

Gambaran Visus Penderita Retinopati Diabetik yang Dilakukan Terapi Injeksi Intravitreal Anti-VEGF di RSKM Padang Eye Center Tahun 2018

Naima Lassie¹, Siti Felia Tambunan²

¹Faculty of Medicine, Baiturrahmah University; RSKM Padang Eye Center;

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

*Email : dr.naimalassie@yahoo.co.id

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes merupakan salah satu penyebab utama gangguan penglihatan di kalangan orang dewasa di Indonesia. Terapi baku emas untuk retinopati diabetik adalah fotokoagulasi panretinl, tetapi memiliki efek samping seperti hilangnya lapang pandang visual perifer. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dianggap sebagai patologi yang mendasari retinopati diabetik. Terapi anti-VEGF untuk retinopati diabetik telah banyak dikembangkan akhir-akhir ini. Dalam studi ini, kami menilai hasil visual pasien retinopati diabetik yang diterapi dengan anti-VEGF. **Metode:** Sebanyak 52 pasien dengan retinopati diabetik yang diberikan terapi anti-VEGF dan berobat ke RSKM Padang Eye Center, sebuah rumah sakit perawatan mata tersier di Sumatera Barat, selama tahun 2018. Diagnosis retinopati diabetik ditegakkan oleh dokter spesialis mata vitreoretina. Tajam penglihatan sebelum terapi dan setelah satu bulan paska injeksi intravitreal anti-VEGF dicatat. **Hasil:** Pasien retinopati diabetik memiliki rentang usia terbanyak pada usia 46-55 tahun (44,2%), dan menderita diabetes lebih dari 5-10 tahun (63,5%) %. Tajam penglihatan pasien sebelum terapi dengan anti-VEGF sebagian besar (55,8%) buruk (<6/60). Setelah satu bulan paska injeksi intravitreal anti-VEGF, tajam penglihatan kategori baik (>6/18) dicapai pada 44,2% pasien, penglihatan sedang (6/18-6/60) pada 23,1% dan penglihatan buruk (<6/60) pada 32,7% pasien. Pasien yang mengalami peningkatan kualitas visual secara subyektif setelah terapi adalah 69,2%. **Kesimpulan:** Terapi anti-VEGF untuk retinopati diabetik telah meningkatkan tajam penglihatan pasien, baik secara objektif maupun subjektif.

Kata Kunci : Retinopati diabetik, visus (tajam penglihatan), terapi anti-VEGF

Abstract

Background: Diabetes is a major cause of visual impairment among adults in Indonesia. The gold standard therapy for diabetic retinopathy is panretinal photocoagulation, but has side effects such as constraints of peripheral visual field. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) is thought as underlying pathology of diabetic retinopathy. Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy have been studied recently. We studied visual outcome of diabetic retinopathy patient that treated with anti-VEGF. **Methods:** We studied 52 patients with diabetic retinopathy and given anti-VEGF therapy who attending RSKM Padang Eye Center, a tertiary eye care hospital in West Sumatera during 2018. Diagnosis of diabetic retinopathy confirmed by vitreoretinal ophthalmologist. Visual acuity before therapy and after one month therapy with intravitreal injection anti-VEGF was recorded. **Results:** Diabetic retinopathy patients age range mostly at 46 to 55 years (44,2%), and has diabetes more than 5-10 years (63.5%) %. Patient visual acuity before treatment with anti-VEGF mostly (55,8%) is bad (<6/60). After one month therapy, visual acuity is good (>6/18) in 44.2% patients, average vision (6/18-6/60) in 23,1% and bad vision (<6/60) in 32,7% patient. Patients that experienced improved subjective visual quality after therapy was 69.2%. **Conclusions:** anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy has improved patient visual outcome, both objectively and subjectively.

Keywords : Diabetic retinopathy, Visual Outcome, anti-VEGF therapy

I. PENDAHULUAN

Diabetes adalah suatu penyakit kronis akibat kurangnya produksi insulin oleh pankreas atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan efektif, ditandai dengan kondisi hiperglikemia.¹ International Diabetes Federation (IDF) menyatakan kejadian diabetes di dunia pada tahun 2017 mencapai 425 juta orang.² Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia mengalami peningkatan prevalensi diabetes yang cukup signifikan, yaitu dari 6,9% ditahun 2013 mencapai 8,5% di tahun 2018. Di Sumatera Barat, prevalensi diabetes yang terdiagnosis pada penduduk usia ≥ 15 tahun mengalami peningkatan dari tahun 2013 1,3% menjadi 1,6% pada tahun 2018.³

Retinopati diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular penyebab hilangnya penglihatan pada penderita diabetes.⁴ Menurut International Diabetes Federation Europe risiko hilangnya penglihatan pada penderita diabetes 25 kali lebih tinggi dibandingkan yang bukan penderita diabetes.⁵ Durasi lama menderita diabetes >10 tahun berisiko lebih tinggi (2,94 kali) untuk mengalami retinopati diabetik dibanding penderita dengan diabetes < 10 tahun.⁶ Kejadian retinopati diabetik di dunia tahun 2014 telah mencapai 34,6% dari penderita diabetes atau sekitar 93 juta orang dengan retinopati diabetik.⁷ Di Indonesia, kejadian retinopati diabetik sebesar 42,6% dari seluruh penderita diabetes dan 10% di antaranya mengalami kebutaan.⁸ Retinopati diabetik dapat digolongkan menjadi dua berdasarkan ada tidaknya neovaskularisasi di retina yaitu, proliferasi diabetik retinopathy (PDR) dan nonproliferative diabetik retinopathy (NPDR).⁹

Beberapa faktor risiko berperan dalam retinopati diabetik seperti usia, jenis kelamin, durasi lama menderita diabetes, kondisi hiperglikemi, dan hipertensi.^{10,11} Terdapat tiga jalur mekanisme hiperglikemi yang menginduksi retinopati diabetik yaitu

aktivasi jalur poliol, glikasi nonenzimatik, dan aktivasi protein kinase C. Aktivasi jalur poliol mengakibatkan kerusakan endotel dan disfungsi enzim endotel.^{7,12} Jalur glikasi nonenzimatik memicu terbentuknya advanced glycosylation end product (AGE) dan reactive oxygen species (ROS) yang merusak perisit dan endotel pembuluh darah.¹³ Jalur protein kinase c menstimulus ekspresi intracellular adhesion molecule-I (ICAM-I) yang menyebabkan kerusakan sawar darah retina, thrombosis, dan oklusi kapiler.¹³

Strategi terapi terkini retinopati diabetik bertujuan untuk menangani komplikasi mikrovaskular, salah satunya dengan injeksi intravitreal anti vascular endothelial growth factor (anti-VEGF). VEGF merupakan glikoprotein yang memicu perubahan sel endotel pembuluh darah retina, meningkatkan permeabilitas vaskular, edema makula, dan terbentuknya neovaskularisasi sehingga VEGF menjadi target pengobatan utama pada retinopati diabetik.¹⁴ Injeksi intravitreal anti-VEGF dapat mengurangi edema makula dan meningkatkan ketajaman visual.¹⁵

Studi ini bertujuan untuk mengetahui visual outcome terapi retinopati diabetik dengan injeksi intravitreal anti-VEGF di RSKM Padang Eye Center tahun 2018.

II. METODE

Studi ini merupakan studi analitik *cross sectional* yang dilakukan di RSKM Padang Eye Center tahun 2018. Data dikumpulkan dari rekam medis dan dilakukan wawancara singkat kepada subjek penelitian. Sampel penelitian dipilih secara total sampling yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diagnosis dan grading retinopati diabetik ditetapkan oleh dokter vitreoretinal. Data yang dikumpulkan berupa data demografik (usia, jenis kelamin), durasi menderita diabetes, derajat retinopati diabetik, visus awal sebelum dilakukan tindakan, visus satu

bulan paska injeksi anti-VEGF, dan kualitas penglihatan subjektif pasien paska injeksi anti-VEGF.

Analisis statistik dilakukan dengan analisis deskriptif dan analitik dengan menggunakan SPSS dengan uji Wilcoxon. Hasil dianggap signifikan jika $p < 0,05$.

III. HASIL

Terdapat 52 sampel yang diikuti dalam studi ini. Analisis deskriptif menunjukkan usia terbanyak terdapat pada rentang usia 46-55 tahun (44,2%) diikuti usia 56-65 tahun (34,6%). Jenis kelamin perempuan lebih banyak ditemukan dalam studi ini yaitu 63,5%.

TABEL 1. DISTRIBUSI FREKUENSI USIA PASIEN RETINOPATI DIABETIK YANG DILAKUKAN INJEKSI ANTI-VEGF INTRAVITREAL

Usia	F	%
26-35 tahun	1	1,9
36-45 tahun	4	7,7
46-55 tahun	23	44,2
56-65 tahun	18	34,6
> 65 tahun	6	11,5
Jumlah	52	100

TABEL 2. DISTRIBUSI FREKUENSI JENIS KELAMIN PASIEN RETINOPATI DIABETIK YANG DILAKUKAN INJEKSI ANTI-VEGF INTRAVITREAL

Jenis Kelamin	F	%
Laki-Laki	19	36,5
Perempuan	33	63,5
Jumlah	52	100

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang dilakukan injeksi intravitreal anti-VEGF memiliki durasi menderita diabetes paling banyak pada 5-10 tahun (32,7%) dan hanya 3,8% pada diabetes di bawah 5 tahun.

TABEL 3. DURASI LAMA MENDERITA DIABETES PASIEN RETINOPATI DIABETIK YANG DILAKUKAN INJEKSI INTRAVITREAL ANTI-VEGF

Lama Menderita Diabetes	F	%
<5 tahun	2	3,8
5-10 tahun	33	63,5
>10 tahun	17	32,7
Jumlah	52	100

Dari studi ini didapatkan hasil retinopati diabetik yang dilakukan injeksi anti-VEGF intravitreal berdasarkan derajat dapat diuraikan sebagai berikut : PDR 20 orang (38,5%), NPDR+DME 17 orang (32,7%), dan PDR+DME 15 orang (28,8%).

TABEL 4. DERAJAT RETINOPATI DIABETIK PASIEN YANG DILAKUKAN INJEKSI INTRAVITREAL ANTI-VEGF

Derajat Retinopati Diabetik	F	%
NPDR+DME	17	32,7
PDR	20	38,5
PDR+DME	15	28,8
Jumlah	52	100

Pasien retinopati diabetik yang dilakukan injeksi intravitreal anti-VEGF sebagian besar memiliki visus awal sebelum dilakukan tindakan dalam kategori visus buruk (<6/60) sebanyak 29 orang (55,8%).

TABEL 5. DISTRIBUSI FREKUENSI VISUS AWAL PASIEN RETINOPATI DIABETIK YANG DILAKUKAN INJEKSI INTRAVITREAL ANTI-VEGF

Visus Awal Sebelum Dilakukan Tindakan	F	%
Baik >6/18	11	21,2
Sedang <6/18 – 6/60	12	23,1
Buruk <6/60	29	55,8
Jumlah	52	100

Visual outcome pasien retinopati diabetik satu bulan paska injeksi intravitreal anti-VEGF sebagian besar masuk dalam kategori visus baik (>6/18) sebanyak 23 orang (44,2%).

Hasil perbandingan antara visus awal sebelum tindakan dengan visus satu bulan post injeksi dengan uji analisis Wilcoxon dari 52 sampel disimpulkan adanya kemajuan visus yang signifikan antara visus sebelum dengan visus satu bulan paska injeksi anti-VEGF ($p < 0,05$).

TABEL 6. VISUAL OUTCOME PASIEN RETINOPATI DIABETIK YANG DILAKUKAN INJEKSI INTRAVITREAL ANTI-VEGF SATU BULAN PASKA TINDAKAN

Visus Satu Bulan Post Injeksi	F	%
Baik >6/18	23	44,2
Sedang <6/18 – 6/60	12	23,1
Buruk <6/60	17	32,7
Jumlah	52	100

Selain visus sebagai gambaran tajam penglihatan yang objektif, studi ini mencoba mencari gambaran subjektif penglihatan pasien paska injeksi anti-VEGF melalui wawancara. Menurut sebagian besar pasien (69,2%) mereka mengalami perbaikan kualitas penglihatan subjektif paska tindakan.

TABEL 7 KUALITAS PENGLIHATAN SUBJEKTIF PASKA TINDAKAN PADA PASIEN RETINOPATI DIABETIK YANG DILAKUKAN INJEKSI INTRAVITREAL ANTI-VEGF

Kualitas Penglihatan Subjektif Pasien Setelah Injeksi	F	%
Membaik	36	69,2
Tetap	11	21,2
Memburuk	5	9,6
Jumlah	52	100

IV. DISKUSI

Durasi seorang pasien menderita diabetes berperan penting dalam memprediksi kejadian retinopati diabetik. Pada studi ini, pasien Sebagian besar telah menderita diabetes selama 5-10 tahun yaitu sebanyak 63,5%. Beberapa penelitian sejalan dengan hasil ini, durasi menderita diabetes akan berhubungan dengan terjadinya retinopati diabetik.¹⁶ Studi oleh *Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)* menunjukkan bahwa angka kejadian retinopati diabetik sebesar 8% setelah 3 tahun menderita diabetes, meningkat menjadi 25% setelah 5 tahun, menjadi 60% setelah 10 tahun, dan mencapai 80% setelah 15 tahun.¹⁷

VEGF merupakan glikoprotein yang memicu perubahan sel endotel pembuluh darah retina, meningkatkan permeabilitas vaskular, edema

makula, dan terbentuknya neovaskularisasi sehingga VEGF menjadi target pengobatan utama pada retinopati diabetik.¹⁴ Pasien yang dilakukan tindakan injeksi intravitreal anti-VEGF berada di derajat PDR 20 orang (38,5%), NPDR + DME 17 orang (32,7%), dan PDR + DME 15 orang (28,8%). Diabetic Macular Edema (DME) merupakan pembengkakan atau penebalan daerah makula, akibat kebocoran darah pada retina. Kebocoran yang terjadi disebabkan oleh peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang disebabkan oleh protein VEGF. DME ini dapat terjadi pada derajat PDR dan NPDR.¹⁸ Injeksi intravitreal anti-VEGF dapat mengurangi edema makula dan meningkatkan ketajaman visual.¹⁵

Dalam studi ini, visus awal sebelum dilakukan tindakan injeksi intravitreal anti-VEGF Sebagian besar dalam kategori buruk (<6/60) sebanyak 55,8% dan hanya 21,2% dengan visus masih baik (>6/18). Studi lain menunjukkan hasil yang serupa, pasien diabetik retinopati yang dilakukan tindakan sebagian besar berada dalam kondisi visus awal yang buruk.¹⁹

Visual outcome satu bulan paska injeksi intravitreal anti-VEGF banyak yang mengalami perbaikan, sehingga visus kategori baik (>6/18) meningkat menjadi 23 orang (44,2%), visus buruk (<6/60) berkurang jumlahnya menjadi 17 orang (32,7%). Perbaikan visus ini bermakna secara statistic ($p < 0.05$). Penelitian lain juga mendapatkan hasil serupa, yaitu perbaikan visus paska tindakan (31,4%)^{19,20} Secara kualitatif, pasien juga merasakan perbaikan pada penglihatan subjektif pasien setelah injeksi intravitreal pada 36 orang (69,2%).

Berbagai jenis obat anti-VEGF tersedia saat ini, seperti Macugen (*pegaptanib*), Avastin (*bevacizumab*), Lucentis (*ranibizumab*), dan Eyelea (*aflibercept*).²¹ Anti-VEGF yang dipakai di RSKM Padang Eye Center adalah bevacizumab. Bevacizumab merupakan suatu antibodi *Monoclonal Humanized*

Recombinant yang mengikat secara kompetitif, menghambat isoform VEGF, menghambat interaksi reseptor VEGF, sehingga dapat memblokir peningkatan permeabilitas vaskuler dan angiogenesis. Rute pemberian yang paling efektif untuk jaringan intraokular adalah secara intravitreal.²² Injeksi intravitreal menghasilkan konsentrasi plasma yang tinggi, sehingga efektif untuk memblokir aktifitas faktor pertumbuhan endotel vaskular dan meningkatkan ketajaman visual.²³ Pemberian injeksi intravitreal bevacizumab terbukti secara signifikan memperbaiki tajam penglihatan dan juga mengurangi edema makula.¹⁵

V. KESIMPULAN

Terapi retinopati diabetik dengan injeksi intravitreal anti-VEGF tepat diberikan pada derajat NPDR+DME, PDR dan PDR+DME. Terapi injeksi intravitreal anti-VEGF dapat meningkatkan visual outcome pasien secara objektif maupun subjektif.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. World Health Organization (WHO). Diabetes. 2018
- [2]. International Diabetes Federation (IDF). 2017
- [3]. Pusat data dan informasi kesehatan RI. Situasi dan analisis diabetes;2018. [Diakses 27 Juli 2019].
- [4]. Ndraha, S. Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini. Medicus. 2014. P. 9–16. <https://studylibid.com/doc/180222/diabetes-melitus-tipe-2-dan-tatalaksana-terkini>
- [5]. Diabetes Federation Europe. Diabetes & Kebutaan karena DME. [Diakses 11 Januari 2020] Terdapat di : www.idf.org
- [6]. Jingi, AM. Nansseu JRN. Noubiap JJN. Bilong Y. Ellong, A. Mvogo, Diabetes CE dan Gangguan Visual di Sub-Sahara Afrika: Bukti dari Kamerun. Jurnal Diabetes & Gangguan Metabolik. 2015; 14 (21): 1- 8. [Diakses 17 Januari 2020].
- [7]. Suyono S. Diabetes Melitus. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 2317-23.
- [8]. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy-Europe.2016. [cited 11 december 2019] Available from: <https://www.aaopt.org/topic-detail/diabetic-retinopathy-europe>
- [9]. Paul Riordan -Eva. Oftalmologi Umum Vaughn dan Asburys. New York. McGraw-Hill; 2008
- [10]. Kementerian kesehatan Republik Indonesia. Retinopati Diabetik: Pergeseran Paradigma Kebutaan pada Era Milenial. 2018 [cited 11 desember 2019] Available from: <http://yankes.depkes.go.id/read-retinopati-diabetik-pergeseran-paradigma-kebutaan-pada-era-milenial-5901.html>
- [11]. Hammes H. Porta M. Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy. Front Diabetes. Basel Karger. 2010.
- [12]. Abigail M, Wildan A, Johan A. Perbedaan Tear Film Break Pada Pasien Retinopati Diabetika Nonproliferatif Dibandingkan Retinopati Diabetik Proliferatif. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2016; 4(5): 1261-268
- [13]. Sitompul R. Retinopati Diabetik. Journal Of The Indonesian Medical Association. 2011; 61: 337-341
- [14]. Khan A. Choudhry A.A. Siddiq Z. Hussain M. and Mubarak B. Intravitreal Bevacizumab for Treatment Diabetic Macular Edema. Pak J Ophthalmol 2012, vol 28 (1): 3-9
- [15]. Kimoto K. Kubota, T. Anti-VEGF Agents for Ocular Angiogenesis and Vascular Permeability. Journal of Ophthalmology vol 2012: 1-11
- [16]. Setyoputri TN, Adi S, Sasono W. Prevalensi dan Karakteristik Pasien RD di Poliklinik RSUD DR. Soetomo. Surabaya.2014
- [17]. Al-Sarraf AA, Al-Bannai SK, Al-Furaih AM, ElShazly MK. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy, a multi-centric study in Kuwait. Bull Alex Fac Med. 2010; 46(2):99–108.
- [18]. Cho HN. Whiting D. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 7th Ed. 2015; 106-09. [Diakses 22 desember 2019]. Terdapat di www.diabetesatlas.org.
- [19]. Mulyati. Amin R. Santoso B. Kemajuan Visus Penderita RD yang di Terapi dengan Laser Fotokoagulasi dan atau Injeksi Intravitreal di RS Mohammad Hoesin. Palembang. 2015
- [20]. Ayu SY. Perbandingan Tajam Penglihatan sebelum dan sesudah terapi Injeksi Intravitreal Anti-VEGF pada penderita RD di RSUP Mohammad Hoesin. Palembang. 2019
- [21]. Afaq, A., Shahid, E., and Hasan, K.S. 2013. Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab in Various Ocular Disease. Pak J Ophthalmol 2013, vol. 29 No 2: 73-79
- [22]. Nomoto H. Shiraga F. Kuno N. Kimura E. Fujii S. Pharmacokinetics of Bevacizumab after topical subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2009. 50.4807-813
- [23]. Anggraini, D., Yaswir, R., Lillah, L., & Husni, H. (2018). Correlation of Advanced Glycation

End Products with Urinary Albumin Creatinin Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 23(2), 107-110

- [24]. Ashan, A (2019). Karakteristik Laser Retinopexy pada Pasiendengan Tear Retina di Divisi Vitreoretina RS Cipto Mangunkusomo Periode Januari – Desember 2018. *Health and Medical Journal*, 1(2), 28-33.
- [25]. Kimoto K. and Kubota T. Anti-VEGF Agents for Ocular Angiogenesis and Vascular Permeability. *Journal of Ophthalmology* vol 2012: 1-11.