



# Efektivitas Injeksi Intravitreal Anti-VEGF Terhadap Tajam Penglihatan pada Pasien Retinopati Diabetik

Nadhifah Salsabila<sup>1</sup>, Havriza Vitresia<sup>2</sup>, Rini Rustini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

<sup>3</sup> Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang/RS Universitas Andalas Padang

## ABSTRACT

**Latar Belakang.** Retinopati diabetik kelainan mata tersering paling ditakuti karena menyebabkan kebutaan permanen. Kejadiannya terus meningkat seiring peningkatan prevalensi DM. Injeksi anti vascular endothelial growth factor (VEGF) dalam terapi DME menggeser signifikan terapi primer dari terapi laser menjadi injeksi intravitreal.

**Objektif.** Mengetahui efektivitas pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF terhadap tajam penglihatan pada pasien retinopati diabetik di Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode Januari 2018 – Desember 2019.

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif. Data dikumpulkan dari rekam medis pasien retinopati diabetik. Pengambilan sampel dilakukan dengan total sampling, didapatkan 25 sampel yang memenuhi kriteria pada periode 2018-2019.

**Hasil.** Injeksi intravitreal anti-VEGF diberikan pada pasien retinopati diabetik dengan NPDR sedang dengan DME (60%), NPDR berat dengan DME (16%), serta PDR (24%). Berdasarkan kategori ketajaman penglihatan WHO, terdapat 48% pasien mengalami perbaikan visus, 44% pasien tetap pada kategori yang sama, dan 8% pasien dengan visus memburuk.

**Simpulan.** Pemberian injeksi intravitreal anti – VEGF efektif terhadap perubahan tajam penglihatan pada pasien retinopati diabetik.

**Kata kunci:** retinopati diabetik, injeksi intravitreal anti-VEGF.

**Result.** Intravitreal anti-VEGF injection was given to diabetic retinopathy patients with moderate NPDR with DME (60%), severe NPDR with DME (16%), and PDR (24%). Based on the WHO categories of visual acuity, there were 48% of them have better improvement, 44% still in the same category and 8% have worsened.

**Conclusion.** The administration of intravitreal anti-VEGF injection is effective in visual acuity changes in diabetic retinopathy patients.

**Keywords:** diabetic retinopathy, intravitreal anti-VEGF injection.

### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Terdapat perbaikan tajam penglihatan pada pasien retinopati diabetik setelah dilakukan tindakan injeksi anti-VEGF.

### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Derajat retinopati diabetik yang dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF dan perubahan visus setelah pasien retinopati diabetik menjalani pemberian injeksi intravitreal anti – VEGF di Poliklinik Mata dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019.

### CORRESPONDING AUTHOR

Name: Nadhifah Salsabila

Phone: +6285363987580

E-mail: naddhifah@gmail.com

### ARTICLE INFORMATION

Received: September 23<sup>rd</sup>, 2020

Revised: October 15<sup>th</sup>, 2020

Available online: October 31<sup>st</sup>, 2020

**Background.** Diabetic retinopathy is the most often feared eye disorder because it causes permanent blindness. The incidence continues to increase with the increasing prevalence of DM. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection in DME therapy significantly shifts primary therapy from laser therapy to intravitreal injection.

**Objective.** To determine the effectiveness of the administration of intravitreal anti-VEGF injections on visual acuity in diabetic retinopathy patients in the Ophthalmology Department of RSUP Dr. M. Djamil Padang for the period January 2018 – December 2019.

**Method.** This was a descriptive retrospective study. Data collected from the patient's medical records. The sampling technique used in this study was total sampling, where 25 samples were found in the period 2018-2019.

## Pendahuluan

Retinopati diabetik ialah salah satu kelainan mata tersering yang paling ditakuti karena berpotensi menyebabkan kebutaan permanen akibat komplikasi diabetes melitus (DM) pada mata.<sup>1</sup> DM terjadi ketika terdapat peningkatan kadar glukosa darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan hormon insulin yang cukup atau tidak efektifnya penggunaan insulin yang telah dihasilkan.<sup>2</sup> 90% DM yang terjadi di seluruh dunia merupakan DM tipe 2, yaitu sekelompok gangguan metabolisme jangka panjang yang ditandai dengan adanya hiperglikemia dengan gejala khas berupa polidipsi, polifagi, serta poliuri.<sup>3,2</sup>

Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019, sekitar 463 juta (9,3%) orang dewasa usia 20-79 tahun di seluruh dunia diperkirakan menderita DM, termasuk tipe 1 maupun 2. Jika kejadian ini berlanjut, pada tahun 2030 akan meningkat hingga 578,4 juta, dan pada tahun 2045, 700,2 juta orang dewasa usia 20-79 tahun akan hidup dengan DM. Jumlah penderita DM di Asia Tenggara berada diperingkat tertinggi ke-3 di dunia setelah Timur Tengah-Afrika Utara dan Pasifik Barat dengan persentase 8,8% populasi penduduk, dan diperkirakan meningkat hingga 9,7% pada tahun 2030. Saat ini Indonesia berada di urutan ke-7 dalam 10 negara di dunia yang memiliki jumlah orang dewasa usia 20-79 tahun dengan DM terbanyak ( $\pm 10,7$  juta). Pada tahun 2030 jumlah tersebut diperkirakan mengalami kenaikan hingga 13,7 juta, dan pada tahun 2045 sebanyak 16,9 juta penderita.<sup>2</sup> Berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun, prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan dari 1,5% penduduk di tahun 2013, hingga mencapai 2% populasi penduduk di tahun 2018.<sup>4</sup> Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2018, terdapat 9 penyakit yang banyak diderita oleh lansia di Indonesia, salah satunya merupakan DM yang berada pada posisi tertinggi ke-5 dengan angka kejadian sebesar 5,7% lansia. Sumatera Barat berada di urutan ke-20 dari 34 provinsi di Indonesia dengan persentase prevalensi total DM yang terdiagnosis dokter sebesar 1,2% populasi penduduk pada tahun 2018, dengan jumlah kasus tertinggi berada di Kota Padang.<sup>5</sup> Berdasarkan profil kesehatan padang tahun 2018, ditemukan sebanyak 60.854

orang menderita DM tipe 2 dari total 150.591 penduduk berusia  $\geq 15$  tahun di Kota Padang.<sup>6</sup>

Angka morbiditas dan mortalitas penderita DM sangat dipengaruhi oleh komplikasi yang menyertainya. Komplikasi DM kronis secara garis besar terbagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi makrovaskular terdiri dari penyakit kardiovaskular, stroke, dan penyakit arteri perifer,<sup>7</sup> sedangkan komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi ialah retinopati diabetik.<sup>8</sup>

Retinopati diabetik merupakan penyebab kebutaan tersering pada usia produktif.<sup>9</sup> Retinopati diabetik terjadi karena adanya perubahan fisiologi dan biokimia yang disebabkan hiperglikemia pada jangka waktu yang lama, sehingga terjadi kerusakan pada endotelial retina. Secara klinis retinopati diabetik dapat diklasifikasikan menjadi *nonproliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dengan ciri ditemukannya vaskularisasi intraretina, serta *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) yang ditandai dengan adanya iskemi yang menyebabkan terbentuknya neovaskularisasi.<sup>10</sup>

Jumlah kejadian retinopati diabetik pada semua populasi DM akan terus meningkat seiring dengan meningkatnya prevalensi DM, pertambahan usia populasi, serta durasi penyakit pasien bersamaan dengan peningkatan harapan hidup penderita DM.<sup>11</sup> Seiring terus meningkatnya jumlah penderita DM tipe 2, jumlah orang di dunia dengan retinopati diabetik telah diperkirakan meningkat hingga 191 juta pada tahun 2030.<sup>12</sup> Dari tahun 1990 hingga 2010 retinopati diabetik menempati peringkat ke-5 sebagai penyebab paling umum kebutaan yang dapat dicegah dan peringkat ke-5 penyebab tersering dari gangguan penglihatan sedang hingga berat. Menurut *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), dalam 20 tahun sebanyak 99% penderita DM tipe 1 dan 60% DM tipe 2 diperkirakan akan mengalami retinopati diabetik.<sup>10</sup> Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), diperkirakan bahwa retinopati diabetik berkontribusi terhadap 4,8% jumlah kasus kebutaan (37 juta) di seluruh dunia. Secara global tahun 2010, dari total 32,4 juta kasus kebutaan dan 191 juta kasus gangguan penglihatan, sebanyak 0,8 juta kebutaan dan 3,7 juta gangguan penglihatan disebabkan oleh retinopati diabetik, dengan peningkatan masing-masing sebesar 27% dan 64% dalam dua dekade

dari 1990 hingga 2010.<sup>13</sup> Persentase kebutaan yang disebabkan oleh retinopati diabetik bervariasi secara regional, dari <2% di Asia Timur, Asia Tenggara serta Samudra Pasifik hingga  $\geq 5,5\%$  di Amerika Latin.<sup>14</sup> Retinopati diabetik bertanggung jawab atas sekitar 10.000 kasus kebutaan di Amerika Serikat setiap tahunnya.<sup>8</sup> Di Amerika Serikat retinopati diabetik merupakan penyebab utama ke-3 dari total kasus kebutaan, serta penyebab utama kasus kebutaan pada usia produktif.<sup>15</sup> Diperkirakan prevalensi retinopati diabetik di Indonesia sebesar 42,6%, dengan 24.600 orang mengalami retinopati diabetik dan 10% diantaranya mengalami kebutaan. Pada tahun 2030 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat dengan estimasi penderita DM sebanyak 98.400 orang dengan jumlah yang mengalami kebutaan sebanyak 11.000 orang.<sup>16</sup> Berdasarkan data yang dicatat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, retinopati diabetik merupakan komplikasi kedua terbanyak akibat DM setelah neuropati. Hasil penelitian di RSUP dr. M. Djamil Padang tahun 2016, dari jumlah total 1500 penderita DM, sebanyak 187 orang (12,5%) menderita retinopati diabetik.<sup>17</sup>

Pada penderita retinopati diabetik secara perlahan akan terjadi penurunan tajam penglihatan (*visus*) tanpa disertai keluhan mata merah atau keluhan lainnya.<sup>10</sup> Dengan pengawasan yang ketat terutama terhadap penderita DM yang belum terkena retinopati maupun penderita retinopati diabetik yang sudah terdiagnosa, sebanyak 90% kebutaan permanen yang diakibatkan retinopati diabetik dapat dihindari.<sup>18</sup> Komplikasi penting tambahan yang dinilai secara terpisah dari tahap retinopati diabetik ialah adanya *diabetic macular edema* (DME). DME dapat ditemukan di mata pada setiap tingkat keparahan retinopati diabetik.<sup>19</sup> Pasien dengan DME harus dipertimbangkan untuk perawatan segera, terutama jika sentral makula sudah terlibat atau penebalan retina dan/atau *hard exudates* terdapat dekat dengan sentral makula, karena risiko kehilangan penglihatan paling besar terjadi jika edema makula berada di tengah atau pusat makula.<sup>20</sup>

Hasil dari sebuah uji klinis injeksi anti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam terapi DME telah menyebabkan pergeseran signifikan terapi primer dari terapi laser menjadi terapi injeksi intravitreal dengan salah satu dari tiga

obat anti-VEGF, yaitu aflibercept, bevacizumab, dan ranibizumab.<sup>21</sup> VEGF adalah suatu glikoprotein homodimerik dan faktor pertumbuhan spesifik sel endotel yang tidak hanya merangsang adanya pertumbuhan pembuluh darah baru, VEGF juga merupakan penyebab terjadinya perubahan pada hubungan antar sel endotel pembuluh darah retina yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas vaskular, edema makula, serta terbentuknya neovaskularisasi.<sup>22</sup>

Berdasarkan *Guidelines on Diabetic Eye Care* oleh *American Academy of Ophthalmology* (AAO), terdapat tindakan yang sangat efektif dan hemat biaya untuk tatalaksana PDR dan DME yang telah dilakukan selama lebih dari 3 dekade yang menunjukkan 98% kebutaan dapat dicegah dengan tatalaksana tepat waktu menggunakan terapi fotokoagulasi laser dan bedah vitrektomi.<sup>23</sup> Tatalaksana utama retinopati diabetik selama lebih dari 25 tahun adalah laser fotokoagulasi, dimana terapi diberikan pada atau di dekat mikroaneurisma.<sup>21</sup> Namun, dalam dekade terakhir injeksi intravitreal anti-VEGF kerap dilakukan untuk tatalaksana PDR dan DME.<sup>23</sup> Pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF dengan bevacizumab terbukti memberikan perbaikan tajam penglihatan dan secara anatomi mengurangi ketebalan retina sentral pada beberapa penyakit vaskular retina.<sup>24</sup>

Pada sebuah penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Sanglah Denpasar Tahun 2016 mengenai karakteristik dan perbaikan tajam penglihatan pada pasien penyakit vaskular retina yang mendapat injeksi bevacizumab intravitreal di RSUP Sanglah Denpasar, dengan melibatkan 48 pasien (54 mata) dan jumlah injeksi bevacizumab yang diberikan tiap mata adalah median 1 (rentang 1-3) kali injeksi. Hasil yang didapatkan menemukan bahwa terdapat perbaikan yang bermakna dari tajam penglihatan sebelum dan sesudah terapi, sehingga pengobatan injeksi bevacizumab intravitreal dapat memperbaiki dan menstabilkan tajam penglihatan pada penyakit vaskular retina.<sup>25</sup> Penelitian serupa belum pernah dilakukan di RSUP dr. M. Djamil Padang, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF terhadap tajam penglihatan pada pasien retinopati diabetik di Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019.

## Metode

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif menggunakan data sekunder pasien retinopati diabetik yang tercatat di rekam medik Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil Padang, dalam waktu 6 bulan dari Februari 2020 sampai Juli 2020.

Populasi penelitian mencakup seluruh pasien retinopati diabetik yang datang berobat ke Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode Januari 2018 – Desember 2019. Sampel dalam penelitian ini adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi subjek: Pasien yang didiagnosis retinopati diabetik dan mendapat injeksi intravitreal anti-VEGF di Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019. Pasien yang didiagnosis retinopati diabetik dan mendapat injeksi intravitreal anti-VEGF di Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019 dan *follow-up*  $\leq 2$  minggu setelah tindakan. Kriteria eksklusi subjek: Pasien yang didiagnosis retinopati diabetik dan ditatalaksana dengan selain injeksi intravitreal anti-VEGF di Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019. Rekam medis pasien yang berobat di Poliklinik Mata RSUP dr. M. Djamil Padang periode 2018 – 2019 dengan data visus tidak lengkap.

Data diperoleh dari rekam medik pasien retinopati diabetik di Instalasi Rekam Medik RSUP dr. M. Djamil Padang dengan teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*, yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dipilih sebagai sampel.

Data dianalisis dengan bantuan komputer agar data memiliki arti yang bisa digunakan untuk memecahkan masalah penelitian. Kemudian dilakukan analisis univariat guna mendeskripsikan masing-masing variabel yang diteliti. Data yang diperoleh dari pemeriksaan dikumpulkan lalu diolah untuk mendapatkan distribusi jumlah dan persentase masing-masing variabel penelitian. Hasil olahan data kemudian ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi. Penelitian ini telah lulus kaji etik dengan nomor surat: 192/KEPK/2020.

## Hasil

Sampel yang didapatkan pada penelitian ini adalah 25 mata dari 21 pasien retinopati diabetik yang menjalani pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF di Poliklinik Mata dr. M. Djamil Padang. Sebanyak 17 pasien (73%) dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF pada salah satu matanya (unilateral), sedangkan 4 pasien (27%) lainnya pada kedua mata (bilateral).

### 1. Derajat retinopati diabetik yang dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF

Tabel 1. Distribusi Pasien Retinopati Diabetik yang Dilakukan Pemberian Injeksi Intravitreal Anti-VEGF Berdasarkan Derajat Keparahannya

Derajat Retinopati Diabetik	n	%
NPDR	19	76%
ringan dengan DME	0	0%
sedang dengan DME	15	60%
berat dengan DME	4	16%
PDR	6	24%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Tabel 1 menunjukkan diagnosa retinopati diabetik yang dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF berdasarkan derajat keparahannya. Dari 25 mata, NPDR yang berjumlah 19 mata memiliki angka kejadian paling banyak, dengan rincian sebanyak 15 mata (60%) didiagnosis NPDR sedang dengan DME, dan NPDR berat dengan DME sebanyak 4 mata (16%), sedangkan yang didiagnosis PDR berjumlah 6 mata (24%). Pada penelitian ini tidak didapatkan mata yang didiagnosis NPDR ringan dengan DME yang menjalani pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF.

### 2. Perubahan tajam penglihatan pasien retinopati diabetik setelah pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF

Tabel 2. Kategori Gangguan Penglihatan Pasien Retinopati Diabetik Sebelum Tindakan

Kategori Gangguan Penglihatan	n	%
Normal	0	0%
Ringan	2	8%
Sedang	9	36%
Berat	5	20%
Kebutaan	9	36%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Tabel 2 menunjukkan kategori gangguan penglihatan pada 25 mata retinopati diabetik sebelum dilakukan pemberian injeksi intravitreal

anti-VEGF di Poliklinik Mata dr. M. Djamil Padang. Tajam penglihatan dengan angka kejadian paling banyak berada pada kategori kebutaan dan kategori gangguan penglihatan sedang yang masing-masing sama-sama terjadi pada 9 mata (36%).

Tabel 3. Kategori Gangguan Penglihatan Pasien Retinopati Diabetik Setelah Tindakan Terakhir

Kategori Gangguan Penglihatan	n	%
Normal	1	4%
Ringan	3	12%
Sedang	12	48%
Berat	5	20%
Kebutaan	4	16%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Pada Tabel 3 didapatkan kategori gangguan penglihatan pada masing-masing mata penderita retinopati diabetik saat *follow up* setelah dilakukan tindakan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF di Poliklinik Mata dr. M. Djamil Padang. Tajam penglihatan dengan kategori gangguan penglihatan sedang merupakan kategori dengan persentase terbanyak yaitu pada 12 mata (48%).

Tabel 4. Perubahan Tajam Penglihatan Pasien Retinopati Diabetik Setelah Tindakan Terakhir

Perubahan Visus	n	%
Membaik	12	48%
Menetap	11	44%
Memburuk	2	8%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Tabel 4 menunjukkan perubahan tajam penglihatan dari 25 mata pasien retinopati diabetik setelah menjalani pemberian injeksi terakhir intravitreal anti - VEGF di Poliklinik Mata dr. M. Djamil Padang. Tajam penglihatan membaik memiliki persentase paling tinggi dengan angka kejadian sebanyak 12 mata (48%) mengalami kenaikan kategori gangguan penglihatan setelah tindakan dilakukan.

## Pembahasan

### 1. Derajat retinopati diabetik yang dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti - VEGF

Dari 21 pasien penderita retinopati diabetik, ditemukan terdapat 25 mata yang menjalani pemberian injeksi intravitreal anti - VEGF di Poliklinik Mata dr. M. Djamil Padang periode 2018 - 2019. Hasilnya didapatkan frekuensi terbanyak adalah NPDR yang berjumlah 19 mata dengan

angka kejadian terbanyak berada pada derajat keparahan NPDR sedang dengan DME sebanyak 15 mata (60%), diikuti pasien yang didiagnosis PDR yaitu sebanyak 6 mata (24%), dan derajat NPDR berat dengan DME yang berjumlah 4 mata (16%). Berbeda dengan penelitian serupa yang dilakukan oleh Ayu *et al.* tahun 2019 yang melaporkan bahwa frekuensi terbanyak pasien retinopati diabetik yang menjalani pemberian injeksi intravitreal anti - VEGF di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang terjadi pada mata dengan PDR.<sup>26</sup>

Perbedaan hasil yang didapatkan bergantung pada jumlah kasus yang ditemui dan indikasi medis tindakan injeksi intravitreal anti-VEGF. Terdapat sebuah penelitian yang menyelidiki perkembangan derajat keparahan retinopati diabetik, dimana dikatakan bahwa waktu rata-rata perkembangan NPDR dari kondisi tanpa retinopati diabetik diperkirakan terjadi selama 14,5 tahun. Pada penelitian lain ditemukan bahwa durasi rata-rata perkembangan NPDR ringan adalah sekitar 14,8 tahun, dan waktu perkembangan hingga menjadi NPDR sedang, NPDR berat atau PDR masing-masing adalah 16,7 dan 17,3 tahun.<sup>27</sup> 5% dari NPDR ringan, 20% dari NPDR sedang, dan 50% dari NPDR berat dapat berkembang ke derajat PDR dalam satu tahun.<sup>28</sup>

Berdasarkan hasil penelitian ini, tidak ditemukan pasien NPDR ringan yang dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti - VEGF. Hal ini dapat disebabkan karena kemampuan regresi yang lebih mudah terjadi pada NPDR ringan. sesuai Sesuai dengan penelitian Lee *et al.* yang melaporkan bahwa 91,7% pasien retinopati diabetik yang datang berobat ke layanan primer berada pada derajat NPDR ringan, sedangkan pasien dengan derajat yang lebih parah dirujuk ke rumah sakit tersier untuk tindak lanjut. Hal tersebut menunjukkan bahwa tatalaksana lebih lanjut jarang dilakukan pada pasien dengan NPDR ringan karena terdapat probabilitas yang tinggi terhadap regresi derajat keparahan pasien.<sup>11</sup> Sesuai dengan penelitian oleh, Wubben *et al.* tahun 2019 yang mengindikasikan injeksi intravitreal anti-VEGF dilakukan hanya pada pasien dengan PDR dan NPDR sedang hingga berat.<sup>29</sup> Berdasarkan penelitian oleh Yonekawa *et al.* tahun 2020 juga menyatakan bahwa dalam kebanyakan kondisi, sebagian besar spesialis retina tidak merekomendasikan pengobatan

invasif terhadap NPDR ringan, salah satunya dikarenakan meskipun komplikasi jarang terjadi, injeksi intravitreal anti-VEGF tetap memiliki risiko komplikasi setelah tindakan dilakukan, dengan risiko paling umum terjadi ialah endoftalmitis bakteri akut. Selain itu belum terdapat penelitian yang menunjukkan pengobatan retinopati diabetik secara dini, sebelum derajat berkembang hingga PDR, mencapai hasil fungsional atau lebih baik, atau mengurangi beban pengobatan terhadap pasien. Namun, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pada kondisi tertentu, kondisi DME terutama yang melibatkan pusat dapat menyebabkan hilangnya penglihatan, sehingga injeksi intravitreal anti-VEGF dapat digunakan.<sup>30</sup>

## **2. Perubahan tajam penglihatan pasien retinopati diabetik setelah pemberian injeksi intravitreal anti - VEGF**

Diketahui bahwa proporsi terbanyak yang dialami penderita retinopati diabetik pada penelitian ini, sebelum diberikan injeksi intravitreal anti - VEGF berada kategori kebutaan dan kategori gangguan penglihatan sedang yakni masing-masing sebanyak 36% , sedangkan setelah tindakan dilakukan persentase terbanyak berada pada kategori gangguan penglihatan sedang, yaitu sebanyak 48%. Hal ini memperlihatkan adanya pengaruh pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF terhadap kemajuan visus, yang terlihat dari berkurangnya persentase visus yang berada pada kategori kebutaan setelah dilakukannya tindakan. Penemuan ini berbeda dengan penelitian oleh Ayu *et al.* tahun 2019 dimana kategori gangguan penglihatan berat merupakan kategori dengan frekuensi terbanyak, baik sebelum maupun setelah tindakan dilakukan.<sup>26</sup> Hal ini mungkin berkaitan dengan kondisi klinis dan derajat keparahan retinopati diabetik yang didapatkan pada saat itu.

Pada penelitian ini didapatkan hasil persentase visus membaik (48%) lebih besar dibandingkan dengan visus menetap (44%) dan visus memburuk (8%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Mulyati *et al.* yang juga melaporkan persentase tertinggi pada visus membaik yakni 44,3%, diikuti visus menetap (41,4%) serta visus memburuk (14,3%).<sup>18</sup> Penelitian oleh Ayu *et al.* juga melaporkan terdapat perbaikan yang signifikan pada tajam penglihatan setelah

dilakukan pemberian terapi injeksi anti-VEGF pada pasien retinopati diabetik.<sup>26</sup>

VEGF berperan besar terhadap proses neovaskularisasi retina. Penurunan lapang pandang serta peningkatan ketebalan makular mata akibat edema dapat ditangani dengan menghambat kerja VEGF.<sup>31</sup> Edema retina yang mengenai area foveola, serta terbentuknya pembuluh darah baru akibat iskemi progresif pada PDR, menyebabkan pembuluh darah menjadi lebih rapuh dan rentan terhadap perdarahan, sehingga dapat menyebabkan gangguan pada tajam penglihatan.<sup>32</sup> Zhao *et al* menyatakan bahwa pemberian injeksi anti-VEGF terbukti dapat meningkatkan regresi pada perkembangan keparahan retinopati diabetik baik NPDR maupun PDR.<sup>33</sup> Penelitian oleh Sinawa *et al.* juga menyimpulkan bahwa injeksi intravitreal anti - VEGF dapat mempercepat pemulihan visual pada sebagian besar kasus PDR.<sup>34</sup> Berdasarkan hasil penelitian Stefanini *et al.* terdapat perbaikan signifikan yang dihasilkan dari penggunaan anti-VEGF dalam pengobatan terhadap visus maupun anatomi mata dengan DME, dimana penghambatan kerja VEGF dapat mempercepat perbaikan penglihatan yang terjadi akibat edema pada makula.<sup>35</sup>

Berdasarkan data yang didapat pada penelitian ini, terdapat 12 mata yang termasuk dalam kelompok visus membaik, dengan rincian dari 6 mata dengan kategori awal kebutaan, sebanyak 4 mata mengalami perbaikan hingga kategori gangguan penglihatan sedang, dan 2 mata lainnya membaik hingga kategori gangguan penglihatan berat. Selain itu, pada 3 mata dengan kategori awal gangguan penglihatan berat mengalami perbaikan hingga kategori gangguan penglihatan sedang. Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat perubahan yang signifikan terhadap tajam penglihatan pasien setelah dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF, dimana pasien yang awalnya pada kategori kebutaan dan kategori gangguan penglihatan berat secara umum cenderung tidak dapat mengandalkan penglihatannya untuk mengidentifikasi orang yang mereka kenal bahkan ketika orang tersebut berdiri di samping pasien, pasien juga kehilangan kemampuan dasar dalam melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri, yang membuat pasien biasanya datang berobat bersama dengan pendamping, namun setelah dilakukannya

tindakan, kemampuan melihat pasien membaik hingga dapat melakukan pekerjaan dan aktivitas harian yang lebih kompleks secara mandiri atau dengan menggunakan alat bantu kaca mata untuk membaca, menulis maupun menggunakan telepon. Sehingga, bagi pasien perubahan ini akan sangat berpengaruh terhadap peningkatan kualitas hidupnya. Visus membaik juga terjadi pada 2 mata dengan kategori awal gangguan penglihatan sedang yang membaik hingga kategori gangguan penglihatan ringan, serta pada 1 mata dengan kategori awal gangguan penglihatan ringan yang membaik ke kategori normal.

Pada penelitian ini juga didapatkan sebanyak 11 mata yang termasuk dalam kelompok visus menetap. Namun, jika dirinci 7 diantaranya mengalami sedikit kemajuan nilai visus, tetapi tidak dikatakan visus membaik karena tidak sampai menyebabkan perubahan pada kategori gangguan visus pasien. Sedangkan, 4 mata lainnya tidak mengalami perubahan visus setelah menjalani pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF. Serupa dengan penelitian Wong *et al.* yang mendapatkan kejadian visus menetap (36,4%) memiliki persentase lebih banyak dibandingkan visus membaik (33,3%).<sup>36</sup> Sebagian besar visus yang termasuk dalam kelompok ini pada dasarnya mengalami kemajuan, namun dimasukkan ke dalam kelompok visus menetap karena kemajuan visus masih terjadi dalam kategori yang sama, hal ini dapat terjadi dikarenakan rentang kategori gangguan penglihatan yang digunakan peneliti cukup lebar, sehingga ada kemungkinan perubahan visus pasien tidak berdampak bagi peneliti karena tidak sampai menyebabkan perubahan pada kategori gangguan visus yang digunakan pada penelitian ini. Namun, bagi pasien perbaikan visus tersebut sangat bermakna dan berpengaruh terhadap aktivitas hariannya yang memerlukan fungsi penglihatan, seperti mobilitas pasien, kemampuan pasien untuk melakukan pekerjaan secara mandiri, maupun keikutsertaan dalam kegiatan sosial. Sehingga walaupun terdapat sedikit kemajuan pada visus pasien, secara signifikan juga tetap mempengaruhi peningkatan kualitas hidup pasien.

Sebanyak 2 mata pada penelitian ini ditemukan mengalami perburukan visus, yaitu pada mata dengan kategori awal gangguan penglihatan sedang yang sama-sama memiliki

visus 20/200, dimana pasien awalnya masih dapat membaca 1 baris Snellen, namun setelah dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF, visus pasien memburuk menjadi 20/400 yang merupakan visus pada kategori gangguan penglihatan berat, serta 1/60 yang termasuk dalam kategori kebutaan. Kondisi ini menggambarkan bahwa progresivitas retinopati diabetik tetap berjalan meski tindakan sudah dilakukan. Dengan kata lain, walaupun sebelum dilakukan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF visus berada pada kategori gangguan penglihatan sedang maupun ringan, tidak menutup kemungkinan setelah tindakan dilakukan, visus pasien akan menetap atau bahkan memburuk. Hal itu dapat terjadi akibat efek samping tindakan atau perkembangan penyakit yang terus berjalan. Berdasarkan penelitian Wong *et al.* terdapat sekelompok pasien yang tidak memiliki respon baik terhadap pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF bagi visual maupun anatomi matanya dikarenakan alasan yang belum pasti. Namun, beberapa faktor sistemik pasien yang mempengaruhinya dapat berupa kondisi epitel pigmen retina yang buruk, gula darah yang tidak terkontrol, serta kadar VEGF yang tinggi. Sehingga selain manfaat pengobatan, potensi perburukan visus juga perlu disampaikan kepada pasien saat mempertimbangkan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF terhadap mata pasien.<sup>36</sup> Faktor lain yang juga berpengaruh ialah kepatuhan berobat pasien yang minim, dimana beberapa pasien *follow up* melewati jadwal seharusnya atau bahkan tidak melakukan *follow up*, yang menyebabkan perubahan visus pada pasien tidak terkontrol dengan baik. Hal tersebut seringkali disebabkan oleh rendahnya motivasi pasien mempertahankan kesehatannya serta kurangnya dukungan keluarga.<sup>37</sup>

## Simpulan

Pada penelitian ini didapatkan injeksi intravitreal anti-VEGF diberikan pada pasien retinopati diabetik dengan NPDR sedang dan berat dengan DME, serta PDR. Terdapat perubahan tajam penglihatan pada pasien retinopati diabetik setelah diberikan injeksi intravitreal anti - VEGF. Didapatkan hampir sebagian besar pasien mengalami perbaikan tajam penglihatan, dimana 48% diantaranya mengalami

perbaikan kategori tajam penglihatan, sedangkan yang lainnya tetap berada pada kategori yang sama.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada para Staf Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang yang telah membantu pengumpulan dan penyediaan data penelitian.

### Daftar Pustaka

- Anugrah J. Hubungan Diabetes Melitus dan Retinopati di RSUD dr. RSUD Soedarso Pontianak Periode Januari - Desember 2010. 2013.
- Williams R, Colagiuri S, Amutairi R, Montoya ablo A, Basit A, Beran D. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Salpea P, editor. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation; 2019.
- World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019. Vol. 309, World Health Organization. 2019.
- Primadi O, Budijanto D, Sibuea F, Widiyanti W, Indrayani YA, Ismandari F. Profil Kesehatan Indonesia 2018. Kurniawan R, Yudianto, Hardhana B, Siswanti T, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
- Kemkes RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia Tahun 2018. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan 2019; 2018.
- Dinas Kesehatan Kota Padang. Profil kesehatan Kota Padang Tahun 2018. Laporan Tahunan. Padang; 2019.
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. J Diabetes Res. 2018;2018:4.
- Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. 2008;26(2):77-82.
- Altomare F, Kherani A, Lovshin J. Retinopathy. Can J Diabetes. 2018;42:255-82.
- Elvira, Suryawijaya EE. Retinopati Diabetes. Cermin Dunia Kedokt. 2019;46(3):220-4.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and related vision loss. Eye Vis. 2015;2(1):1-25.
- Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices, and public health challenges: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2016;44(4):260-77.
- Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. Diabetes Care. 2016;39(9):1643-9.
- Jonas JB, Sabanayagam C. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Retinopathy. 2019;27:20-37.
- Barsegian A, Kotlyar B, Lee J, Salifu MO, McFarlane SI. Diabetic Retinopathy: Focus on Minority Populations. 2017;3(1):34-45.
- Kartasasmita AS. Retinopati Diabetik: Pergeseran Paradigma Kebutaan pada Era Milenial [Internet]. Ditjen Yankes. 2018 [dikutip 22 Januari 2020]. Tersedia pada: <http://www.yankes.kemkes.go.id/read-retinopati-diabetik-pergeseran-paradigma-kebutaan-pada-era-milenial-5984.html>
- Dewi PN, Fadrian, Vitresia H. Profil Tingkat Keparahan Retinopati Diabetik Dengan Atau Tanpa Hipertensi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. 2016;8(2):204-10.
- Mulyati M, Amin R, Santoso B. Kemajuan Visus Penderita Retinopati Diabetik yang Diterapi dengan Laser Fotokoagulasi dan atau Injeksi Intravitreal di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang. Maj Kedokt Sriwij. 2015;47(2):115-22.
- International Council of Ophthalmology. Updated 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. ICO Guidel Diabet Eye Care. 2017;1-33.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. Ophthalmology. 2020;127(1):66-145.
- F D, Martin, Maguire MG. Treatment Choice for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2015;372(13):1260-1.
- Ateeq A, Tahir MA. Intravitreal injection of Bevacizumab in diabetic macular edema. 2014;30(6):1383-7.
- Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Am Acad Ophthalmol. 2018;125(10):1608-22.
- Arevalo JF. Intravitreal Bevacizumab as Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in the Management of Complications of Proliferative Diabetic Retinopathy. 2013;2(1):3-7.
- Utari NML. Karakteristik dan Perbaikan Tajam Penglihatan Pada Pasien Penyakit Vaskular Retina yang Mendapat Injeksi Bevacizumab Intravitreal di RSUP Sanglah Denpasar. 2016.
- Ayu YS. Perbandingan Tajam Penglihatan Sebelum dan Sesudah Terapi Serial Injeksi Intravitreal Anti-VEGF Pada Penderita Retinopati Diabetik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Universitas Sriwijaya; 2019.
- Yun JS, Lim TS, Cha SA, Ahn YB. Clinical Course and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. Diabetes Metab J. 2016;40(1):482-93.
- Cornel S, Adriana ID, Mihaela TC, Speranta S, Algerino DS, Mehdi B, et al. Anti - Vascular Endothelial Growth Factor Indications in Ocular Disease. Rom J Ophthalmol. 2015;59(4):235-42.
- Wubben TJ, Johnson MW, Sohn EH, Peairs JJ, Kay CN, Kim SJ, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions. Am J Ophthalmol. 2019;204:13-8.
- Yonekawa Y, Modi YS, Kim LA, Skondra D, Kim JE, Wykoff CC. American Society of Retina Specialists Clinical Practice Guidelines: Management of Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy Without Diabetic Macular Edema. J Vitreoretin Dis. 2020;4(2):125-35.
- Adrian D. Pengaruh Anti-VEGF pada Diabetic Retinopathy. 2017;44(11):809-13.
- Elvira, Suryawijaya EE. Retinopati Diabetes. 2019;46(3):220-4.
- Zhao Y, Singh RP. The Role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) In The

- Management of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Drugs Context*. 2018;7:1–10.
34. Sinawat S, Rattanapakorn T, Sanguansak T, Yospaiboon Y. Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy With New Dense Vitreous Hemorrhage After Full Panretinal Photocoagulation. *Eye*. 2013;27(12):1391–6.
  35. Stefanini FR os., Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME i., Maia M. Anti-VEGF for the Management of Diabetic Macular Edema. *J Immunol Res*. 2014;2014:1–8.
  36. Wong WM, Chee C, Bhargava M, Chai C, Lin H, Zhao P, et al. Systemic Factors Associated with Treatment Response in Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2020;2020:1–6.
  37. Pratiwi LA. Hubungan Pengetahuan Pasien Mengenai Penyakit Retinopati Diabetik dan Informasi Oleh Tenaga Kesehatan Serta Biaya Kesehatan Pada Pasien Diabetes Melitus Terhadap Kepatuhan Pemeriksaan Mata di Puskesmas Kedaton. Universitas Lampung. 2018.