

Perbedaan Visus Dan Ketebalan Makula Pasca Terapi Bevacizumab Pada Oklusi Vena Retina Dengan Edema Makula

The Difference Of Visual Acuity And Macular Thickness Post Bevacizumab Therapy In Secondary Macular Edema Retinal Vein Occlusion

Citra Rahmadani¹, Nur Khoma Fatmawati², Rahmat Bakhtiar³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

²Laboratorium Mata Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

³Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Jalan Kerayan, Kampus Gn. Kelua Telp.(0541) 748581,748449 Samarinda 75119

e-mail korespondensi: rahmadanicitra01@gmail.com

Abstrak

Oklusi vena retina merupakan penyebab kebutaan ke dua dalam penyakit vaskuler retina setelah diabetik retinopati dan dapat menimbulkan komplikasi edema makula. Bevacizumab merupakan tatalaksana yang berpengaruh sebagai *anti vascular endothelial growth factor* (VEGF). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan terhadap visus dan ketebalan makula sebelum dan sesudah terapi Bevacizumab. Penelitian ini merupakan penelitian quasi eksperimental pada pasien oklusi vena retina dengan edema makula yang telah memenuhi kriteria inklusi. Visus dan ketebalan makula dievaluasi setelah satu bulan terapi. Penelitian ini dilakukan selama dua bulan terhitung sejak bulan Mei-Juni 2017 dengan mengumpulkan data sekunder dari rekam medik di SMEC Samarinda periode Januari 2016 – Juni 2017. Data dianalisis dengan menggunakan *Wilcoxon*. Hasil dari penelitian ini didapatkan dari enam belas mata dari 16 pasien yang terdiagnosis oklusi vena retina dengan edema makula diberi terapi bevacizumab. Rerata visus sebelum terapi adalah 1,106 LogMAR \pm 0,509 dan meningkat menjadi 0,889 logMAR \pm 0,608 ($p=0,116$) setelah terapi sedangkan rerata ketebalan makula sebelum terapi adalah 504,06 μm \pm 301,273 dan menurun menjadi 348,81 μm \pm 181,17 ($p=0,017$) setelah terapi. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terjadi penurunan ketebalan makula yang bermakna dan tidak didapatkan adanya perbaikan visus pada pasien oklusi vena retina dengan edema makula di SMEC Samarinda.

Kata Kunci: Oklusi vena retina, edema makula, bevacizumab

Abstract

Retinal vein occlusion is the second most common cause of blindness in retinal vascular disease after diabetic retinopathy and may lead to complications of macular edema. Bevacizumab is an influential treatment as an anti vascular endothelial growth factor (VEGF). This study aims to determine the difference of visual acuity and macular thickness before and after treatment of Bevacizumab. This is a quasi experimental study in patients with secondary macular edema retinal vein occlusion who meets the inclusion criteria. Visual acuity and macular thickness were evaluated after one month of treatment. This study was conducted for two months since May-June 2017 by collecting secondary data from medical record at SMEC Samarinda from January 2016 – June 2017. Data were analyzed using Wilcoxon. Sixteen eyes from 16 patients were diagnosed with macular edema secondary retinal vein occlusion given bevacizumab treatment. The mean visual acuity before therapy was 1.106 LogMAR \pm 0.509 and increased to 0.889 logMAR \pm 0.608 ($p = 0.116$) after treatment while the mean macular thickness before therapy was 504.06 μm \pm 301.273 and decreased to 348.81 μm \pm 181.17 ($p = 0.017$) after treatment. There was a significant effect on the decrease in macular thickness but no significant effect on visual acuity improvement in patients with macular edema secondary retinal vein occlusion at SMEC Samarinda.

Keywords: Retinal vein occlusion, macular edema, bevacizumab

Pendahuluan

Penyakit vaskuler retina adalah penyakit mata yang mempengaruhi pembuluh darah pada mata. Hal ini dipengaruhi oleh penyakit vaskuler yang menjadi faktor risiko seperti, hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, penyakit kardiovaskuler, dan kondisi koagulasi. Oklusi vena retina (RVO) merupakan penyakit vaskuler retina terbanyak nomor dua yang berpotensi menimbulkan penurunan penglihatan hingga kebutaan setelah diabetik retinopati (DR) (Wong & Scott, 2010; National Institutes of Health [NIH], 2011).

RVO diklasifikasikan berdasarkan lokasi oklusinya, yaitu oklusi vena retina sentral (CRVO) yang terjadi pada daerah lamina kribrosa dan oklusi vena retina cabang (BRVO). Secara umum manifestasi klinis dari RVO adalah penurunan visus tanpa disertai rasa nyeri. Pada pemeriksaan fundus didapatkan vena mengalami dilatasi dan berkelok-kelok, terdapat *dot/blot hemoragic, cotton wool spot*, edema diskus optikus, dan edema makula (Nerad, Carter, & Alford, 2008; Ilyas, 2010; Hayreh, 2011; Christine & Agni, 2012; Fletcher, et al., 2014).

Pasien RVO dapat mengalami penurunan visus dengan penyebab tersering adalah edema makula. Menurut *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011*, diperkirakan bahwa sekitar 5700 kasus dengan CRVO dan 11600 kasus dengan BRVO menderita gangguan penglihatan karena edema makula (Frank & Glybina, 2011; Hykin, 2015; Fletcher, et al., 2014).

Hipoksia yang terjadi dapat mengakibatkan peningkatan produksi dari endotel vaskuler faktor pertumbuhan (VEGF) yang kemudian akan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Hal ini merupakan keadaan yang paling sering menjadi penyebab dari edema makula dan neovaskularisasi pada oklusi vena retina (Sophie & Campochiaro, 2013). Terapi bevacizumab adalah antibodi monoklonal dan merupakan Anti-VEGF yang berguna untuk mencegah pertumbuhan pembuluh darah baru dengan menghambat atau mengikat VEGF. Terapi ini diharapkan dapat memberikan perbaikan dalam struktur bagian belakang mata, misalnya ukuran ketebalan makula (Evans & Virgili, 2014; Lip & Mitra, 2011; Fletcher et al., 2014).

Berdasarkan data diatas peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh bevacizumab karena RVO dengan edema makula merupakan penyakit yang dapat timbul mendadak tanpa rasa nyeri dan menyebabkan kebutaan jika tidak ditangani dengan

tepat. Disamping itu belum ada penelitian yang menggambarkan karakteristik serta perbedaan visus dan ketebalan makula pasca terapi bevacizumab pada pasien oklusi vena retina dengan edema makula di kota Samarinda. Adanya faktor layanan BPJS untuk terapi bevacizumab membuat peneliti memilih SMEC dibanding dengan Rumah Sakit Umum Daerah dan Klinik Mata lainnya dan untuk Kota Samarinda baru SMEC yang menyediakan alat *Optical Coherence Tomography (OCT)* untuk melihat ketebalan makula yang merupakan variabel yang diteliti oleh peneliti.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian quasi ekperimental dengan desain one group pretest and posttest yang diambil dari rekam medis pasien di SMEC Samarinda periode 1 Januari 2016 – 30 Juni 2017 dengan kriteria inklusi adalah semua pasien RVO dengan edema makula dan mendapat terapi bevacizumab, serta melakukan pemeriksaan ulang pre-post terapi selama 1 bulan. Kriteria eksklusi adalah riwayat operasi mata sebelumnya seperti vitrektomi. Penelitian ini dilakukan selama bulan Mei - Juni 2017 dan telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik FK Unmul.

Hasil utama yang dicari adalah perbandingan ukuran visus dan ketebalan makula pre post terapi bevacizumab pada *follow up* 1 bulan. Visus dianggap meningkat bila terdapat kenaikan $\geq 0,1$ LogMAR atau perubahan dari persepsi cahaya ke lambaian tangan, lambaian tangan ke hitung jari, maupun dari hitung jari ke *chart*. Ketebalan makula dianggap menurun bila terdapat perbedaan $\leq 0,1$ μm dengan cara pasien duduk dengan rileks dengan arah mata melihat kamera OCT yang tidak invasif sehingga aman bagi pasien, kemudian dokter pemeriksa akan mengambil data dari makula pasien untuk ditentukan apakah terdapat ketebalan makula atau tidak.

Data dianalisis dengan menggunakan *Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20*. Dalam menganalisis perbedaan visus dan ketebalan makula pre-post terapi, sebelumnya dilakukan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui normalitas data. Uji *Shapiro-Wilk* dipilih karena jumlah sampel yang kurang dari 30. Kemudian dilakukan analisis perbedaan visus dan ketebalan makula pre-post terapi dengan uji non parametrik *Wilcoxon*. Jika didapatkan $p < 0,5$ artinya terdapat pengaruh bevacizumab yang bermakna.

Hasil Penelitian

Delapan belas kasus RVO dengan edema makula yang tercatat dari data rekam medis. Terapat 2 kasus tereksklusi sehingga didapatkan 16 kasus RVO dengan edema makula yang menjadi sampel pada penelitian ini (Gambar 1).



Gambar 1. Diagram kerangka konsep

Tabel 1. Memperlihatkan karakteristik pasien. Dari 16 kasus RVO dengan edema makula didapatkan 5 kasus pada mata kanan, 11 kasus pada mata kiri. Usia rerata adalah 53,19 tahun. Rasio jenis kelamin laki-laki dengan perempuan adalah 3:5. Kemudian terdapat 10 kasus mengalami hipertensi dan 2 kasus mengalami diabetes mellitus. Tabel 2. Memperlihatkan 16 kasus RVO dengan edema makula dimana rerata nilai visus sebelum terapi adalah 1,1056 LogMAR menjadi 0,8875 logMAR setelah terapi, sedangkan rerata nilai ketebalan makula sebelum terapi adalah 504,06 μm menjadi 348,81 μm setelah terapi bevacizumab.

Hasil analisis visus dengan menggunakan uji *Wilcoxon* didapatkan 7 kasus dengan peningkatan visus, 4 kasus dengan visus tetap, dan 5 kasus dengan penurunan visus dengan nilai $p = 0,116$, nilai p ini berarti lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Sehingga secara statistik dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan terapi bevacizumab terhadap visus, sedangkan hasil analisis ketebalan makula diperoleh nilai $p=0,017$ nilai p ini berarti lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$). Sehingga secara statistik dapat disimpulkan terdapat perbedaan terapi bevacizumab yang signifikan terhadap ketebalan makula, hal ini seperti yang tercantum pada tabel 3 dan 4.

Tabel 1. Karakteristik pasien RVO dengan edema makula

Karakteristik Sampel	RVO dengan edema makula
Jumlah mata (n)	
Kanan (n)	5
Kiri (n)	11
Usia (tahun)	
Rerata (\pm SD)	53,19 (2,422)
Rentang	32 - 72
Jenis Kelamin	
Laki-laki (n)	6
Perempuan (n)	10
Riwayat Penyakit	
Hipertensi (n)	10
Diabetes mellitus (n)	2

Tabel 2. Karakteristik visus dan ketebalan makula pasien RVO dengan edema makula

Karakteristik visus dan ketebalan makula	RVO dengan edema makula
Preterapi Bevacizumab	
Rerata (\pm SD)	1,106 (0,509)
Rentang	0,3 - 1,77
Post Terapi Bevacizumab	
Rerata (\pm SD)	0,889 (0,608)
Rentang	0,17 - 1,77
Ketebalan Makula (μm)	
Preterapi Bevacizumab	
Rerata (\pm SD)	504,06 (301,273)
Rentang	168 - 1365
Post Terapi Bevacizumab	
Rerata (\pm SD)	348,81 (181,17)
Rentang	104 - 701

Tabel 3. Tabulasi silang pengaruh bevacizumab terhadap visus

Visus (LogMAR)	RVO dengan		<i>p- value</i>
	Edema Makula	Jumlah (n(%))	
Meningkat	7	(44%)	0,116
Tidak Meningkat	9	(56%)	
Total	16	(100%)	

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada pengaruh bevacizumab terhadap visus pada pasien RVO dengan edema makula di SMEC Samarinda. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Febiana, Sovani, Dahlan, & Karfiati (2015), didapatkan nilai $p = 0,120$ sehingga secara statistik tidak didapatkan hubungan pengaruh bevacizumab terhadap visus. Ogino *et al.* (2011), melaporkan rerata peningkatan visus adalah dari 0.66 ± 0.35 menjadi 0.37 ± 0.30 pada BRVO dengan edema makula dengan nilai $p < 0.001$, dan 0.91 ± 0.38 menjadi 0.69 ± 0.26 dengan nilai $p = 0.067$ pada CRVO dengan edema makula. Pikkell *et al.* (2013), melaporkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap pemakaian terapi bevacizumab pada visus dengan nilai $p = 0,111$.

Tabel 4. Tabulasi silang pengaruh bevacizumab terhadap ketebalan makula

Ketebalan Makula (μm)	RVO dengan Edema Makula	<i>p- value</i>
	Jumlah (n(%))	
Tidak Terjadi	2 (12,5%)	0,017
Penurunan Terjadi	14 (87,5%)	
Penurunan Total	16 (100%)	

Berbeda dengan hasil penelitian S.A Mehany *et al.* (2010), yang melaporkan terdapat peningkatan visus dari 1,08 LogMAR menjadi 0,40 LogMAR satu minggu setelah injeksi dan masih sama setelah 1 bulan injeksi ($p < 0,001$).

Tajam penglihatan dapat menurun pada kasus RVO karena adanya edema makula yang menyebabkan kerusakan fotoreseptor di retina. Selain itu untuk perbaikan dan kekambuhan bergantung pula pada tingkat iskemia makula, jumlah perdarahan retina dan perkembangan RVO dari waktu ke waktu (Febiana, Soviani, Dahlan, & Karfiati, 2015; Fletcher *et al.*, 2014; Mehany *et al.*, 2010).

RVO dan edema makula yang terjadi juga dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi dari VEGF. Ketika VEGF berproliferasi secara abnormal dan pecah akan menyebabkan perdarahan dibagian retina yang akan menyebabkan penurunan penglihatan. Pemberian bevacizumab sebagai terapi merupakan hal yang aman dan efektif untuk mengurangi edema makula dan meningkatkan tajam penglihatan, namun kelemahan utama dari terapi bevacizumab adalah untuk menjaga dari perbaikan visus diperlukan injeksi berulang (Demir *et al.*, 2011; Thapa *et al.*, 2012; Febiana, Soviani, Dahlan, & Karfiati, 2015).

Hasil penelitian ketebalan makula menunjukkan terdapat pengaruh bevacizumab terhadap ketebalan makula pada pasien RVO dengan edema makula di SMEC Samarinda. Hasil penelitian ini sejalan dengan S.A Mehany *et al.* (2010), yang melaporkan rerata ketebalan makula $455 \mu\text{m} \pm 126$ menurun menjadi $356 \mu\text{m} \pm 118$ setelah *follow up* satu bulan ($P < 0.02$). Pai *et al.* (2007), menunjukkan empat minggu setelah injeksi bevacizumab 16 dari 21 kasus memperlihatkan perubahan rerata ketebalan makula dari $647,81 \mu\text{m}$ menurun menjadi $293,43 \mu\text{m}$ ($P < 0,001$).

Penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa edema makula terjadi karena adanya proses koagulasi dalam darah yang berlebihan sehingga menghambat aliran darah vena retina. Proses ini dapat menyebabkan produksi dari VEGF yang abnormal yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler retina dan kebocoran cairan ke ruang ekstraselular yang akan menyebabkan perkembangan lebih lanjut dari edema makula (Hykin, 2015). Bevacizumab merupakan suatu injeksi Anti-VEGF yang bermanfaat dalam terapi edema makula, dimana injeksi yang dilakukan secara berulang ditoleransi sangat baik oleh retina namun pengelolaan terapi menggunakan bevacizumab yang ideal masih dalam penelitian lebih lanjut. Menurut Rosenfeld *et al.* (2005) pertama kali melaporkan terjadi peningkatan dari visus dan penurunan dari edema makula yang

diukur menggunakan OCT setelah pemberian terapi bevacizumab (Rehak & Rehak, 2008; Fletcher *et al.*, 2014). Injeksi bevacizumab telah digunakan sebagai pengobatan primer untuk RVO dan diketahui bahwa ketajaman visual dapat meningkat dan ketebalan makula dapat menurun dalam waktu yang relatif singkat yaitu 1 minggu setelah injeksi bevacizumab yang pertama (Mehany *et al.*, 2010).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian terjadi penurunan ketebalan makula yang bermakna dan tidak didapatkan adanya perbaikan visus pada pasien oklusi vena retina dengan edema makula di SMEC Samarinda. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengikutsertakan variabel visus dan ketebalan makula dengan jumlah sampel yang lebih banyak pada kasus RVO dengan edema makula. Selain itu penelitian selanjutnya dapat mengkombinasi terapi bevacizumab dengan *laser photocoagulation* sehingga diharapkan dapat menunjukkan hasil peningkatan visus yang signifikan.

Ucapan Terima Kasih

Pada kesempatan kali ini peneliti mengucapkan terimakasih kepada Klinik Mata SMEC Samarinda yang telah memberikan izin dan bantuan selama pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Christine, R. N., & Agni, A. N. (2012). Diagnosis Oklusi Pembuluh Darah Retina. *Majalah Kedokteran FK UKI*, 28(4).
- Evans, J., & Virgili, G. (2014). Anti-VEGF drugs: Evidence for Effectiveness. *Community Eye Health Journal*, 27(87).
- Febiana, M., Sovani, I., Dahlan, M. R., & Karfiati, F. (2015). Visual Improvement in Retinal Vein Occlusion Patient Who Had Intravitreal Bevacizumab with and without Laser Photocoagulation. *Ophthalmol Ina*, 41(2);200-204.
- Fletcher, E. C., MBChB, MRCOphth, Chong, N. V., Mphil, DO, . . . MD. (2014). Retina. Dalam P. Riodan-Eva, & J. P. Whitcher, *Vaughan and Asbury Oftalmologi Umum* (Vol. 17, hal. 193-194). Jakarta: EGC.
- Frank, R. N., & Glybina, I. (2011). Macular Edema. Dalam J. C. Besharse, & D. Bok (Eds.), *The Retinal and Its Disorders* (Hal. 426-432). USA:ELSEVIER.
- Hayreh, S. S. (2011). Central Vein Occlusion. In J. C. Besharse, & D. Bok (Eds.), *The Retinal and Its Disorder* (Hal. 75-86). USA: Elsevier Ltd.
- Hykin, P. (2015). Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines. *Clinical Guidelines*, 6-9.
- Ilyas, S. (2010). *Ilmu Penyakit Mata* (ed. 3.). Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Joseph Pikkell, O. C.-N. (2013). Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome. *Journal of Ophthalmology*, 24:1-4.
- Ken Ogino, A. T. (2011). Grid photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for recurrent macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology*, 5:1031-1036.
- Lip, A. Mitra. (2011). Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Expert Rev Ophthalmol*, 6(6), 623-629.
- Mehmet Demir, E. O. (2011). Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clinical Ophthalmology*, 5:745-749.
- Nerad, J. A., Carter, K. D., & Alford, M. (2008). Rapid Diagnoses In Ophthalmology Retina. *Mosby Elsevier*, 36.
- National Institutes of Health. (2011). The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Data disatukan dari Population Studies From the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*.
- Raba Thapa, N. M. (2012). Intravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clinical Ophthalmology*, 6:1057-1062.
- Rehak, J., & Rehak, M. (2008). Mini Review Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Informa Heathcare*, 33:111-131.
- Shaaban A. Mehany, K. M. (2010). Early Avastin management in acute retinal vein occlusion. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 24:87-94.

Sivakami A. Pai, R. S. (2007, April). Clinical, Anatomic, and Electrophysiologic Evaluation Following Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *American Journal Of Ophthalmology*, 143(4), 601-606.

Sophie, R., & Campochiaro, P. A. (2013). Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *US Ophthalmic Review*, 148-153.

Wong, T. Y., & Scott, I. U. (2010). Retinal-Vein Occlusion. *The New England Journal of Medicine*, 2135-2136.