan didapatkan hasil visual yang tidak memuaskan. Ada juga beberapa kasus

yang melaporkan melakukan tindakan enukleasi yang disertai rekonstruksi cavum orbita. Namun pilihan terapi ini tergantung dari kondisi mata pasien dan tingkat keparahannya.(Gark ashok et al 2015; Thomas T et al, 2015)

Ramesh Murthy (2014) pernah melaporkan tindakan rekonstruksi pada pasien dengan bilateral parsial *Cryptophthalmos*. Pada pasien ini didapatkan perkembangan kelopak mata atas yang tidak sempurna dan bagian posterior berfusi dengan kornea sehingga mata tidak bisa menutup. Pada pasien ini dilakukan rekonstruksi kelopak mata atas bilateral dengan menggunakan graft dari kulit ibu dan membran mukosa, membran amnion, dan graft sklera donor. Hasilnya pasca operasi kelopak mata mulai terbentuk dan pasien dapat membuka kedua matanya sehingga terlihat lebih baik secara anatomi, fungsional dan kosmetik ( Gambar 6 dan 7 ). Selain itu Nirmala Subramanian ( 2013 ) juga pernah melakukan tindakan yang sama terhadap pasien *Cryptophthalmos* parsial unilateral, dengan hasil pasca rekonstruksi yang memuaskan. ( Gambar 8 ). (Murthy ramesh et al, 2014; Subramaniam nirmala et al, 2013; Brazier et al, 2000)



**Gambar 9. Gambar sebelum tindakan rekonstruksi palpebra superior pada pasien dengan *Cryptophthalmos* parsial bilateral (Murthy ramesh et al, 2014).**



**Gambar 10. Foto 1 tahun paska rekonstruksi kelopak mata superior. A. Saat mata terbuka. B. Saat mata tertutup, tampak logoptalmus yang sangat minimal (Murthy ramesh et al, 2014)**



**Gambar 11. A. *Cryptophthalmos* parsial mata kanan dengan opasitas kornea. B. Paska tindakan rekonstruksi kelopak mata atas. C.**

Setelah tindakan graft kornea setelah penyembuhan paska rekonstruksi kelopak mata sempurna. (Subramaniam nirmala et al, 2013)

## SIMPULAN

*Cryptophthalmos* merupakan suatu kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal resesif dengan manifestasi berupa *hidden eye*, yaitu bola mata yang tertutup oleh kulit yang tumbuh berkesinambungan dari kening hingga ke pipi. Kemungkinan kelainan ini terjadi karena terdapatnya gangguan perkembangan intrauterin akibat mutasi gen FRAS1. Gen ini berfungsi untuk mengontrol produksi protein yang dibutuhkan pada proses adhesi antara membrana basement epidermis dan jaringan penghubung dermis selama perkembangan embrio. *Cryptophthalmos* dapat terjadi terisolasi, namun berdasarkan studi epidemiologi kejadiannya paling

sering disertai dengan sindroma Fraser, sehingga perlu pemeriksaan yang komplrit dan menyeluruh untuk mengkrining kelainan sistemik lainnya pada anak yang didiagnosis dengan *Cryptophthalmos*. Hingga saat ini belum ada panduan baku dalam terapi *Cryptophthalmos* ini, namun banyak dokter mata yang memilih melakukan tindakan operasi dengan pilihan tindakannya tergantung pada derajat keparahannya dan kondisi pasien. Pada pasien ini hanya dilakukan tindakan observasi, karena orang tua dan keluarga pasien belum bersedia dilakukan tindakan operasi pada pasien ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Univesitas Andalas Padang dan Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang serta semua pihak yang telah membantu.

## DAFTAR PUSTAKA

- Skuta GL, Cantor BL, Weiss JS. Eyelid Disorder. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology. 2015 – 2016 :pp. 216 – 218.
- Khoury Elham, Jafar Mohammad. Fraser Or Cryptophthalmos Syndrome : a Case Report. *Arch Iranian Medicine*. Iran. 2004 : pp. 307 – 309.
- Dumitru Adrian, Costache Mariana. Fraser Syndrome – a Case Report and Review of Literature. *A journal of Clinical Medicine*. Romania. 2016 : pp. 80 – 83.
- Garg Ashok, Rosen Emanuel. Congenital Eyelid Anomalies. *Instant Clinical Diagnosis in Ophthalmology*. United Kingdom : pp. 222 – 224.
- Dinno D Nuhad, Edwards William. The Cryptophthalmos – Syndactyly Syndrome. *Clinical Pediatrics*. Arizona. 2015 : pp. 219 – 224.
- Skuta GL, Cantor BL, Weiss JS. Ocular Development. *Fundamental and Principle of Ophthalmology*. San

- Fransisco: American Academy of Ophthalmology. 2015 – 2016 :pp. 139 - 140.
- Tawk Hatem, Abdulhafez Muhammad. Embryology and Fetal Development of Human Eyelid. Ophthalmology Plastic Reconstruction Surgery. Vol 32. Egypt. 2016 : pp. 407 – 414.
- Diunduh dari <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/integumentarysystem-eyeliddevelopment>. 2018.
- Fraser George. Fraser Syndrome : Two Millennia of Cryptophthalmos from Pliny the Elder to FRAS, FREM and GRIP : a Historical Perspective. Open Journal of Genetics. United Kingdom. 2013 : pp. 1 – 7.
- Slavotinek, Tiff C. Fraser Syndrome and Cryptophthalmos : Review of the Diagnostic Criteria and Evidence for Phenotypic Modules in Complex Malformation Syndromes. USA. 2002 : pp. 623 – 633.
- Haelst Van, Genet Jmed. Revised Diagnostic Criteria for Fraser Syndrome. 2007 : p. 1.
- Saleem Aslam Adnan, Siddiqui Noorani Sorath. Fraser Syndrome. Journal of the College of Physician and Surgeons. Pakistan. 2015 : pp. S124 – S126.
- Karman Ali, Beckinli Bilge. Fraser Syndrome : a New Case. 2014 : pp. 60 – 61.
- Kanhere Sujata, Phadke Varsha. Cryptophthalmos. Indian Journal Pediatric. Bombay. 1999 : pp. 805 – 808.
- Pasu Saruban, Dhir Luna. Fraser Syndrome : Case Report with Review of Literature. London. 2011 : pp. 1 – 3. Diunduh dari :[www.msssi.gob.ets/profesionales/centrosdereferencia/docs/fenglish](http://www.msssi.gob.ets/profesionales/centrosdereferencia/docs/fenglish). tahun 2018.
- Thomas T, Frias JL. Isolated and Syndromic Cryptophthalmos. American Journal of Medical Genetics. Florida. pp. 85 – 98.
- Murthy Ramesh, Gupta Himika. Novel Surgical Technique for the Management of Partial Cryptophthalmos. Indian Journal of Ophthalmology. India. 2014 : pp. 1096 – 1098.
- Subramaniam Nirmala, Uyer Geetha. Cryptophthalmos : Reconstructive Techniques – Expanded Classification of Congenital Symblepharon Variants. India. 2013 : pp. 243 – 248.
- Brazier, Lea Hardman. Cryptophthalmos : Surgical Treatment of Congenital Symblepharon Variant. British Journal of Ophthalmology. London. pp. 391 – 395.