

Visual_Cuity_and_Fundusopic_ Evaluation_of_1,25_MG1.pdf

by

Submission date: 11-Jul-2021 06:44PM (UTC+0700)

Submission ID: 1618136336

File name: Visual_Cuity_and_Fundusopic_Evaluation_of_1,25_MG1.pdf (4.55M)

Word count: 3587

Character count: 17379

VISUAL ACUITY AND FUNDUSCOPIC EVALUATION OF 1,25 MG AND 2,5 MG BEVACIZUMAB INTRAVITREAL INJECTION ON PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Sri Wehyuti, Habibah S. Muhiddin, Budu

Department of Ophthalmology, Faculty of medicine, Hasanuddin University, Makassar

ABSTRACT

Objective : to evaluate visual acuity and funduscopy appearance on proliferative diabetic retinopathy (PDR) post Bevacizumab intravitreal injection.

Methods : single blind randomized control trial study, involved 30 PDR eyes of 20 DM patients, 15 received bevacizumab 1,25 mg, the other 2.5 mg. Followed up at day 1, to week 4. outcomes are VA, funduscopy appearance and complications.

Results : VA improvement at week 4, the 1 st group 0,85733 (p 0,001), and in the 2 nd 0,7333 (p 0,005). There were no significant difference between the two groups (p 0,493). There was significant improvement of funduscopy appearance especially reduced of vitreous bleeding. Complications are hyperemia and subconjunctival hemorrhage.

Conclusions : it seem that bevacizumab intravitreal injection is a safe and effective treatment for PDR.

PENDAHULUAN

DM yang berlangsung lama akan menimbulkan komplikasi berupa retinopati diabetika. Orang yang menderita DM selama 15 tahun 30 % akan mengalami retinopati diabetika, 20 %nya akan terjadi retinopati diabetika proliferasif (PDR).¹ Terdapatnya neovaskularisasi adalah tanda dari PDR. Neovaskularisasi adalah suatu pembentukan pembuluh darah baru, akibat proliferasi sel-sel endothel. Neovaskularisasi terjadi karena proses angiogenesis yang distimulasi oleh faktor angiogenik utamanya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).² Pada tahun 1948 Michaelson memperkenalkan peranan *Growth factor* (GF) pada perkembangan penyakit retinovaskular. Pada tahun 1980 dilakukan cloning VEGF yang akhirnya berkembang antibody yang memungkinkan untuk identifikasi peranan utama VEGF pada perkembangan neovaskularisasi retina.^{3,4} Pada PDR, neovaskularisasi terjadi akibat oklusi mikrovaskuler yang menyebabkan hipoperfusi lokal

(iskemik). Retina yang iskemik akan melepaskan VEGF, yang memicu terbentuknya neovaskularisasi melalui proses angiogenesis. Neovaskularisasi ini pembuluh darahnya immature dan mudah berdarah yang akan menyebabkan perdarahan vitreus dan fibrosis, yang akhirnya terjadi penurunan visus yang berat akibat ablasi retina.⁵

Beberapa obat antiangiogenik yang efektif menghambat proses angiogenesis antara lain : pengaptanib sodium, ranibizumab dan bevacizumab. Pengaptanib merupakan anti VEGF yang pertama kali mendapat persetujuan *Food Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan *Age Related Macular Degeneration* (ARMD). Pengaptanib merupakan anti VEGF aptamer, suatu rantai tunggal asam nukleat yang mengikat VEGF.^{6,2} Ranibizumab adalah suatu fragmen *humanized monoclonal antibody* yang berikatan pada seluruh isoform VEGF. Bevacizumab adalah full length humanized murine monoclonal antibody yang mengikat dan menetralkan semua isoform VEGFA

sehingga menghambat VEGF untuk berikatan dengan reseptornya.^{8,7}

Bevacizumab intravitreal pertama kali digunakan oleh Nguyen tahun 2005 pada penderita ARMD dan miop, yang menunjukkan peningkatan visus. Rosenfeld tahun 2005 menggunakan bevacizumab secara sistemik untuk penderita ARMD neovaskuler, hasilnya membaiknya visus, gambaran *Fundus Fluorescen Angiografi* (FFA) dan *Optical Coherence Tomography* (OCT). Pemberian sistemik ini meningkatkan tekanan darah dan terjadinya tromboemboli. Untuk membatasi efek samping tersebut, Rosenfeld memberikan bevacizumab secara intravitreal. Penggunaan bevacizumab intravitreal dianggap lebih aman daripada intravena, karena menurunkan resiko sistemik, serta dosis yang diperlukan 400 kali lebih kecil dibanding dengan dosis intravena.^{8,9}

Roca, melakukan injeksi bevacizumab dengan dosis 1,25 mg dan 2,5 mg pada penderita *central retinal vein occlusion* (CRVO), yang diikuti dengan peningkatan visus dan penurunan *central macula thickness* (CMT).¹⁰

METODE

Penelitian ini didesain menggunakan uji klinis acak terkontrol, yang dilakukan pada RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan Celebes Eye Center (CEC) Makassar, dari bulan April sampai Juni 2008. Pelaksanaan penelitian ini dilakukan menggunakan metode "single blind". Evaluasi visus dimulai pada hari 1, minggu 1, 2, 3 dan 4 pasca injeksi. Evaluasi gambaran foto fundus dilakukan pada minggu ke 4 pasca injeksi.

Jumlah sampel dengan menggunakan tabel Isaac & Michael

sebanyak 30 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah penderita PDR yang dirawat di RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan CEC Makassar, memungkinkan untuk dilakukan penelitian dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah (1) sikatrik kornea, katarak yang mengganggu visus dan visualisasi retina, (2) pernah mendapat terapi laser fotokagulasi dan injeksi triamcinolon intravitreal, (3) glaukoma, (4) ablasi retina, (5) hipertensi, dan (6) gangguan fungsi ginjal.

Setelah dilakukan pemeriksaan oftalmologi dan didiagnosa PDR, serta mendapat inform consent, pasien secara random dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan. Kelompok I mendapat injeksi bevacizumab dosis 1,25 mg sebanyak 15 orang, dan kelompok II mendapat injeksi dosis 2,5 mg sebanyak 15 orang. Seluruh prosedur operasi dilakukan secara steril di ruang operasi. Pada follow-up diperiksa visus, tekanan intraokuler, serta komplikasi yang terjadi. Evaluasi visus dengan menggunakan nilai log MAR. Analisis statistik untuk perubahan visus sebelum dan pasca injeksi untuk masing-masing dosis menggunakan uji t (*before and after*), sedangkan untuk membandingkan perubahan visus antara kedua dosis menggunakan uji t independent. Analisis gambaran funduskopi digunakan Mann-Whitney Test.

HASIL PENELITIAN

Jumlah sampel sebanyak 30 orang, terdiri dari terdiri dari 16 mata penderita laki-laki dan 14 mata penderita perempuan. Umur penderita yang masuk pada penelitian ini antara 41 sampai 75 tahun, dengan persentasi terbesar antara umur 51 - 60 tahun. Pada penelitian ini injeksi dilakukan pada mata kanan

sebanyak 13 mata, dan pada mata kiri sebanyak 12 mata. Visus awal penderita terbanyak adalah antara 3,00 – 2,00 sebanyak 13 orang (43,3 %). diikuti dengan visus 1,30 – 0,70 sebanyak 11 orang (36,7 %). visus 0,60 – 0,40 sebanyak 5 orang (16,7 %), visus 0,30 – 0,00 sebanyak 1 orang (3,3 %), seperti terlihat pada Tabel 1.

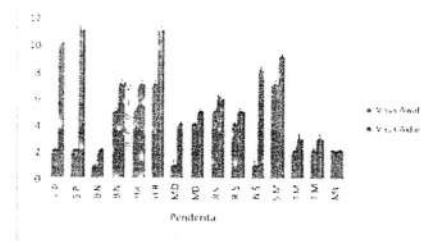
Tabel 1. Karakteristik penderita

Karakteristik Penderita		Dosis 1,25 mg	
Dosis 2,5 mg	P	N	%
Jenis kelamin			
Laki-laki			
5	0,134	16	53,3
Perempuan			
10	0,109	14	46,7
Umur			
41 – 50			
4	0,20	12	40,0
51 – 60			
7	0,70	13	43,4
61 – 70			
3	0,30	4	13,3
71 – 80			
1	-	1	3,3
Mata			
Kanan			
10	0,637	18	60,0
Kiri			
5	0,564	12	40,0
Visus awal			
3,00 – 2,00			
5	0,80	13	43,3
1,30 – 0,70			
0	0,80	11	36,7
0,60 – 0,40			
3	0,70	5	16,7
0,30 – 0,10			
1	-	1	3,3

Kelompok yang mendapat injeksi bevacizumab dosis 1,25 mg, terdapat kemajuan visus pada 14 mata (93,3%). Kemajuan visus paling tinggi yaitu 9 baris (1 mata), 8 baris (1 mata), 7 baris (1 mata), 4 baris (2 mata), 2 baris (3 mata), 1 baris (6 mata), tidak ada

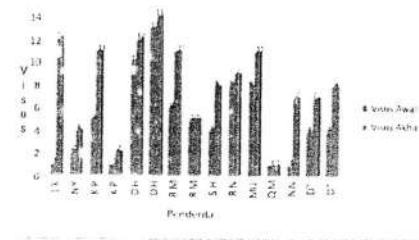
perubahan pada 1 mata (6,7%), seperti yang terlihat pada Grafik 1.

Grafik 1. Perkembangan visus sebelum dan minggu 4 pasca injeksi dosis 1,25 mg



Pada Grafik 2, terlihat kelompok yang mendapat injeksi bevacizumab 2,5 mg, terdapat kemajuan visus pada 13 mata (86,7%). Kemajuan visus paling tinggi yaitu 11 baris (1 mata), 6 baris (2 mata), 5 baris (1 mata), 4 baris (2 mata), 3 baris (2 baris), 2 baris (1 mata), 1 baris (4 mata), tidak ada perubahan pada 2 mata (13,3%).

Grafik 2 : Perkembangan visus sebelum dan minggu 4 pasca injeksi dosis 2,5 mg



Untuk menguji pengaruh masing-masing dosis obat dari visus sebelum dan sesudah injeksi digunakan Uji t (*before and after*). Dari uji ini didapatkan untuk dosis 1,25 mg nilai $P = 0,001$, sedangkan pada dosis 2,5 mg nilai $P = 0,005$ berarti terjadi perubahan visus yang signifikan sebelum dengan sesudah injeksi baik dosis 1,25 mg maupun 2,5 mg, seperti diperlihatkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji antar variable visus sebelum dan minggu ke 4 pasca injeksi

Dosis	Rata-rata Visus			P
	Sebelum injeksi	Pasca injeksi	Perubahan visus	
1,25 mg				1,7867
0,9293				0,85733
0,001				
2,5 mg				1,4787
0,7153				0,7333
0,005				

Keterangan: diuji dengan menggunakan Uji t (*before and after*)

Pada Tabel 3, terlihat untuk menguji apakah ada perbedaan hasil visus antara dosis 1,25 mg dan 2,5 mg, digunakan analisis Uji t independen. Dari analisa visus dengan uji ini untuk hari 1, minggu 1, minggu 2, minggu 3 dan minggu 4, didapatkan masing-masing nilai $P > 0,05$, sehingga bisa dikatakan kedua dosis obat ini mempunyai efek tidak berbeda terhadap keluaran hasil visus.

Tabel 3. Uji antar variable visus sebelum dan minggu ke 4 pasca injeksi antara dosis 1,25 mg dan 2,5 mg

Minggu / Dosis	Rata-rata
Standar Deviasi	P
Hari 1 : 1,25 mg	1,4880
0,72505	
2,5 mg	1,1520
0,92800	
Minggu 1 : 1,25 mg	1,4720
0,74970	
2,5 mg	1,0373
0,84315	
Minggu 2 : 1,25 mg	1,5600
0,63462	
2,5 mg	0,8200
0,77120	
Minggu 3 : 1,25 mg	1,0227
0,56620	
2,5 mg	0,7800
0,79365	
Minggu 4 : 1,25 mg	0,9293
0,63349	
2,5 mg	0,7453
0,80776	

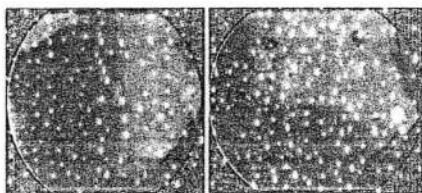
Keterangan: diuji dengan menggunakan Uji t independen

Untuk menguji gambaran funduskopi sebelum dan pasca injeksi masing-masing dosis, digunakan *Mann-Whitney Test*. Dengan uji ini didapatkan nilai $P < 0,05$ baik dosis 1,25 mg maupun dosis 2,5 mg, yang berarti terdapat perbedaan gambaran funduskopi (perdarahan retina, edema makula, neovaskularisasi) yang signifikan antara sebelum dan pasca injeksi baik pada dosis 1,25 mg, maupun dosis 2,5 mg, seperti yang dijelaskan pada Tabel 4.

Tabel 4. Uji antar variable gambaran funduskopi sebelum dan 4 minggu pasca injeksi pada masing-masing kelompok

Dosis funduskopi	Gambaran P
1,25 mg	
Perdarahan 0,007	retina
makula	Edema 0,003
Neovaskularisasi 0,001	
2,5 mg	
Perdarahan 0,016	retina
makula	Edema 0,005
Neovaskularisasi 0,001	

Pada Tabel 5 terlihat, uji gambaran funduskopi sebelum dan pasca injeksi masing-masing dosis, digunakan *Mann Whitney Test*. Dengan uji ini didapatkan nilai $P < 0,05$ baik dosis 1,25 mg maupun dosis 2,5 mg, yang berarti terdapat perbedaan gambaran funduskopi (perdarahan retina, edema makula, neovaskularisasi) yang signifikan antara sebelum dan pasca injeksi baik pada dosis 1,25 mg, maupun dosis 2,5 mg.



Sebelum

Setelah

Gambar 1: gambaran funduskopi sebelum dan 4 minggu pasca injeksi kelompok mendapat injeksi 2,5 mg

DISKUSI

Edema makula terdapat pada 18 sampel, lebih dari setengah jumlah total sampel. Edema makula terjadi karena VEGF menyebabkan meningkatnya permeabilitas kapiler, akibat kerusakan *inner blood retinal barrier*, sehingga terjadinya kebocoran cairan dan material protein ke dalam retina atau makula, yang secara klinis tampak sebagai pembalanan retina dan exudate. Deposit lipid yang khususnya terletak dibawah senter makula, sering dihubungkan dengan kerusakan retina dan kehilangan visus yang permanen. Edema makula paling sering menyebabkan kehilangan visus pada penderita NPDR, tetapi edema makula juga bisa komplikasi dari PDR.¹¹

Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor seperti bevacizumab, bisa menghambat angiogenesis dan menurunkan permeabilitas kapiler, sehingga efektif untuk terapi edema makula. Dengan berkurangnya edema makula akan diikuti meningkat visus. Hal ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Horitoglu memberikan injeksi bevacizumab 1,25 mg pada kasus-kasus *diabetic macular edema* yang tidak menunjukkan respon terhadap terapi laser fotokoagulasi, injeksi triamsinolon intravitreal atau vitrektomi, namun setelah pemberian injeksi bevacizumab intravitreal dengan dosis 1,25 mg memperlihatkan perbaikan visus dan penurunan ketebalan retina.⁶

Pada PDR dapat terjadi komplikasi perdarahan di vitreus, akibat neovaskularisasi yang pecah dan darah masuk ke dalam vitreus. Kemajuan visus pada penderita ini karena berkurangnya perdarahan di vitreus dan edema makula.

Satu penderita (sampel no 30) tidak mengalami perubahan visus, karena PDR yang sudah berlangsung lama sehingga terjadi jaringan fibrosis yang luas. Pada penderita PDR neovaskularisasi terjadi sebagai respon terhadap iskemik yang melepaskan VEGF ke dalam vitreus, sehingga nilai VEGF tinggi ditemukan dalam vitreus.⁷ Sehingga setelah injeksi bevacizumab intravitreal sebagai anti VEGF, bevacizumab dapat bekerja optimal meregresi neovaskularisasi yang menyebabkan perdarahan. Dan dapat menghentikan masuknya darah dalam vitreus, yang selanjutnya diikuti dengan berkurangnya perdarahan di vitreus atau di retina. 30 sampel dengan tanda-tanda neovaskularisasi, setelah injeksi anti VEGF, 28 memperlihatkan pengurangan neovaskularisasi. Bevacizumab bekerja efektif dalam 4 sampai 6 minggu dalam vitreus dan mencapai puncaknya pada minggu ke 4 pasca injeksi.^{1,6}

Jumlah sampel dengan perdarahan vitreus berjumlah 19 sampel, 12 dari 19 sampel ini mempunyai visus awal yang jelek. Pasca injeksi, 17 dari 19 sampel dengan perdarahan vitreus mengalami peningkatan visus, sedangkan 2 sampel perdarahan vitreusnya tetap, sehingga visusnya tetap tidak berubah. Ada beberapa penderita dimana perdarahan vitreusnya belum lama terjadi, tetapi ada sebagian yang sudah lama terjadi, sehingga menimbulkan respon obat yang tidak sama. Yang belum lama terjadi memberikan respon terhadap obat yang baik, berupa berkurangnya perdarahan vitreus dan diikuti dengan meningkatkan visus. Berkurangnya perdarahan vitreus selain respon obat, kemungkinan terjadinya bersamaan dengan absorpsi dari perdarahan tersebut. Untuk perdarahan vitreus yang sudah lama

biasanya sudah terdapat jaringan fibrotik, yang dapat menghalangi kerja obat. Sehingga kemajuan visus tidak didapatkan pada penderita ini, dianjurkan untuk dilakukan vitrektomi. Selama follow-up dari seluruh sampel, ada beberapa yang ditemukan terjadi perdarahan subkonjungtiva, tetapi tidak ditemukan komplikasi seperti perdarahan vitreus, endophthalmitis, meningkatnya tekanan intra okuler, dan ablasi retina.

Kesimpulan injeksi bevacizumab intravitreal dosis 1,25 mg maupun 2,5 mg efektif dan dapat digunakan sebagai terapi penderita PDR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferris F L, Davis M D, Aiello L M. Treatment of diabetic retinopathy. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341 : 667-678.
2. Fong D S, Aiello L P, Ferris F L. Diabetic retinopathy. *Diabetes care* 2004; 27 : 2540-2553.
3. Ferrara N. VEGF : an update on biological and therapeutic aspects. *Curr opin biotechnol* 2000; 11 : 517-624.
4. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat rev cancer* 2002; 2 : 795-803.
5. Head K A. Diabetic retinopathy. Available from <http://www.aao.org/education/library/ppp/upload/diabetic-retinopathy.pdf>. Accessed December 30, 2005.
6. Avery R L. The treatment of proliferative diabetic retinopathy with bevacizumab (Avastin). In *Diabetic retinopathy, part 2* : 109-110.

7. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *The j of retinal and vascular disease*, 2006 ; 26:275-277.
8. Nguyen QD, Shah S, Talipinar S, Do DV, Anden EV. Campochiaro. *Br. j. Ophthalmoi*, 2005 ; 89 : 1368-1370.
9. Rosenfeld Philip J. Intravitreal bevacizumab (Avastin). AMD Cobination therapies and others. *In Retina*, 2006:33-35.
10. Roca Jose A. Avastin promising in eyes with branch and retinal vein occlusions, 2005.
11. Valero S O. Retinopathy, diabetic, proliferative. *Medicine*; May 30, 2006.

Visual_Cuity_and_Funduscopyic_Evaluation_of_1,25_MG1.pdf

ORIGINALITY REPORT

1 %

SIMILARITY INDEX

1 %

INTERNET SOURCES

0 %

PUBLICATIONS

0 %

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

hwbdocuments.env.nm.gov

Internet Source

<1 %

2

archive.org

Internet Source

<1 %

3

www.lens.org

Internet Source

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 5 words

Exclude bibliography On