

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit sistemik yang dapat menimbulkan komplikasi retinopati diabetika (RD). Angka kejadian RD dipengaruhi tipe dan durasi DM. DM tipe I (insulin dependent atau juvenile DM) disebabkan oleh kerusakan sel beta pada pankreas, umumnya pasien berusia muda (kurang dari 30 tahun), RD ditemukan pada 13% kasus yang sudah menderita DM selama kurang dari 5 tahun dan meningkat hingga 90% setelah DM diderita lebih dari 10 tahun. DM tipe 2 (non-insulin dependent DM), yang disebabkan oleh resistennya berbagai organ tubuh terhadap insulin (biasanya menimpa usia 30 tahun atau lebih), RD ditemukan pada 24 - 40% pasien penderita DM kurang dari 5 tahun, dan meningkat hingga 53 - 84% setelah menderita DM selama 15 - 20 tahun.^{1,2}

RD merupakan salah satu penyebab utama kebutaan pada usia 20 tahun sampai dengan 74 tahun di Amerika¹. Data resmi jumlah penderita retinopati diabetik di Indonesia belum ada. Survei Kesehatan Rumah Tangga Departemen Kesehatan RI tahun 1995, RD belum didefinisikan dan masih dimasukkan ke dalam "kebutaan lain - lain" sebanyak 28 %².

Potensi penurunan tajam penglihatan atau visus pada RD disebabkan oleh edema makula, iskemia makula dan komplikasi dari neovaskularisasi retina yaitu perdarahan vitreous, traksi membrane fibrovaskular di area makula dan glaucoma

neovaskular sehingga tajam penglihatan menjadi lebih buruk. Retinopati diabetika dibedakan menjadi retinopati diabetika nonproliferatif dan proliferatif (RDP).³

Konsentrasi intra-okuler VEGF meningkat di vitreous dan humor akuous penderita RDP. Hal tersebut menunjukkan bahwa VEGF berperan aktif dalam pembentukan neovaskularisasi retina pada RDP. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D dan Placenta growth factor (PlGF) termasuk famili VEGF diantaranya VEGFA-165 mempunyai peran yang paling penting⁴. PlGF hanya berikatan dengan VEGFR-1 sedangkan VEGF-A berikatan dengan VEGFR-1 dan VEGFR-2. Konsentrasi PlGF meningkat secara signifikan di vitreous penderita RDP maupun model binatang.⁵

Penatalaksanaan RD meliputi kontrol gula darah, laser fotokoagulasi, injeksi intra-vitreai anti-VEGF atau steroid dan operasi vitrektomi. Vitrektomi pada RDP bertujuan untuk mengurangi area iskemik, mengeluarkan perdarahan vitreous yang tebal dan mengandung factor pertumbuhan, melepaskan traksi vitreo-retina dan untuk terapi endolaser. Selain itu, vitrektomi dapat meningkatkan oksigenasi retina yang kemudian berefek pada peningkatan integritas *inner blood retinal barrier*.⁶

Tindakan vitrektomi dapat menyebabkan komplikasi berupa perdarahan intraoperasi, edema kornea, robekan retina iatrogenic, glaucoma neovaskular, katarak dan lain - lain, sehingga dapat mengurangi visus pasca operasi.⁶ Pemberian anti VEGF (bevacizumab) sebagai adjuvant sebelum vitrektomi dilaporkan menimbulkan kontraksi pembuluh darah, meningkatkan rasio perisit dan TGF-beta pada membrane fibrovaskular, sehingga mengurangi komplikasi perdarahan intra

operasi dan pasca-operasi. Ushida *et al* melaporkan keamanan injeksi bevacizumab (antiVEGF) intra-vitreous pra-vitrektomi dan peningkatan penglihatan antara 20/200 sampai dengan 20/70 pada RDP.⁴

Injeksi 1.25 mg bevacizumab pada akhir vitrektomi mengurangi kejadian perdarahan vitreous dan secara signifikan terjadi perbaikan visus pada 6 bulan pasca operasi. Injeksi intra-vitreous bevacizumab pra-vitrektomi tidak memberi efek yang tidak baik tetapi tajam penglihatan setara dengan tanpa injeksi, menurunkan angka kejadian robekan retina iatrogenic, menurunkan kejadian perdarahan intra dan pasca operasi vitrektomi serta meningkatkan visus pasca operasi penderita RDP.^{6,7}

Terdapat beberapa preparat anti VEGF yaitu Aflibercept, ranibizumab dan bevacizumab. Ranibizumab dan bevacizumab hanya dapat mengikat VEGF-A sedangkan Aflibercept (VEGF-trap) merupakan reseptor perangkap VEGF dan berkompetisi dengan reseptor VEGFR, serta dapat mengikat VEGF-A, VEGF-B dan PlGF sehingga mempunyai kemampuan menghilangkan efek dari zat pro angiogenik lebih kuat. Aflibercept mempunyai afinitas lebih tinggi dibandingkan ranibizumab. Waktu paruh aflibercept adalah 4,7 hari, ranibizumab adalah 2,9 hari dan bevacizumab adalah 4,3 hari. Oleh karena itu, durasi efek pemberian Aflibercept dosis 2 mg adalah 48 - 83 hari.^{8,9}

Penelitian VIEW-2 melaporkan bahwa pemberian Aflibercept pada *wet AMD* dapat mempertahankan tajam penglihatan pada 96% pasien, peningkatan rerata tajam penglihatan sebesar 8.7 huruf. Kelompok Ranibizumab dapat mempertahankan tajam penglihatan pada 94% pasien, peningkatan rerata tajam

penglihatan sebesar 9.4 huruf. Tidak ada perbedaan yang signifikan tentang efek samping okuler dan sistemik.

Pemberian intravitreal aflibercept pada edema macula karena diabetes lebih efektif dibandingkan dengan intravitreal bevacizumab dan ranibizumab.¹⁰ Aflibercept telah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika untuk penggunaan injeksi intra vitreal pada *age related macular degeneration* dan pada edema makula karena diabetes.⁸

Mengingat komplikasi vitrektomi pada RDP dapat menurunkan visus pasca operasi, tetapi ada laporan keberhasilan pemakaian bevacizumab pada RDP dan Aflibercept pada wet AMD, maka perlu diteliti pemakaian injeksi aflibercept intra vitreal pravitrektomi. Oleh karena itu perlu penelitian untuk membandingkan hasil tajam penglihatan penderita RDP antara yang diberikan injeksi bevacizumab intravitreal dan aflibercept intravitreal sebelum dilakukan vitrektomi. Kasus RDP yang sampai ke rumah sakit di Indonesia sudah dalam keadaan lanjut dibandingkan dengan di luar negeri maka pada penelitian ini lebih banyak sampel dengan tajam penglihatan pravitrektomi yang lebih buruk dibanding penelitian - penelitian sebelumnya.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan tajam penglihatan pasca operasi pada penderita RDP pasca-vitrektomi antara yang diberikan injeksi aflibercept intravitreal praoperasi dengan yang diberikan injeksi bevacizumab intravitreal pra-operasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan tajam penglihatan penderita RDP pasca vitrektomi antara yang diberikan injeksi intravitreal aflibercept pra-operasi dan yang diberikan injeksi intravitreal bevacizumab pra-operasi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur tajam penglihatan penderita RDP pasca vitrektomi setelah mendapat injeksi intravitreal aflibercept pra-operasi
2. Mengukur tajam penglihatan penderita RDP pasca vitrektomi setelah mendapat injeksi intravitreal bevacizumab pra-operasi
3. Membandingkan tajam penglihatan penderita RDP pasca vitrektomi antara yang diberikan injeksi aflibercept intravitreal pra-vitrektomi dan yang diberikan injeksi bevacizumab intravitreal pra-operasi

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi para klinisi untuk mengetahui tentang efek aflibercept dan bevacizumab terhadap retinopati diabetika.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian selanjutnya khususnya terhadap efek injeksi intravitreal aflibercept dan bevacizumab tajam penglihatan pasca vitrektomi penderita RDP.

3. Hasil penelitian ini diharapkan mampu membantu masyarakat dalam rangka mengurangi angka kebutaan karena retinopati diabetika.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel berikut menunjukkan penelitian - penelitian sebelumnya yang mirip dengan penelitian ini.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Peneliti, publikasi, tahun	Judul penelitian, design penelitian	Hasil penelitian
1.	Sato T, Morita S, Bando H, Sato S, Ikeda T dan Emi K <i>et al.</i> Middle East african journal of ophthalmology: vol 20, number 1. January-march 2013. ¹¹	<i>Early Vitreous Hemorrhage after Vitrectomy with Praoperative Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy</i>	Vitrektomi dengan pemberian intravitreal bevacizumab pra-operasi tidak memberikan efek yang mengganggu pada prosedur operasi dan dapat mencapai tajam penglihatan pasca operasi yang sama dengan vitrektomi saja.
2.	Li C, Sun S, Hong W. Int J Ophthalmology, vol 3, No 3 sept 2010. ⁷	<i>Effect of intravitreal bevacizumab injection before vitrectomy on proliferative diabetic retinopathy</i>	Intra vitreal bevacizumab sebelum vitrektomi sangat membantu untuk mengurangi terjadinya robekan retina iatrogenic, perdarahan intra dan pasca-operasi penderita retinopati diabetika proliferative
3.	Modarres M, Nazari H, Falavarjani K. Eur J Ophthalmology 2009; 19: 848-52. ¹²	<i>Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy</i>	Injeksi intravitreal bevacizumab pra-vitrektomi pada retinopati diabetika proliferative membantu operasi, menurunkan perdarahan vitreous pasca vitrektomi dan meningkatkan visus.

Keaslian penelitian ini ialah merupakan penelitian intervensi yaitu meneliti efek intravirteal bevacizumab pra-operasi vitrektomi dibandingkan dengan efek injeksi intravitreal aflibercept pra-operasi vitrektomi terhadap tajam penglihatan pasca operasi pada penderita retinopati diabetika proliferasi. Evaluasi intervensi berupa pengukuran tajam penglihatan pada 1 bulan pasca operasi. Sepanjang pengetahuan kami belum ada penelitian seperti diatas.