

# **Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Degenerasi Makula karena Usia**



**PERSATUAN DOKTER SPESIALIS MATA INDONESIA  
KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
2018**

# **PEDOMAN PENANGANAN DEGERASI MAKULA KARENA USIA DI INDONESIA**

## **EDITOR :**

1. dr. Elvioza, SpM (K)
2. Dr. dr. Nadia Artha, SpM (K)
3. dr. Referano Agustiawan, SpM (K)
4. dr. Rumita Kadarisman, SpM (K)

## **KONTRIBUTOR :**

1. dr. Afrisal Hari Kurniawan, SpM (K)
2. dr. Andi Muhammad Ichsan, SpM (K), PhD
3. dr. Ari Andayani, SpM (K)
4. dr. Ari Djatikusumo, SpM (K)
5. Prof. Dr. Arief S Kartasmita, SpM (K), M.Kes, PhD
6. dr. Dian Dameria. SpM (K)
7. Dr. dr. Gitalisa Andayani, SpM (K)
8. Dr. dr. Iwan Sovani, SpM (K)
9. dr. M. Firmansjah, SpM (K)
10. Prof. Dr. Khalilul Rahman, SpM (K)
11. dr. Soefiandi Soedarman, SpM

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Salam sejahtera,

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT atas diterbitkannya buku Pedoman Penanganan Degenerasi Makula karena Usia (*Age-Related Macular Degeneration /AMD*) di Indonesia ini. Kami dari Tim penyusun buku Pedoman Penanganan AMD yang terdiri dari Seminat Vitreoretina Indonesia merasa sangat bersyukur telah dapat menyelesaikan pembuatan buku pedoman ini.

Proses penyusunan buku ini tidak terlepas dari diskusi dan pertemuan ilmiah bersama anggota tim. Oleh karena itu kami juga secara khusus menyampaikan terima kasih kepada para kontributor penyusun buku ini.

Buku ini memuat segala aspek terkait AMD, yang meliputi definisi, gambaran klinis, faktor risiko, diagnosis, dan prinsip penatalaksanaan AMD. Disusun berdasarkan kepustakaan dan jurnal terkini dengan tujuan untuk dijadikan sebagai pedoman bagi dokter mata di Indonesia dalam mendiagnosis dan menatalaksana pasien-pasien dengan kelainan Degenerasi Makula karena Usia (*Age-Related Macular Degeneration /AMD*). Buku ini juga diharapkan dapat menjadi payung ilmiah bagi para dokter mata di Indonesia dalam melaksanakan praktiknya sehari-hari.

Kami mohon maaf apabila terdapat kekurangan dalam pembuatan buku pedoman ini. Segala kritik dan saran akan kami jadikan referensi untuk perbaikan buku pedoman ini di masa yang akan datang.

Akhir kata, semoga buku pedoman ini dapat menjadi salah satu bahan referensi yang bermanfaat bagi para sejawat dokter mata, para peserta didik, pengajar, maupun masyarakat luas.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

**Tim Editor Pedoman Penanganan AMD**

# DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>III</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>IV</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>VI</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>VII</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>2</b>
<b>BAB II KLASIFIKASI DAN FAKTOR RISIKO.....</b>	<b>3</b>
2.1    DEFINISI.....	3
2.2    FAKTOR RISIKO <sup>(1,2)</sup> .....	3
2.2.1    Faktor Risiko Okular.....	3
2.2.2    Faktor Risiko Gaya Hidup <sup>(1)</sup> .....	4
2.2.3    Faktor Risiko Medis.....	5
2.2.4    Faktor Risiko Genetik.....	5
2.2.5    Faktor Risiko Lain.....	6
2.3    KLASIFIKASI.....	7
2.3.1    Klasifikasi menurut AREDS ( <i>The Age-Related Eye Disease Study</i> ): <sup>(1, 15)</sup> .....	7
<b>BAB III DIAGNOSIS .....</b>	<b>9</b>
3.1    DIAGNOSIS .....	9
3.1.1    Pemeriksaan.....	9
3.1.2    Klinis <sup>1</sup> .....	9
3.2    DIAGNOSIS BANDING .....	10
3.2.1    Lesi makula eksudatif.....	10
3.2.2    Lesi makula non-eksudatif <sup>(1)</sup> .....	13
3.3    PENCITRAAN RETINA .....	13
3.4    PERJALANAN ALAMIAH KEHILANGAN PENGLIHATAN.....	17
3.4.1    Perjalanan alamiah tajam penglihatan tanpa terapi <sup>(1)</sup> .....	17
3.4.2    Morfologi lesi dan hilangnya penglihatan <sup>(1)</sup> .....	19
3.4.3    Sensitivitas kontras <sup>(1)</sup> .....	20
3.4.4    Penglihatan dekat dan kecepatan membaca <sup>(1)</sup> .....	20
3.4.5    Kualitas hidup <sup>(1)</sup> .....	21
<b>BAB IV PENATALAKSANAAN .....</b>	<b>22</b>
4.1    TERAPI AMD NEOVASKULAR AKUT.....	22
4.1.1    Terapi anti-VEGF <sup>(1)</sup> .....	22
4.1.2    Terapi kombinasi <sup>(1)</sup> .....	28
4.1.3 <i>Photodynamic therapy</i> (PDT) dengan verteporfin <sup>(1)</sup> .....	29
4.1.4    Bedah <sup>(1)</sup> .....	31

4.1.5	Diet dan Nutrisi <sup>(1, 22)</sup> .....	32
4.1.6	Terapi-terapi baru <sup>(1)</sup> .....	33
4.2	PEMBERIAN TERAPI.....	33
4.2.1.	Memulai terapi <sup>(1)</sup> .....	34
4.2.2	Pemilihan terapi <sup>(1)</sup> .....	34
4.2.3	Pemberian obat secara intravitreal <sup>(1)</sup> .....	36
4.2.4	Nilai ukur hasil <sup>(1)</sup> .....	38
4.2.5	Interval <i>follow-up</i> <sup>(1)</sup> .....	38
4.2.6	Keputusan untuk pemberian terapi ulang.....	39
4.2.7	Penghentian/penundaan terapi <sup>(1)</sup> .....	39
4.2.8	Menghentikan pasien dari <i>follow-up</i> ke klinik/ RS mata <sup>(1)</sup> .....	41
4.2.9	Rekomendasi untuk terapi AMD neovaskular (algoritme terapi) <sup>(1)</sup> .....	41
4.3	MANAJEMEN AMD NON-NEOVASKULAR .....	42
4.3.1	Pemantauan perburukan <sup>(1)</sup> .....	42
4.3.2	Strategi untuk pencegahan <i>late</i> AMD (AMD lanjut) <sup>(1)</sup> .....	42
4.4	MANAJEMEN KEBUTAAN/HILANGNYA PENGLIHATAN KRONIK/JANGKA PANJANG....	43
4.4.1	Sesi konsultasi di klinik <sup>(1)</sup> .....	43
4.4.2	Yang perlu diketahui oleh pasien <sup>(1)</sup> .....	44
4.4.3	Rujukan ke pusat rehabilitasi <i>low vision</i> <sup>(1)</sup> .....	44
<b>BAB V KESIMPULAN DAN REKOMENDASI.....</b>		<b>46</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>47</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Proporsi mata yang kehilangan sedikitnya 6 baris visus jarak jauh dari baseline pada setiap <i>follow-up</i> kelompok observasional dalam penelitian MPS. <sup>(1)</sup> .....	18
--	----

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Makulopati diabetik. a. Foto fundus, b. FFA <i>early phase</i> , c. FFA <i>late phase</i> .....	11
<b>Gambar 2.</b> CNV pada miopia tinggi. a. Foto fundus, b. FFA <i>early phase</i> , c. FFA <i>late phase</i> . .....	11
<b>Gambar 3.</b> CNV pada ocular histoplasmosis.....	12
<b>Gambar 4.</b> <i>Central serous retinopathy</i> . a. Foto fundus, b. FFA <i>early phase</i> , c. FFA <i>late phase</i> . .....	12
<b>Gambar 5.</b> Macular telangectasia. a. Foto fundus, b. FFA <i>early phase</i> , c. FFA <i>late phase</i> ...	12
<b>Gambar 6.</b> <i>Adult vitelliform macular dystrophy</i> . A. Foto fundus, B. FFA.....	13
<b>Gambar 7.</b> <i>Classic CNV</i> . FFA <i>early</i> dan <i>late phase</i> . .....	14
<b>Gambar 8.</b> <i>Occult CNV tipe 1 (Fibrovascular PED)</i> . FFA <i>early</i> dan <i>late phase</i> . .....	14
<b>Gambar 9.</b> <i>Occult CNV tipe 2</i> . FFA <i>early</i> dan <i>late phase</i> . .....	15
<b>Gambar 10.</b> ICGA lesi CNV pada <i>wet AMD</i> .....	15
<b>Gambar 11.</b> <i>Hemorrhagic PED</i> pada AMD. A. Foto fundus, B. OCT .....	16
<b>Gambar 12.</b> CNV dan fibrosis pada AMD. A. Foto fundus, B. Fundus <i>autofluorescence</i> ....	17

## **RINGKASAN EKSEKUTIF**

Degenerasi Makula karena Usia (*Age-related Macular Degeneration/AMD*) adalah suatu perubahan yang terjadi pada sentral retina (makula) tanpa penyebab lain pada populasi usia di atas 50 tahun.

Dalam PNPk ini, akan dibahas khusus tentang Degenerasi Makula karena Usia, yang menyebabkan gangguan penglihatan sentral yang bersifat progresif dan merupakan penyebab utama kehilangan penglihatan permanen di seluruh dunia.

Diperkirakan sekitar 8 juta penduduk dunia akan mengalami kehilangan penglihatan akibat komplikasi retina termasuk AMD pada tahun 2020, (Bressler, 2002). Di Indonesia, jumlah penderita AMD akan semakin meningkat dari tahun ke tahun.

Degenerasi makula karena usia dapat ditegakkan secara klinis, namun penanganan harus dilakukan oleh spesialis mata konsultan retina dan di fasilitas pelayanan kesehatan yang dilengkapi dengan peralatan bedah retina sesuai standar.

Banyak faktor yang perlu diperhatikan yaitu faktor risiko okular, faktor risiko gaya hidup, faktor risiko medis, faktor risiko genetik, dan faktor risiko lainnya. Penyusunan PNPk ini bertujuan agar tata laksana degenerasi makula dapat dilaksanakan secara komprehensif di fasilitas pelayanan kesehatan sesuai dengan tingkatannya.



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

Degenerasi Makula karena Usia (*Age-related macular degeneration/AMD*) merupakan penyebab kebutaan dan cacat visual yang penting pada populasi usia lanjut di negara-negara Asia dan di seluruh dunia. Data dari WHO menunjukkan bahwa sekitar 45 juta penduduk dunia mengalami kebutaan dan 135 juta penduduk dunia mengalami gangguan penglihatan. Sembilan puluh persen dari jumlah penderita tersebut tinggal di negara berkembang. Degenerasi Makula karena Usia merupakan penyebab kebutaan ketiga terbesar setelah katarak dan glaukoma yang melibatkan 8,7% penduduk dunia (WHO *Fact sheet* no.282). Meskipun AMD lebih sering ditemukan pada populasi usia lanjut di negara maju, kini AMD juga menjadi pusat perhatian di negara berkembang karena adanya perubahan demografi dalam hal gaya hidup dan faktor penuaan.

Degenerasi Makula karena Usia (*Age-related macular degeneration/AMD*) menyebabkan gangguan penglihatan sentral yang bersifat progresif dan merupakan penyebab utama kehilangan penglihatan permanen di seluruh dunia. Prevalensi secara keseluruhan AMD stadium lanjut bervariasi dari 1,4 sampai 1,7% pada penelitian epidemiologi kohort (Klein et al, 1992; Mitchell et al, 1995). Diperkirakan bahwa pada tahun 2020, sekitar 8 juta penduduk dunia akan mengalami kehilangan penglihatan akibat komplikasi retina termasuk AMD (Bressler, 2002). Di Indonesia, diperkirakan jumlah penderita AMD akan semakin meningkat, walaupun angka pastinya belum didapatkan. Hal ini dapat terjadi seiring dengan angka harapan hidup yang semakin meningkat pula. Karena menyebabkan kebutaan yang permanen, kebutaan akibat AMD merupakan salah satu tantangan global yang harus ditanggulangi dengan baik, sehingga angka kebutaan akibat AMD dapat diturunkan.

## BAB II

### KLASIFIKASI DAN FAKTOR RISIKO

#### 2.1 Definisi

Degenerasi Makula karena Usia (*Age-related Macular Degeneration/AMD*) adalah suatu keadaan untuk setiap perubahan karena usia yang terjadi di sentral retina (makula) tanpa penyebab lain pada populasi usia di atas 50 tahun.<sup>(1)</sup>

#### 2.2 Faktor Risiko<sup>(1,2)</sup>

##### 2.2.1 Faktor risiko okular

- A. **Lesi prekursor**, sebagai lesi yang dapat dilihat dalam hubungannya dengan progresivitas ke arah *advanced* AMD (baik neovaskular maupun AG):<sup>(1)</sup>
1. Drusen yang besar
  2. *Soft* drusen dengan batas tidak tegas
  3. Area drusen yang luas
  4. Hiperpigmentasi
- B. **Status refraksi**, hiperopia dikatakan sebagai faktor risiko untuk terjadinya AMD tapi penelitian lain mengatakan hiperopia bukan sebagai faktor risiko (hiperopia masih inkonsisten sebagai faktor risiko untuk AMD)<sup>(1,3)</sup>
- C. **Warna iris**, bukti yang mengatakan warna iris sebagai faktor risiko masih inkonsisten<sup>(1-3)</sup>
- D. **Pigmen makula**, makula mempunyai pigmen yang komposisinya terdiri dari lutein dan zeaxanthin, yang berasal dari diet sehari-hari antara lain, sayuran hijau dan beberapa produk hewani. Pigmen ini dapat melindungi makula dari kerusakan akibat radikal bebas<sup>1</sup>. Penelitian AREDS 2 merupakan penelitian klinis yang meneliti 4000 subyek penelitian selama 5 tahun dengan tambahan suplementasi lutein dan zeaxanthin. <sup>(4)</sup>

## 2.2.2 Faktor risiko gaya hidup<sup>(1)</sup>

A. **Merokok**, merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya AMD. Perokok aktif mempunyai dua sampai tiga kali lipat risiko terjadinya AMD dan juga dihubungkan dengan jumlah rokok yang dihisap dalam setahun.<sup>(1,5-7)</sup>

B. **Alkohol**, *systematic review* dan metaanalisis menunjukkan bahwa konsumsi alkohol yang berat dihubungkan dengan meningkatnya risiko *early* AMD, sementara hubungannya dengan *late* AMD tidak dapat disimpulkan.<sup>(1,3)</sup>

### C. Diet dan nutrisi

#### 1. Nutrisi antioksidan

Dari penelitian AREDS didapatkan penurunan progresivitas ke arah *advanced* AMD pada pasien dengan tanda-tanda AMD (*extensive intermediate size drusen*, satu atau lebih drusen besar, AG nonsentral pada satu atau dua mata, atau *advanced* AMD atau kebutaan akibat AMD pada satu mata) yang diberikan suplemen antioksidan.<sup>(8,9)</sup>

Meskipun secara umum aman, suplemen antioksidan dapat memberikan efek samping. Dua penelitian melaporkan bahwa perokok yang diberikan beta karoten akan meningkatkan risiko kanker paru<sup>(9)</sup> dan penelitian *Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)* menemukan bahwa pemberian vitamin E berhubungan dengan peningkatan risiko gagal jantung pada pasien dengan diabetes dan penyakit vaskular.<sup>(10)</sup>

#### 2. *Polyunsaturated fatty acid*

Terdapat 2 kelompok *polyunsaturated fatty acid*: *omega-3 fatty acid* dan *omega-6 fatty acid*. Omega-3 mempunyai efek yang menguntungkan pada inflamasi, di mana juga mempunyai implikasi pada patogenesis AMD. Diet tinggi omega-3 terkait dengan penurunan 38% risiko *late* AMD.<sup>(1)</sup> Konsumsi ikan paling sedikit 2 kali seminggu terkait dengan penurunan risiko *early* dan *late* AMD.<sup>(1,9,11)</sup> Walaupun ini semua menjanjikan, tetapi bukti yang ada masih belum dapat disimpulkan dan penelitian yang ada masih belum berupa *published randomized controlled trial*. Penelitian AREDS 2 juga meneliti suplementasi omega-3 *long-chain polyunsaturated fatty-acids* (LCPUFAs) (DHA dan EPA) terhadap perkembangan *late* AMD.<sup>(1,4)</sup>

## **D. Obesitas**

Secara umum banyak laporan yang mengindikasikan peningkatan risiko AMD dengan meningkatnya BMI dan obesitas abdominal.<sup>(5, 12)</sup> Dari penelitian AREDS, peningkatan BMI dihubungkan dengan AMD neovaskular pada data dasar, tetapi hubungannya tidak terlihat pada *follow-up*, kecuali AG.<sup>(1)</sup> Dari semua penelitian saat ini, hubungan yang konsisten antara obesitas dan AMD tidak dapat diidentifikasi.<sup>(2)</sup>

### **2.2.3 Faktor risiko medis**

A. **Hipertensi**<sup>(1,5)</sup>, dapat meningkatkan risiko AMD oleh karena efeknya pada sirkulasi koroid. Tidak terdapat bukti bahwa obat antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah dapat mencegah perkembangan atau progresivitas AMD.<sup>(1)</sup>

B. **Penyakit jantung koroner**<sup>(1,9)</sup>

Pasien dengan AMD meningkat risikonya untuk mendapatkan penyakit jantung koroner, stroke dan kematian akibat penyakit kardiovaskular, akan tetapi temuan ini masih inkonsisten karena beberapa penelitian tidak menemukan hubungan antara riwayat penyakit kardiovaskular dengan AMD. Suatu penelitian metaanalisis menyimpulkan bahwa *lipid-lowering agent* (statin) tidak menunjukkan penurunan risiko berkembangnya AMD.

C. **Diabetes**<sup>(1,2)</sup>

Tidak ditemukan adanya hubungan antara diabetes dan AMD. Banyak penelitian yang mencari hubungan keduanya, tetapi sedikit sekali yang menemukan adanya hubungan antara diabetes dan AMD.<sup>(1)</sup>

### **2.2.4 Faktor risiko genetik**

Degenerasi makula karena usia (*age-related macular degeneration*) merupakan hasil dari kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Banyak faktor-faktor ini yang telah diidentifikasi, tetapi beberapa tetap tidak diketahui. Para peneliti menganggap bahwa perubahan pada beberapa gen adalah faktor risiko yang mungkin untuk degenerasi makula karena usia ini. Beberapa gen yang telah dipelajari ini terlibat dalam bagian dari respon kekebalan tubuh yang dikenal dengan sistem pelengkap/komplemen (*The Complement System*). Sistem ini adalah

sekelompok protein yang bekerja bersama untuk menghancurkan zat asing (seperti bakteri dan virus), memicu peradangan, dan menghilangkan kotoran dari sel dan jaringan. Perubahan genetik di dalam dan di sekitar beberapa gen sistem komplemen, termasuk gen CFH, berkontribusi pada risiko seseorang mengembangkan degenerasi makula terkait usia. Tidak jelas bagaimana perubahan genetik ini terkait dengan kerusakan retina dan karakteristik kehilangan penglihatan dari kondisi ini.<sup>(13)</sup>

Perubahan pada lengan panjang (q) kromosom 10 di daerah yang dikenal sebagai 10q26 juga terkait dengan peningkatan risiko degenerasi makula terkait usia. Wilayah 10q26 berisi dua gen yaitu ARMS2 dan HTRA1. Perubahan pada kedua gen ini telah dipelajari sebagai faktor risiko yang mungkin untuk penyakit ini. Namun, karena kedua gen tersebut sangat berdekatan, sulit untuk membedakan gen mana yang terkait dengan risiko degenerasi makula terkait usia, atau apakah peningkatan risiko terjadi akibat variasi pada kedua gen.<sup>(13)</sup>

Gen-gen lain yang berkaitan dengan degenerasi makula terkait usia termasuk gen yang terlibat dalam pengangkutan dan pengolahan *high-density lipoprotein* (HDL, juga dikenal sebagai kolesterol "baik") dan gen yang telah dikaitkan dengan bentuk lain dari penyakit makular.<sup>(13)</sup>

### **2.2.5 Faktor risiko lain**

#### **A. Operasi katarak**

Hubungan antara terjadinya AMD dan operasi katarak masih bersifat kontroversi<sup>(1)</sup>. *The Beaver Dam and Blue Mountains Eye Study* menunjukkan bahwa operasi katarak merupakan faktor risiko yang konsisten untuk terjadinya AMD neovaskular.<sup>(3,5)</sup> Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pasien dengan AMD derajat ringan dan sedang pada penderita katarak sedang dan berat akan memberikan hasil yang baik bila dilakukan operasi katarak.<sup>(1)</sup> Oleh karena hubungan yang pasti antara operasi katarak dan AMD masih belum jelas, diperlukan penelitian kohort observasional jangka panjang lainnya.

#### **B. Paparan sinar matahari<sup>(1,7)</sup>**

Terdapat bukti penelitian bahwa tingginya kadar pigmen makula (lutein dan zeaxanthin) akan mengabsorpsi sinar biru yang akan memberikan efek proteksi terhadap berkembangnya AMD, akan tetapi menerjemahkan informasi ini ke penelitian klinis sangat sulit dilakukan. Penelitian *cross-sectional* dan penelitian *population-based*

memperlihatkan hasil yang inkonsisten dalam hubungan antara paparan sinar matahari dan timbulnya AMD.

### C. Jenis kelamin

Ditemukan prevalensi AMD yang tinggi pada wanita.<sup>(7,14)</sup> Hubungan antara penyakit vaskular dan AMD menimbulkan hipotesis bahwa paparan terhadap estrogen dapat menurunkan risiko AMD pada wanita.<sup>(1)</sup> Suatu penelitian RCT menunjukkan bukti bahwa tidak terdapat hubungan antara pemberian suplemen estrogen dan berkembangnya AMD.<sup>(1)</sup>

### D. Ras

Terdapat variasi yang signifikan antara prevalensi AMD pada grup etnik/ ras yang berbeda. Pada ras kulit putih, terdapat prevalensi drusen besar, abnormalitas pigmen, neovaskular AMD dan AG yang lebih besar dibandingkan ras kulit hitam.<sup>(1,7)</sup> Beberapa penelitian menunjukkan prevalensi yang rendah pada populasi hispanik, akan tetapi prevalensinya serupa untuk *early* AMD.<sup>(1)</sup>

## 2.3 Klasifikasi

**A. *Early* AMD (*dry* AMD),** apabila ditemukan gambaran sebagai berikut<sup>(1)</sup>:

1. *Soft* drusen  $\geq 63 \mu\text{m}$  (drusen adalah lesi yang menyebar, terdiri dari deposit lipid dan protein di bawah retina).
2. Daerah dengan hiperpigmentasi atau hipopigmentasi (di retina bagian luar atau koroid) yang berhubungan dengan drusen.
3. Daerah depigmentasi atau hipopigmentasi pada RPE.

**B. *Late* AMD:**<sup>(1)</sup>

1. Atrofi geografik (AG) (*late dry*)
2. *Neovascular* AMD, *disciform* AMD, atau *exudative* AMD (*wet* AMD)

### 2.3.1 Klasifikasi menurut AREDS (*The Age-Related Eye Disease Study*):<sup>(1,15)</sup>

1. *No* AMD (AREDS kategori 1): tidak ada atau sedikit drusen kecil (diameter  $< 63$  mikron).

2. *Early* AMD (AREDS kategori 2): drusen kecil multipel, sejumlah kecil drusen sedang (diameter 63 – 124 mikron) atau ditemukan adanya abnormalitas RPE.
3. *Intermediate* AMD (AREDS kategori 3): ditemukan adanya *intermediate* drusen yang ekstensif, dan paling kurang ditemukan satu drusen ukuran besar (diameter  $\geq$  125 mikron) atau atrofi geografik yang tidak melibatkan makula.
4. *Advanced* AMD (AREDS kategori 4): ditemukan adanya atrofi geografik yang melibatkan fovea dan/atau ditemukannya gambaran neovaskular AMD.

Drusen sering ditemukan pada usia tua dan tidak selalu berhubungan dengan AMD atau hilangnya penglihatan.<sup>(1)</sup>

Tiga faktor yang dapat dipakai untuk menentukan progresivitas AMD adalah:<sup>(1)</sup>

1. Ditemukan adanya drusen yang besar (diameter  $>$  125 mikron, sesuai dengan lebar kaliber vena yang keluar dari papil nervus optikus)
2. Ditemukan adanya abnormalitas RPE
3. Adanya *late* AMD pada mata sebelahnya

## **BAB III**

### **DIAGNOSIS**

#### **3.1 Diagnosis**

##### **3.1.1 Pemeriksaan**

- A. Visus
- B. Amsler *grid*
- C. Sensitivitas kontras
- D. Kecepatan membaca (*reading speed*)

##### **3.1.2 Klinis<sup>1</sup>**

###### **A. Atrofi geografik (AG)**

Atrofi geografik kadang kala ditemukan secara kebetulan pada saat pemeriksaan oftalmologi rutin. Pada saat AG bersifat bilateral dan melibatkan makula sentral, biasanya pasien akan datang dengan keluhan gangguan penglihatan. Biasanya pasien mengeluh sulit membaca dengan huruf yang kecil, selanjutnya huruf yang besar juga tidak tampak. Konfirmasi adanya AG secara klinis adalah dengan pemeriksaan menggunakan “*high definition fundus lens for stereobiomicroscopy*”. Pada pemeriksaan ini akan terlihat satu daerah atau beberapa daerah yang pucat dengan batas tegas dan tepi yang agak menebal. Pada AG lebih besar dari 500 mikron, akan tampak pembuluh darah koroid yang nampak lebih jelas pada bagian yang pucat. Selalu akan tampak daerah drusen dan hiperpigmentasi fokal di retina yang berdekatan dengan AG.

###### **B. AMD eksudatif**

Biasanya didahului adanya keluhan distorsi dan hilangnya penglihatan sentral. Sebagian besar pasien mengeluhkan melihat garis lurus menjadi bengkok-bengkok atau bergelombang. Kadang kala pasien tidak mengeluhkan adanya gangguan penglihatan apabila baru satu mata yang terlibat. Ketika AMD eksudatif melibatkan mata satunya lagi, pasien mendadak tidak dapat membaca, mengemudi kendaraan, dan tidak dapat melihat detail, seperti ekspresi wajah.



Menemukan AMD eksudatif pada satu mata akan membantu dalam menegakkan diagnosis *early* AMD pada mata sebelahnya, walaupun belum ditemukan adanya lesi *early* AMD. Hal ini terjadi mengingat 30% AMD bersifat bilateral.

## **3.2 Diagnosis Banding**

### **3.2.1 Lesi makula eksudatif**

#### **1. *Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)***

Suatu bentuk atipikal dari AMD neovaskular dengan gambaran lesi eksudatif yang disertai PED hemoragik yang biasanya dapat dilihat di sekitar papil nervus optikus, tetapi dapat juga terjadi di makula dan bahkan di luar makula.<sup>(14)</sup> FFA atau ICG *angiography* memperlihatkan gambaran dilatasi pembuluh darah koroid dan terdapat kebocoran pada fase akhir angiogram. IPC merupakan bagian dari spektrum AMD dan berhubungan kuat dengan hipertensi dan penyakit jantung iskemik.<sup>(14)</sup>

#### **2. *Retinal angiomatous proliferation (RAP)*<sup>(16)</sup>**

Dianggap sebagai bagian dari DM dengan penyakit, patologi dan respon terhadap pengobatan yang berbeda dibandingkan dengan DM neovaskular yang khas. Pada DM, CNV berasal dari bawah RPE dalam sirkulasi koroid, dan berlanjut ke retina. Pada DM berkelanjutan, terdapat komunikasi antara sirkulasi koroid dan sirkulasi retina, dan lesi RAP diduga berasal dari sirkulasi retina (berlawanan dengan sirkulasi koroid) dan akhirnya membentuk anastomosis retina koroidal pada tahap akhir. Lesi RAP dapat mewakili hingga 15% dari pasien yang baru di diagnosis DM basah. Karakteristik epidemiologi dari pasien dengan RAP meliputi termasuk usia yang lebih tua (81-82 tahun), kaukasia, wanita, dan kecenderungan bilateral. Lesi RAP cenderung lebih agresif dengan perjalanan klinis yang lebih buruk daripada DM neovaskular yang khas dan mungkin kurang responsif terhadap terapi anti-VEGF.

#### **3. *Makulopati diabetik*<sup>(1)</sup>**

Makulopati diabetik merupakan lesi eksudatif makula tersering pada orang tua. Pada pasien dengan diabetes, sering ditemukan mikroaneurisma, perdarahan, dan eksudat, dengan latar belakang edema makula. Jika terdapat tanda-tanda vaskular yang lebih luas di luar arkade makula dengan *venous engorgement* atau *beading*, perlu diwaspadai adanya makulopati

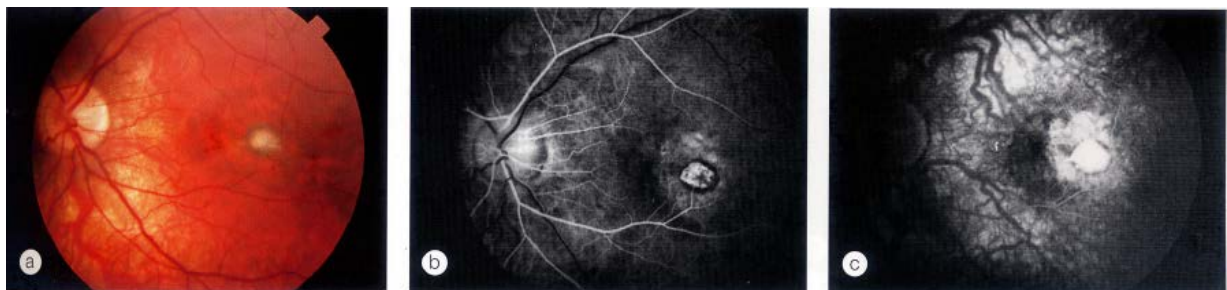
diabetik. Fungsi visual lebih tidak menurun pada mata dengan makulopati diabetik dibandingkan mata dengan CNV yang melibatkan fovea. Terkadang AMD eksudatif dan makulopati diabetik dapat terjadi bersamaan karena keduanya merupakan kondisi yang umum terjadi (Gambar 1).



**Gambar 1.** Makulopati diabetik. a. Foto fundus, b. FFA *early phase*, c. FFA *late phase*<sup>(17)</sup>

#### 4. Miopia tinggi<sup>(1)</sup>

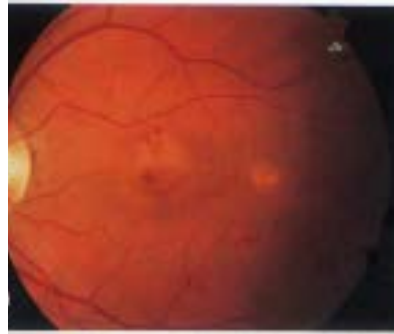
Miopia tinggi dapat dihubungkan dengan adanya neovaskular koroid. Neovaskular ini terjadi karena penipisan atau terdapatnya celah dari membran Bruch yang memungkinkan pembuluh darah koroid masuk ke ruang subretina (Gambar 2).



**Gambar 2.** CNV pada miopia tinggi. a. Foto fundus, b. FFA *early phase*, c. FFA *late phase*.<sup>(17)</sup>

#### 5. Inflammatory choroidal neovascularization (CNV)<sup>(1)</sup>

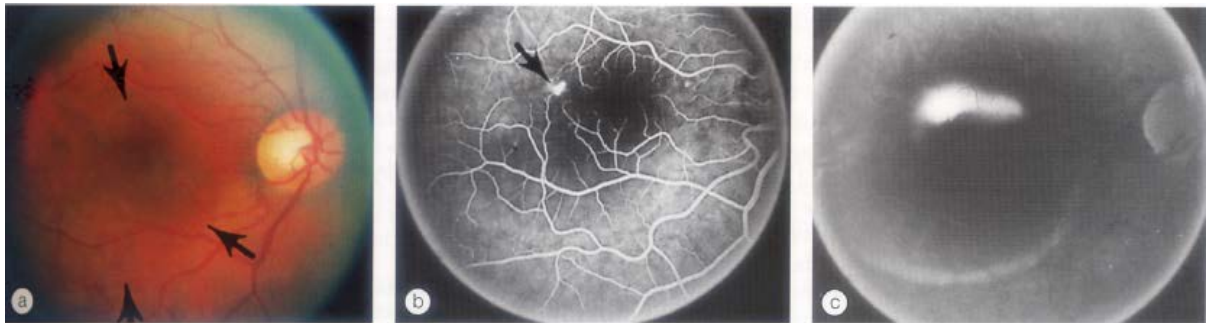
*Choroidal inflammatory white dot syndrome* (histoplasmosis okular, *punctate inner choroidopathy*, *multifocal inner choroidopathy*) dapat dihubungkan dengan inflamasi membran neovaskular (Gambar 3).



**Gambar 3.** CNV pada histoplasmosis okular<sup>(17)</sup>

#### 6. *Central serous retinopathy (CSR)*<sup>(1)</sup>

CSR kronik sering kali mirip dengan AMD, dan riwayat penyakit, gejala, dan kombinasi pencitraan retina akan dapat membedakannya (Gambar 4).



**Gambar 4.** *Central serous retinopathy*. a. Foto fundus, b. FFA *early phase*, c. FFA *late phase*.<sup>(17)</sup>

#### 7. *Macular telangiectasia (MACTEL)*

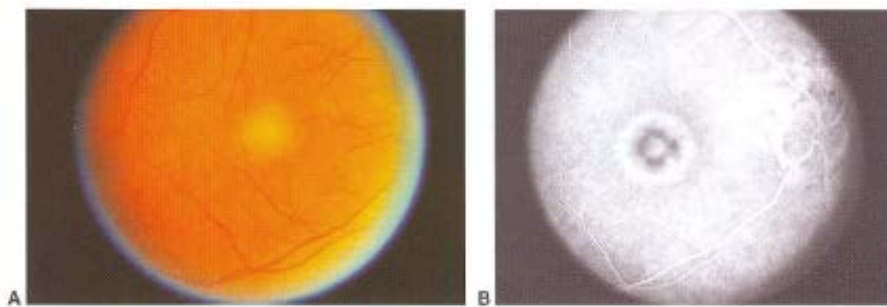
Terdapat pembuluh darah retina yang abnormal yang menunjukkan perubahan telangiectasi yang ditemukan di sekitar makula. Pemeriksaan FFA menunjukkan adanya kebocoran *fluorescein* yang tidak disertai penebalan retina<sup>(1)</sup> (Gambar 5).



**Gambar 5.** *Macular telangiectasia*. a. Foto fundus, b. FFA *early phase*, c. FFA *late phase*.<sup>(17)</sup>

### 3.2.2 Lesi makula non-eksudatif <sup>(1)</sup>

1. **Pattern dystrophy (PD)**, yang sering ditemukan adalah *adult vitelliform macular dystrophy (AVMD)*. PD adalah suatu kondisi yang didasari genetik, walaupun riwayat keluarga sering tidak ditemukan. Pada PD selalu didapatkan tajam penglihatan yang lebih baik daripada AMD, tanpa disertai komplikasi neovaskularisasi koroid atau gambaran atrofi. Pemeriksaan dengan OCT dan *autofluorescence imaging* akan sangat membantu membedakannya dengan AMD (Gambar 6).



**Gambar 6.** *Adult vitelliform macular dystrophy*. A. Foto fundus, B. FFA<sup>(17)</sup>

### 3.3 Pencitraan Retina

Pencitraan retina merupakan bagian yang terintegrasi dalam penatalaksanaan pasien yang dibutuhkan untuk membuat diagnosis dan memantau respon terhadap terapi.<sup>(1)</sup> Pencitraan retina yang sering digunakan dalam penatalaksanaan AMD antara lain: **FFA, ICGA, OCT, fundus autofluorescence (FAF)**.

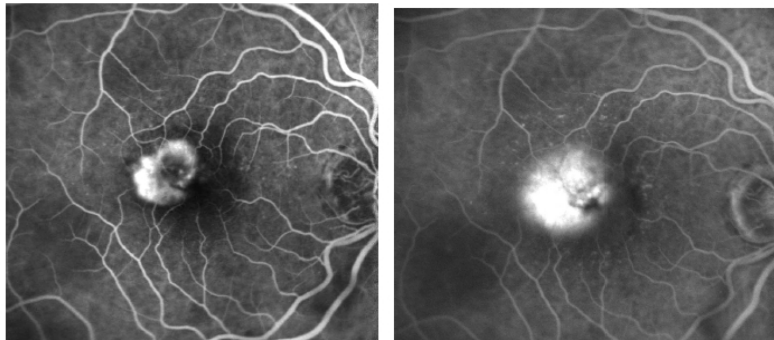
1. **Fundus photography**, untuk pencatatan patologi makula direkomendasikan pembuatan foto 35 derajat dengan makula sebagai pusatnya.<sup>(1)</sup>
2. **Fundus fluorescein angiography (FFA)**, sebagai *gold standard* untuk menegakkan diagnosis CNV pada AMD. FFA harus selalu disertai dengan foto fundus.<sup>(1)</sup>

#### 3. Karakter angiografi neovaskular AMD<sup>(1)</sup>

Lesi neovaskular dapat dibedakan berdasarkan lokasinya dari *foveal avascular zone (FAZ)*: ekstrafovea (>200 mikron dari FAZ), jukstafovea (<200 mikron dari FAZ) dan subfovea apabila lesi didapatkan tepat di bawah FAZ. Apabila didapatkan lesi yang jauh dari makula, disebut juga *juxtapapillary*. Lesi eksudatif adalah lesi yang diakibatkan oleh

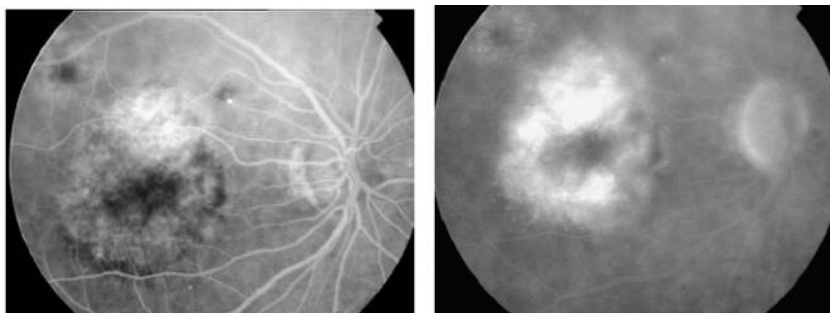
kompleks neovaskular yang memberikan gambaran perdarahan, eksudat yang tebal, dan *pigment epithelial detachment* (PED). Berdasarkan gambaran FFA, dapat dibedakan dua bentuk CNV, yaitu *classic* CNV dan *occult* CNV.

- A. *Classic* CNV: Dengan gambaran FFA *hyperfluorescence* pada fase awal biasanya sebelum 30 detik setelah penyuntikan. Pada *classic* CNV juga didapatkan *hyperfluorescence* yang semakin meningkat intensitasnya sebagai gambaran *pooling fluorescein* di ruang subretina dengan batas yang tegas (Gambar 7).



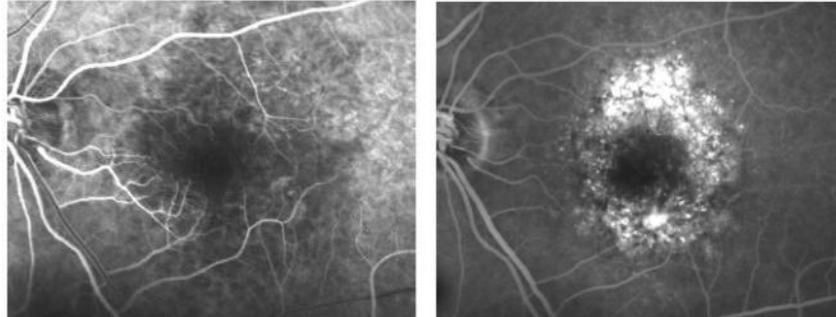
**Gambar 7.** *Classic* CNV. FFA *early* dan *late phase*.<sup>(17)</sup>

- B. *Occult* CNV: Dengan gambaran kebocoran *fluorescein* tanpa bukti yang jelas adanya neovaskular pada gambaran angiografi fase awal. Terdapat dua jenis gambaran *occult* CNV, gambaran yang pertama adalah *hyperfluorescence* berbintik-bintik pada fase awal di tingkat RPE, tampak lapisan RPE yang terangkat dan pada fase selanjutnya didapatkan peningkatan intensitas *fluorescein* dan *pooling* di ruang subRPE. Pola kebocoran ini disebut *fibrovascular pigment epithelial detachment* (PED) (Gambar 8).



**Gambar 8.** *Occult* CNV tipe 1 (*Fibrovascular PED*). FFA *early* dan *late phase*.<sup>(17)</sup>

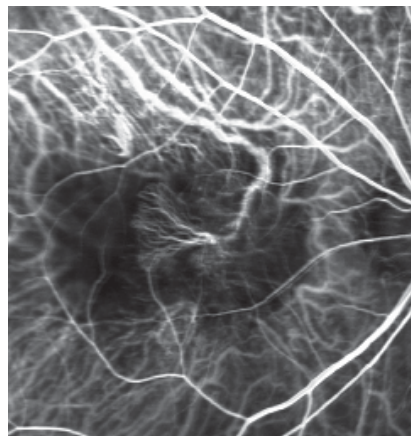
Gambaran yang kedua adalah gambaran kebocoran *fluorescein* difus dengan batas tidak tegas yang terjadi pada fase akhir FFA (setelah 2 menit penyuntikan). Tipe kebocoran ini disebut sebagai *late leakage of indeterminate origin* (Gambar 9).



**Gambar 9.** *Occult CNV tipe 2. FFA early dan late phase.*<sup>(17)</sup>

#### **4. *Indocyanine green angiography (ICGA)***<sup>(1)</sup>

Digunakan untuk melihat sirkulasi koroid. ICGA menggunakan panjang gelombang *infrared*, sehingga bisa menembus RPE dan perdarahan. Pada kondisi normal, molekul ICGA tidak dapat menembus RPE ke ruang subretina, sehingga kombinasi ICGA dan FFA akan memberikan gambaran yang saling melengkapi (Gambar 10).



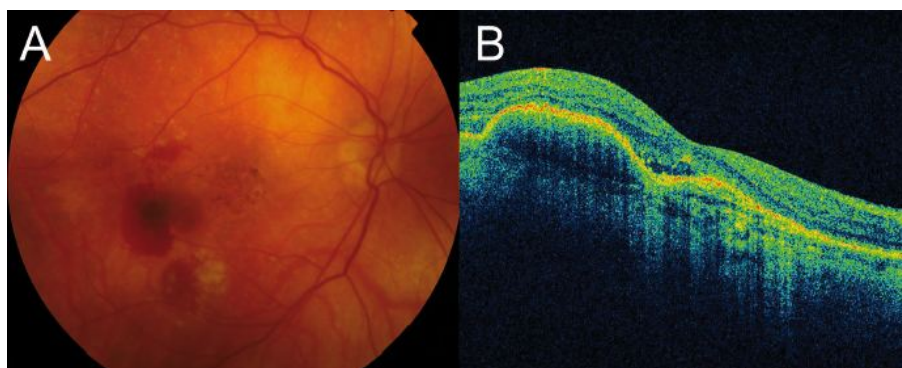
**Gambar 10.** ICGA lesi CNV pada *wet AMD*<sup>(17)</sup>



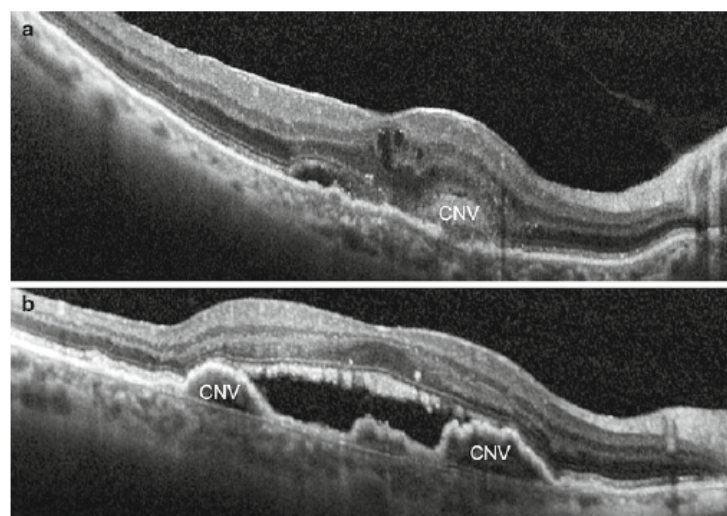
## 5. *Optical coherence tomography (OCT)*<sup>(1)</sup>

CNV dapat dilihat dengan menggunakan OCT sebagai gambaran refleksitas yang tinggi di bawah atau di atas RPE. OCT kurang memberikan gambaran *choroidal-RPE interface*, karena penetrasi dari sinar yang tidak baik pada tingkat ini. OCT dapat digunakan untuk skrining makula sebelum melakukan pemeriksaan yang invasif (FFA). OCT sendiri dapat memberikan informasi untuk membuat keputusan pada penatalaksanaan klinis dan *follow-up* (Gambar 11).

OCT angiografi adalah teknologi terkini dari OCT yang dapat mencitrakan pembuluh darah koroid.<sup>(18)</sup> OCT angiography dapat digunakan sebagai deteksi dini untuk menginterpretasikan adanya CNV sebelum ditemukan adanya cairan subretina di OCT konvensional.<sup>(19)</sup>



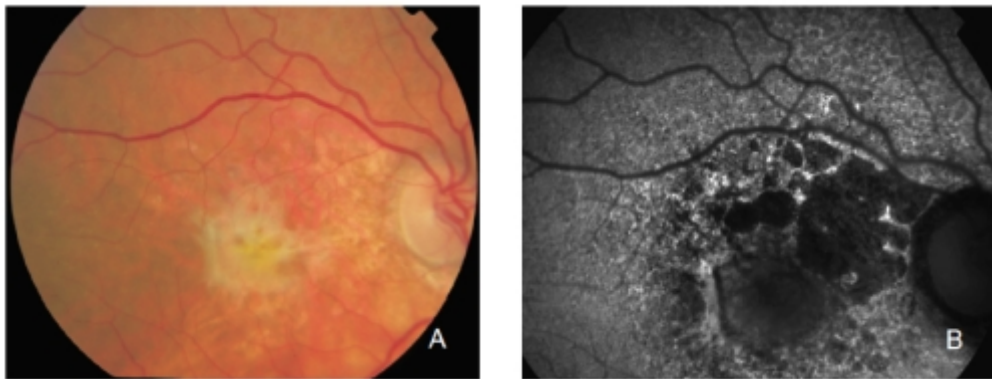
**Gambar 11.** PED hemoragik pada AMD. A. Foto fundus, B. OCT <sup>(17)</sup>



**Gambar 12.** SD-OCT CNV. a. *Classic* CNV b. *Occult* CNV (PED fibrovaskular).<sup>(20)</sup>

## 6. *Autofluorescence*<sup>(1)</sup>

Pemeriksaan ini dapat memberikan indikasi tentang keadaan RPE yang sehat. *Autofluorescence* berasal dari *lipofuscin* di sel RPE. Peningkatan *autofluorescence* menggambarkan penumpukan *lipofuscin* dan menunjukkan bahwa sel RPE sudah mulai mengalami kegagalan dalam fungsinya. Hilangnya *autofluorescence* memberi gambaran hitam dan ini disebabkan hilangnya sel RPE. Ditemukannya bercak hitam pada pemeriksaan *autofluorescence* dapat menjelaskan adanya sentral skotoma (Gambar 12).



**Gambar 12.** CNV dan fibrosis pada AMD. A. Foto fundus, B. Fundus *autofluorescence*<sup>(17)</sup>

### 3.4 Perjalanan Alamiah Kehilangan Penglihatan

#### 3.4.1 Perjalanan alamiah tajam penglihatan tanpa terapi<sup>(1)</sup>

Adanya AG atau CNV akan mengakibatkan menurunnya tajam penglihatan yang progresif. Sejumlah penelitian memperlihatkan, CNV ektrafovea akan berkembang ke arah fovea. Apabila terjadi keterlibatan fovea, CNV akan meluas dan melibatkan daerah makula yang lebih luas.

Mata dengan drusen saja jarang mengeluh adanya gangguan tajam penglihatan. Kadang kala ada gangguan penglihatan sedikit, tetapi kebanyakan pasien tidak menyadarinya. Distorsi penglihatan dapat dirasakan oleh pasien dengan *soft* drusen yang besar dengan adanya PED fokal dan pasien dengan AG, meskipun yang paling sering adalah pasien dengan AMD eksudatif. Beberapa penelitian menunjukkan sedikit perubahan pada tajam penglihatan, sensitivitas kontras, penglihatan warna, adaptasi gelap, dan sensitivitas skotopik pada mata dengan gambaran permulaan AMD. Atrofi geografik umumnya berkaitan dengan gangguan penglihatan sentral yang parah. Suatu studi longitudinal pada pasien dengan AG, 31% pasien



akan mengalami penurunan tajam penglihatan sebanyak 3 baris dalam 2 tahun setelah diagnosis dan meningkat menjadi 53% pada 4 tahun. Bila sudah terjadi neovaskularisasi, maka dapat ditemukan gangguan penglihatan sentral akut yang mengakibatkan penurunan tajam penglihatan. Setelah beberapa waktu, skotoma relatif menjadi absolut. Beberapa pasien yang satu matanya normal tidak akan menyadari timbulnya gangguan penglihatan walaupun sudah terjadi neovaskularisasi. Guyer, et al. melaporkan adanya penurunan tajam penglihatan yang berkaitan dengan CNV subfovea dengan visus awal 20/100 (6/30, 0,7 logMAR) atau lebih baik, 77% di antaranya kehilangan 4 baris dalam kurun waktu 24 bulan dan 64% kehilangan 6 baris. Mereka juga melaporkan bahwa peningkatan ukuran CNV berkaitan dengan penurunan visus awal.

Pada penelitian MPS (*Macular Photocoagulation Study*), dilakukan uji randomisasi terkontrol untuk laser fotokoagulasi dan yang menjadi fokus utama dalam studi ini adalah adalah visus jarak jauh. Pada grup kontrol yang tidak diberikan terapi, terlihat bahwa perjalanan penyakit alamiah menyebabkan kehilangan penglihatan yang berat. Studi tersebut memasukkan semua jenis lesi, baik ektrafovea, jukstafovea, maupun subfovea.

Pada lesi CNV subfovea baru, 1,9 baris menurun pada tiga bulan pertama, 4,4 baris setelah 24 bulan, dan 5,5 baris setelah 48 bulan. Sementara pada lesi CNV subfovea rekuren, 1,7 baris menurun dari *baseline* setelah 3 bulan, 3,4 baris setelah 24 bulan, dan 3,9 baris setelah 36 bulan.

Tabel 1 di bawah menunjukkan proporsi mata di setiap kelompok yang mengalami penurunan tajam penglihatan ( $\geq 6$  baris) dari *baseline* pada setiap kunjungan. Setiap kelompok umumnya memiliki proporsi yang setara.

<b>Studi (Jumlah <i>baseline</i>)</b>	<b>3 pada bulan</b>	<b>6 bulan</b>	<b>12 bulan</b>	<b>24 bulan</b>	<b>36 bulan</b>	<b>48 bulan</b>
Ektrafovea (N=117)	0,10	0,29	0,41	0,56	0,63	0,65
Jukstafovea (N=249)	0,13	0,28	0,45	0,54	0,61	0,63
Subfovea rekuren (N=114)	0,11	0,19	0,29	0,38	0,39	
Subfovea baru (N=183)	0,11	0,18	0,30	0,39	0,38	0,45

**Tabel 1.** Proporsi mata yang kehilangan sedikitnya 6 baris visus jarak jauh dari *baseline* pada setiap *follow-up* kelompok observasional dalam penelitian MPS.<sup>(1)</sup>

Visus rata-rata kelompok plasebo pada studi TAP (*Treatment of AMD with Photodynamic Therapy*) adalah 20/80 (0,6 logMAR) pada *baseline*. Setelah 3 bulan, angka ini menurun menjadi 20/126 (0,8 logMAR) dan setelah 12 bulan menjadi 12/200 (1,0 logMAR). Visus rata-rata menjadi 20/200 pada *follow-up* bulan ke-24.

Pada studi VIP (*Verteporfin in Photodynamic Therapy*), visus rata-rata 20/100 (0,7 logMAR). Setelah 12 bulan, tajam penglihatan menurun secara keseluruhan menjadi 20/126 (0,8 logMAR) dan setelah 24 bulan menurun menjadi 20/200 (1,0 logMAR).

Informasi yang paling kuat mengenai perjalanan penyakit berasal dari studi klinis terkontrol intervensional yang memasukkan grup plasebo atau kontrol. Suatu uji metaanalisis dari semua hasil penelitian yang ada menunjukkan adanya penurunan visus yang konsisten. Perubahan visus pada skala logMAR meningkat dari 0,1 (penurunan 1 baris) pada 3 bulan menjadi 0,3 (2,7 baris) setelah 12 bulan dan 0,4 (4 baris) setelah 24 bulan. Banyaknya pasien yang mengalami gangguan penglihatan parah (>6 baris) dari *baseline* meningkat dari 21,3% pada bulan ke-6 menjadi 41,9% setelah 3 tahun. Banyaknya pasien yang memiliki visus lebih parah dari logMAR 1,0 (20/200 Snellen) meningkat dari 19,7% di *baseline* menjadi 75,7% setelah 3 tahun.

### **3.4.2` Morfologi lesi dan hilangnya penglihatan<sup>(1)</sup>**

Walaupun sejumlah studi telah meneliti hubungan antara fungsi penglihatan mata dan AMD dini, belum pernah ada yang meneliti secara langsung hubungan antara fungsi penglihatan mata dan AMD lanjut. Dari studi MPS, kita mengetahui bahwa AMD lanjut dapat memengaruhi fungsi penglihatan dalam spektrum yang luas. Mata yang memiliki lesi besar dapat memiliki visus yang bagus, begitu pula sebaliknya, lesi kecil namun dengan visus yang buruk. Pada umumnya AMD tidak muncul sendirian, sehingga tidaklah mengherankan bila terdapat ketidakcocokan antara perubahan retina dengan fungsi penglihatan. Berbagai jenis lesi di dalam mata dapat memengaruhi penglihatan. Pada tahapan eksudatif hilangnya penglihatan lebih besar dibandingkan pada tahapan atrofik. Begitu pula pasien dengan lesi subfovea umumnya memiliki penglihatan lebih buruk. Terakhir adalah jumlah lesi serta komponen lesi juga memengaruhi penglihatan, dimana *scar* subretina dapat mengakibatkan visus lebih buruk daripada lesi tanpa fibrosis. Studi yang dilakukan oleh Hogg, et al. juga menunjukkan bahwa fibrosis yang terjadi di daerah fovea memiliki penglihatan lebih jelek daripada lesi di daerah ektrafovea. Ukuran lesi dan komponen lesi juga memengaruhi

penglihatan di mana daerah atrofi dan fibrosis yang besar umumnya memiliki penglihatan yang buruk. Darah dan eksudat juga dapat memengaruhi penglihatan walaupun dalam skala kecil. Sementara pada mata dengan lesi yang disertai pigmentasi, cairan subretina, maupun CNV tidak memiliki visus lebih buruk daripada mata yang tidak memiliki lesi tersebut.

Pada studi yang melibatkan 93 pasien dengan CNV subfovea, kondisi mata sebelah ternyata memengaruhi visus secara keseluruhan. Pada mata sebelah yang normal, hubungan antara komponen klasik dan sensitivitas kontras cukup bermakna dan pada mata dengan visus yang rendah, ukuran lesi total berkaitan dengan resolusi dan kontras. Jarak antara fovea dengan retina yang sehat juga berpengaruh dalam menentukan fungsi penglihatan.

#### **Pokok penting**

Walaupun terletak di luar makula, jika tidak ditangani CNV akan berkembang dan mengenai daerah fovea avaskular (FAZ) pada sebagian besar mata, sehingga mengakibatkan hilangnya penglihatan yang sedang atau berat.<sup>(1)</sup>

*Level of Evidence 1B, Rekomendasi A*

#### **3.4.3 Sensitivitas kontras<sup>(1)</sup>**

Penurunan sensitivitas kontras dan tajam kontras yang rendah dapat menjadi prediktor terganggunya kinerja seperti menyeting, mobilitas, stabilitas postural, pengenalan wajah, dan kecepatan membaca. Penelitian untuk mengevaluasi efek AMD pada sensitivitas kontras dan hubungan antara sensitivitas kontras, tajam penglihatan, dan fungsi visual sulit diinterpretasi. Kleiner, et al. menggunakan *Ragen Letter Charts* dan menemukan bahwa pasien dengan drusen makula menunjukkan pengurangan jumlah huruf yang dapat dibaca sebagai target kontras. Stangos, et al. menemukan bahwa kehilangan sensitivitas kontras pada mata dengan drusen paling signifikan pada *mid* dan *high spatial frequencies*. Penelitian untuk melihat korelasi antara komposisi dan lokasi lesi makula pada kasus CNV menunjukkan bahwa korelasi paling kuat adalah antara ukuran lesi dan sensitivitas kontras ( $r=0,52$ ) dan hubungan ini paling kuat bilamana lesinya dominan klasik.

#### **3.4.4 Penglihatan dekat dan kecepatan membaca<sup>(1)</sup>**

Selain visus dan kontras, pemeriksaan lain untuk menilai fungsi makula termasuk penglihatan dekat dan kecepatan membaca. *Threshold near acuity* ditentukan terlebih dulu,

baru kemudian kecepatan membaca (jumlah kata yang dapat dibaca per menit dicatat pada *threshold acuity* atau menggunakan huruf yang lebih besar). MPS merupakan penelitian klinis pertama yang menggunakan kecepatan membaca sebagai keluaran yang diukur.

### 3.4.5 Kualitas hidup<sup>(1)</sup>

Istilah “*quality of life*” (kualitas hidup) memiliki sejumlah definisi dan konsep yang berbeda. Hal ini meliputi fungsi fisik (kondisi kesehatan), status fungsional (kemampuan berpartisipasi dalam kegiatan sehari-hari), fungsi sosial (interaksi dan hubungan dengan orang-orang sekitar), dan fungsi psikologis (kepuasan dan kemandirian). Kualitas hidup dapat dinilai menggunakan kuesioner khusus. Umumnya kuesioner yang dipakai untuk melihat pengaruh AMD pada kualitas hidup adalah *Vision-Specific Questionnaire*.

Beberapa ulasan mengenai kuesioner kualitas hidup telah dipublikasikan sejak tahun 2000. Dari >25 kuesioner yang berkaitan dengan fungsi penglihatan, hanya tiga yang secara spesifik dikembangkan untuk menilai kualitas hidup pasien AMD, yakni MacDQol, DLTV, dan MLVQ. Namun beberapa kuesioner lain seperti VF-14, ADVS, NEI-VFQ juga sering dipakai pada pasien AMD, atau beberapa kuesioner seperti MAI dan VQoL yang dipergunakan pada pasien dengan gangguan penglihatan atau visus rendah dimana sebagian besar di antara pasien-pasien tersebut mengalami AMD.

Penggunaan anti-VEGF ranibizumab dan pegaptanib sodium menunjukkan perbaikan kualitas hidup secara signifikan diukur dengan NEI-VFQ.

## BAB IV

### PENATALAKSANAAN

#### 4.1 Terapi AMD Neovaskular Akut

##### 4.1.1 Terapi anti-VEGF<sup>(1)</sup>

###### A. Ranibizumab (Lucentis/Patizra, Genentech Inc/Novartis)

Ranibizumab merupakan suatu fragmen antibodi monoklonal yang berikatan dan menghambat semua *isoform* VEGF-A. Di Indonesia, dosis Ranibizumab yang disetujui oleh Badan POM adalah 0,5 mg. Dosis 0,5 mg telah terdaftar di Amerika Serikat, Eropa dan Inggris. Terdapat 2 studi *randomized, controlled, double-blind* yang telah dipublikasikan dimana ranibizumab diberikan secara intravitreal setiap 4 minggu selama periode 2 tahun, yaitu MARINA dan ANCHOR.

Pada studi MARINA dan ANCHOR, dua dosis ranibizumab (0,3 dan 0,5 mg) diberikan. Yang dinilai pada kedua studi tersebut adalah proporsi/ jumlah pasien yang kehilangan kurang dari 15 huruf dibandingkan *baseline* setelah 12 bulan.

Pada studi MARINA, mata dengan lesi CNV klasik atau *occult* diobati dengan ranibizumab (0,3 mg atau 0,5 mg) dengan interval per bulan dibandingkan dengan kontrol *sham*. Setelah 12 bulan, terdapat 94,5% pasien yang menerima dosis 0,3 mg dan 94,6% pasien yang menerima 0,5 mg ranibizumab kehilangan kurang dari 15 huruf dibandingkan dengan 63% di kelompok kontrol *sham*. Tajam penglihatan juga mengalami perbaikan sebesar 15 huruf atau lebih pada kelompok ranibizumab 0,3 mg (24,8%) dan 0,5 mg (33,8%) dibandingkan hanya 5% pada kelompok kontrol *sham*. Secara keseluruhan, tajam penglihatan meningkat +6,5 huruf pada kelompok ranibizumab 0,3 mg dan +7,2 huruf pada kelompok ranibizumab 0,5 mg, sedangkan pada kelompok kontrol *sham* terjadi kehilangan -10,4 huruf. Hasil ini menunjukkan perbaikan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) dan dapat dipertahankan sampai 24 bulan.

Pada studi ANCHOR, mata dengan lesi CNV klasik dirandomisasi untuk menerima ranibizumab (0,3 atau 0,5 mg) dikombinasikan dengan PDT *sham* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya menerima PDT dengan injeksi intravitreal *sham*. Terapi PDT dengan/ tanpa ranibizumab diberikan pada hari 0 dan seterusnya prorenata (PRN) bila

diperlukan tergantung penilaian peneliti. Pada bulan ke-12, terdapat 94,3% pasien yang menerima 0,3 mg ranibizumab (dan 96,4% pada kelompok 0,5 mg ranibizumab) kehilangan penglihatan tidak sampai 15 huruf dibandingkan 64,3% di kelompok kontrol PDT. Tajam penglihatan membaik sebanyak 15 huruf atau lebih pada 35,7% pasien (0,3 mg ranibizumab) dan 40,3% (0,5 mg ranibizumab) dibandingkan 5,7% pada kelompok kontrol PDT. Secara keseluruhan, tajam penglihatan membaik +8,5 huruf pada kelompok ranibizumab 0,3 mg, +11,3 huruf pada 0,5 mg, namun memburuk +9,5 huruf pada kelompok kontrol PDT. Kedua dosis ranibizumab memberikan hasil yang menguntungkan dibandingkan PDT ( $p < 0,001$ ). Data pada bulan ke-24 telah dipresentasikan dan hasilnya ternyata setara dengan hasil pada bulan ke-12. Studi ANCHOR menunjukkan bahwa dengan pemberian bulanan, ranibizumab menunjukkan hasil yang lebih superior dibandingkan PDT untuk lesi CNV klasik.

Pada studi PrONTO (*Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with IntraOcular Lucentis*), ranibizumab diberikan bila perlu sesuai kebutuhan setelah diberikan *loading dose* untuk stabilisasi kondisi. Hasil dari studi tersebut menunjukkan bahwa dengan pengurangan frekuensi/ jumlah dosis penyuntikan memberikan hasil yang sama bagusnya bila disuntik setiap bulan. Dalam studi PrONTO, rata-rata diberikan 5,6 suntikan dalam setahun terhadap 40 pasien. Pasien baru diinjeksi ulang bila terdapat peningkatan ketebalan retina sebesar 100  $\mu\text{m}$ , perdarahan baru, atau penurunan tajam penglihatan sebanyak 5 huruf akibat terjadinya penambahan cairan yang bocor dilihat pada pemeriksaan OCT atau munculnya lesi klasik. Tajam penglihatan bertambah +9,5 huruf, sedikit lebih bagus daripada studi MARINA yang melaporkan penambahan +7,2 huruf dan sedikit lebih rendah daripada ANCHOR dengan nilai +11,3 huruf. *Follow-up* di tahun kedua diikuti oleh 37 pasien. Jumlah suntikan rata-rata pada studi ini adalah 5 per tahun dan 9,9 suntikan selama dua tahun. Perbaikan tajam penglihatan rata-rata +10,7 huruf dengan penurunan rata-rata ketebalan retina 215  $\mu\text{m}$  di OCT. Penglihatan *baseline* bertahan pada 78% pasien dan bertambah 15 huruf pada lebih dari 43% pasien.

## **B. Aflibercept (Eylea, Regeneron, Bayer HealthCare)<sup>(1)</sup>**

Aflibercept atau *VEGF-trap eye* merupakan suatu protein fusi rekombinan, yang terdiri atas bagian ekstraselular reseptor VEGF 1 dan 2 manusia, dengan bagian Fc imunoglobulin G manusia. Baru-baru ini, aflibercept telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika sebagai terapi AMD eksudatif pada November 2011.

Protein pengikat ini berikatan dengan semua *isoform* VEGF-A dan VEGF-B, selain berikatan pula dengan *Placental Growth Factor* (PGF), sehingga dapat menghambat pengikatan dan aktivasi reseptor VEGF manusia. Aflibercept diciptakan untuk memiliki khasiat farmakokinetik yang optimal dan afinitas ikatan dengan VEGF yang sangat tinggi ( $K_d < 1 \text{ pM}$ ). Afinitasnya yang tinggi ini menyebabkan aflibercept memiliki durasi kerja pada mata yang lebih panjang dan dosis penyuntikan yang lebih jarang.

*The VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD* (VIEW 1 dan 2) merupakan penelitian *randomized controlled trial* anti-VEGF pada AMD terbesar yang pernah ada. Penelitian ini melibatkan 2400 pasien dari 326 pusat retina di seluruh dunia. Pasien VIEW 1 dirandomisasi di 154 tempat di Amerika Serikat dan Kanada. Sementara pasien VIEW 2 dirandomisasi di 172 tempat di Eropa, Timur Tengah, Asia Pasifik, dan Amerika Latin. Fokus penelitian ini adalah untuk membandingkan terapi standar yaitu ranibizumab 0,5 mg setiap bulan (rq4) dengan aflibercept dosis 0,5 mg setiap bulan (0,5q4) dan 2 mg setiap bulan (2q4), serta setiap 2 bulan setelah 3 kali dosis awal setiap bulan (2q8). Objektif dari penelitian ini adalah untuk melihat proporsi pasien yang penglihatannya stabil pada minggu ke-52 (kehilangan  $< 15$  huruf pada ETDRS *chart*). Objektif lainnya juga untuk melihat tajam penglihatan terbaik dengan koreksi (BCVA) dan perubahan anatomis yang dinilai dengan OCT. Hasil menunjukkan bahwa semua grup aflibercept noninferior dan secara klinis sebanding dengan ranibizumab setiap bulan. Pada VIEW 1, proporsi pasien yang penglihatannya stabil pada minggu ke-52 adalah 95,1%, 95,9%, dan 95,1% berturut-turut untuk regimen 2q4, 0,5q4, dan 2q8. Pada VIEW 2, proporsinya berturut-turut adalah 95,6%, 96,3%, dan 95,6%, sementara proporsi ranibizumab setiap bulan (Rq4) adalah 94,4% pada kedua penelitian. Pada analisis terintegrasi dari kedua penelitian, semua regimen aflibercept memiliki rerata perubahan BCVA yang berbeda kurang dari 0,5 huruf dibandingkan ranibizumab. Semua regimen aflibercept menunjukkan perbaikan yang serupa dalam hal perubahan anatomis. Efek samping okular maupun sistemiknya pun serupa pada semua grup penelitian.

Penelitian VIEW lanjutan bertujuan untuk menentukan efikasi dan keamanan aflibercept intravitreal pada pasien dengan AMD neovaskular selama tahun kedua setelah periode *fixed-dosing* pada tahun pertama. Pada minggu ke-52 sampai 96, pasien mendapatkan penyuntikan sesuai keperluan dengan definisi kriteria *retreatment* dan frekuensi penyuntikan minimal setiap 12 minggu. Penelitian ini mendapatkan hasil proporsi mata dengan BCVA

yang stabil berkisar dari 94,4% sampai 96,1% pada minggu ke-52 dan 91,5% sampai 92,4% pada minggu ke-96. Rerata perbaikan BCVA adalah 8,3 sampai 9,3 huruf pada minggu ke-52 dan 6,6 sampai 7,9 huruf pada minggu ke-96. Proporsi mata tanpa cairan retina menurun dari minggu ke-52 (60,3% sampai 72,4%) hingga minggu ke-96 (44,6% sampai 54,4%). Jumlah injeksi selama minggu ke-52 sampai minggu ke-96 lebih sedikit pada kelompok 2q4 dan 2q8 dibandingkan kelompok Rq4 (perbedaan -0,64; 95% CI -0,89 sampai -0,40 dan -0,55; 95% CI -0,79 sampai -0,30;  $p < 0,0001$ , *post hoc analysis*). Insiden kejadian *arterial thromboemboly* setara antar-kelompok perlakuan (2,4% sampai 3,8%) dari *baseline* hingga minggu ke-96.

### C. Bevacizumab (Avastin)<sup>(1)</sup>

Bevacizumab (Genentech Inc.) adalah antibodi utuh (*full-length humanised*) yang berasal dari sumber yang sama seperti ranibizumab, sehingga juga dapat berikatan dengan epitop yang sama pada semua *isoform* VEGF seperti halnya ranibizumab, namun dengan afinitas yang berbeda. Waktu paruh bevacizumab baik di dalam mata maupun sistemik lebih lama daripada ranibizumab. Bevacizumab tidak memiliki lisensi untuk tindakan okular, molekul ini ditujukan untuk terapi kanker dan telah terdaftar untuk indikasi kanker usus, kanker paru, dan beberapa kanker lainnya.<sup>(1, 22)</sup>

Penelitian yang membandingkan langsung (*head to head*) antara ranibizumab dan bevacizumab, dengan melihat tajam penglihatan, efikasi, dan keamanan sebagai parameter telah dilakukan pada penelitian CATT 1 tahun. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara kedua anti-VEGF tersebut untuk pengobatan AMD neovaskular dalam pengamatan 1 tahun.<sup>(23)</sup> Pengobatan dilakukan dengan penyuntikan setiap bulan (*monthly injection*) atau sesuai keperluan (*prorenata/PRN*) pada kedua jenis obat (4 kelompok). Pemberian bevacizumab secara PRN dibandingkan dengan pemberian ranibizumab secara PRN menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan. Kejadian yang tidak diharapkan (*adverse events*) berupa kematian, infark miokard, dan stroke menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna antara pasien yang menerima ranibizumab dan bevacizumab ( $p > 0,2$ ). Rerata penurunan ketebalan retina bagian sentral lebih besar pada kelompok ranibizumab setiap bulan (196  $\mu\text{m}$ ) dibandingkan kelompok lain (152 to 168  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,03$ ).

Penelitian CATT pada tahun ke-2 bertujuan untuk menjelaskan efikasi ranibizumab dan bevacizumab saat diberikan setiap bulan atau secara PRN selama 2 tahun serta dampak



perubahan dari regimen bulanan menjadi PRN setelah mendapat injeksi selama 1 tahun secara bulanan.<sup>(23)</sup>

Hasil utama yang dinilai adalah rata-rata perubahan tajam penglihatan. Di antara subjek yang diberikan obat dengan cara pemberian yang sama, rata-rata pencapaian tajam penglihatan menunjukkan hasil yang sama antara kedua obat setelah 2 tahun (perbedaan bevacizumab-ranibizumab, -1,4 huruf; 95% *confidence interval* [CI], -3,7 sampai 0,8;  $p=0,21$ ). Rata-rata pencapaian lebih besar dengan cara pemberian setiap bulan dibandingkan cara PRN (perbedaan, -2,4 huruf; 95% CI, -4,8 sampai -0,1;  $p=0,046$ ). Proporsi pasien tanpa cairan subretina berkisar dari 13,9% dalam kelompok bevacizumab sesuai keperluan hingga 45,5% dalam kelompok ranibizumab setiap bulan (obat  $p= 0,0003$ ; regimen pengobatan,  $p<0,0001$ ). Perpindahan dari penyuntikan bulanan ke PRN menghasilkan penurunan tajam penglihatan yang lebih besar selama tahun kedua (-2,2 huruf;  $p=0,03$ ) dan proporsi tanpa cairan adalah lebih rendah (-19%;  $p<0,0001$ ). Kejadian kematian dan *arterial thromboemboly* menunjukkan hasil yang sama pada kedua kelompok obat ( $p>0,60$ ). Proporsi penderita dengan satu atau lebih kejadian sistemik yang tidak diinginkan (*adverse*) adalah lebih tinggi pada bevacizumab dibandingkan ranibizumab (39,9% vs 31,7%; *adjusted risk ratio*, 1,30; 95% CI, 1,07-1,57;  $p=0,009$ ). Kebanyakan kejadian ini belum dapat dikaitkan dengan pengobatan sistemik terhadap *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Pengobatan dengan PRN memperoleh pencapaian tajam penglihatan lebih rendah, baik yang dimulai dengan bulanan sejak awal maupun setelah menerima 1 tahun dengan suntikan bulanan. Tidak terdapat perbedaan antar-obat dalam hal kematian atau kejadian *arterial thromboemboly*. Kesimpulannya, ranibizumab dan bevacizumab mempunyai efikasi yang sama selama 2 tahun, dengan proporsi penderita yang mengalami AE ditemukan lebih tinggi pada bevacizumab.<sup>(23)</sup>

### **Studi CATT 5 tahun**

Studi CATT studi lanjutan yang menyediakan data lengkap dalam perspektif pengobatan jangka panjang pada terapi AMD neovaskular dengan anti-VEGF. Rata-rata tajam penglihatan (VA) pada 5 tahun adalah 3 huruf lebih buruk daripada *baseline*. Namun, 50% dari pasien memiliki tajam penglihatan 20/40 atau lebih baik dan hampir 10% memiliki tajam penglihatan 20/20.<sup>(24)</sup>

Kebanyakan pasien (60%) diberikan 1 kali atau lebih dengan obat lain selain dari obat yang seharusnya mereka dapatkan. Pada kunjungan 5 tahun, 50% mata memiliki tajam

penglihatan 20/40 atau lebih baik dan 20% memiliki tajam penglihatan 20/200 atau lebih buruk. Rata-rata perubahan tajam penglihatan adalah 3 huruf dari *baseline* dan 11 huruf dari 2 tahun. Di antara 467 mata dengan *fluorescein angiografi*, rata-rata area total lesi 12,9 mm<sup>2</sup>, rata-rata 4,8 mm<sup>2</sup> lebih besar daripada di 2 tahun.<sup>(24)</sup>

Pada studi lanjutan CATT 5 tahun, baik dilihat dari tajam penglihatan ataupun hasil morfologi tidak ada perbedaan signifikan antara ranibizumab dan bevacizumab dalam pemberian secara bulanan ataupun pemberian secara prorenata.<sup>(24)</sup>

Penglihatan yang diraih selama 2 tahun pertama tidak dapat dipertahankan pada studi lanjutan 5 tahun ini. Namun, 50% dari mata telah mencapai nilai tajam penglihatan 20/40 atau lebih baik. Hal ini mengonfirmasi bahwa terapi anti-VEGF merupakan pilihan terdepan untuk terapi jangka panjang AMD neovaskular.<sup>(24)</sup>

Hasil yang sama dengan desain penelitian yang serupa juga dilaporkan penelitian IVAN dari Inggris. Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata pencapaian tajam penglihatan antara bevacizumab dan ranibizumab.<sup>(25)</sup> Tidak terdapat perbedaan antar-obat dalam hal proporsi pasien yang mengalami kejadian tidak diharapkan yang serius (OR 1,35; 95% CI, 0,8 sampai 2,27; p=0,25). Biaya pengobatan lebih rendah pada kelompok bevacizumab, baik pada kelompok suntik setiap bulan atau sesuai keperluan (p<0,0001). Perbandingan tajam penglihatan pada 1 tahun antara kedua obat adalah tidak konklusif. Tajam penglihatan antara penyuntikan setiap bulan (*continuous*) dan sesuai keperluan (*discontinuous*) adalah setara. Hasil (*outcome*) lainnya konsisten dengan obat dan regimen pengobatan, serta memiliki efikasi dan keamanan yang serupa.

Pada penelitian IVAN tahun ke-2, dilaporkan bahwa ranibizumab dan bevacizumab memiliki efikasi yang setara. Untuk BCVA, bevacizumab menunjukkan hasil inferior terhadap ranibizumab (perbedaan rerata -1,37 huruf, 95% CI -3,75 sampai 1,01; p=0,26). Penyuntikan secara PRN menunjukkan hasil inferior terhadap penyuntikan setiap bulan (-1,63 huruf, -4,01 sampai 0,75; p=0,18). Kejadian *arterial thromboemboly* atau gagal jantung tidak berbeda bermakna antara kelompok yang diberikan ranibizumab dan bevacizumab yang diberikan setiap bulan maupun sesuai keperluan. Angka kematian lebih rendah pada kelompok yang diberikan suntikan setiap bulan (OR 0,47, 95% CI 0,22 sampai 1,03; p=0,05), namun tidak berbeda berdasarkan kelompok obat (0,96, 0,46 sampai 2,02; p=0,91).<sup>(26)</sup>

**Pokok penting**<sup>(27, 28)</sup>

Pemilihan anti-VEGF diserahkan kepada pasien dengan memberikan penjelasan mengenai efektivitas, efikasi, dan keamanan. Ranibizumab dan aflibercept dapat digunakan untuk mengobati semua lesi CNV subfovea. Bevacizumab adalah obat intravena yang diindikasikan untuk karsinoma kolon dan penggunaannya untuk intraokular adalah *off-label*.

*Level of Evidence* 1B, Rekomendasi A

**Regimen Alternatif**

Dalam tata laksana terapi AMD, selain penggunaan regimen bulanan (*monthly*), 2 bulanan dan prorenata juga terdapat pilihan regimen *treat and extend*. Yang dimaksud dengan *treat and extend* adalah suntikan anti-VEGF yang diberikan selang waktu berdasarkan respon pengobatan anti-VEGF sebelumnya. Pada studi Treat and Extend (T&E) yang dilakukan Arnold JJ et al., 1198 mata dari 1011 pasien menerima terapi anti-VEGF menggunakan regimen ini untuk perawatan AMD antara bulan Januari 2007 dan Desember 2012 dengan *follow-up* 24 bulan. Data hasil dari studi ini mengindikasikan bahwa mata yang dirawat dengan regimen *treat and extend* dapat menghasilkan tajam penglihatan yang baik dengan jumlah injeksi dan kunjungan klinik yang lebih sedikit selama dua tahun.<sup>(29)</sup>

**4.1.2 Terapi kombinasi<sup>(1)</sup>****A. PDT dan ranibizumab**

Salah satu hambatan terbesar dari terapi anti-VEGF adalah perlunya suntikan intravitreal berulang yang tentu akan meningkatkan risiko endoftalmitis, ablasio retina, dan katarak traumatika.

Terapi kombinasi dari PDT dan ranibizumab pernah dicoba dan sanggup mengurangi jumlah penyuntikan, namun hasil yang dicapai tidak sebaik pada pemberian ranibizumab tunggal. Penelitian FOCUS pada 164 pasien dengan lesi *choroidal neovascular membrane* (CVNM) klasik dengan randomisasi 2:1 untuk PDT+ranibizumab 0,5 mg diikuti dengan ranibizumab/ bulan atau PDT diikuti dengan suntikan *sham* setiap bulan selama 23 bulan. PDT diberikan setiap tiga bulan pada kedua kelompok. Tujuan primer dari studi ini antara lain untuk

melihat efikasi di antara kedua kelompok (didefinisikan sebagai hilangnya penglihatan kurang dari 15 huruf pada skala EDTRS). Hasil setelah 12 bulan menunjukkan bahwa 90% pasien (95/105) yang diterapi dengan PDT+ranibizumab dapat mempertahankan penglihatannya atau muncul perbaikan pada penglihatannya dibandingkan dengan 68% (38/56) pada kelompok PDT saja. Namun, studi ini juga melaporkan insiden uveitis yang lebih tinggi pada kelompok PDT+ranibizumab. PDT dan ranibizumab awalnya diberikan terpisah dengan jarak waktu 7 hari. Namun, seiring dengan berjalannya penelitian, protokol penelitian lalu diubah, sehingga PDT diberikan sedikitnya 28 hari sebelum dan tidak lebih cepat dari 21 hari sesudah penyuntikan ranibizumab.<sup>(30)</sup>

Studi berikutnya, PROTECT, menggunakan sediaan ranibizumab yang sama seperti pada MARINA dan ANCHOR dikombinasikan dengan PDT dan ternyata tidak didapatkan peningkatan risiko efek samping. Studi ini yang dilakukan secara *open-label non-randomised* pada 32 pasien menemukan bahwa pemberian PDT dan ranibizumab pada hari yang sama diikuti dengan penyuntikan ranibizumab setiap tiga bulan dapat memperbaiki penglihatan sebanyak kira-kira 7 huruf; 25% pasien meningkat >3 baris pada bulan keempat. Penyuntikan berulang jarang dibutuhkan selama periode *follow-up* 9 bulan.<sup>(31)</sup>

## **B. Terapi kombinasi PDT + anti-VEGF + deksametason<sup>(1)</sup>**

Saat ini tengah direncanakan studi penelitian untuk melihat kemungkinan terapi menggunakan tiga obat untuk mengatasi masalah degenerasi makular. Dasar dari terapi ini adalah PDT akan menghilangkan CNV, steroid akan mengurangi respon inflamasi yang muncul dan mengurangi pembentukan VEGF, sementara anti-VEGF akan mencegah proses angiogenesis lebih lanjut. Suatu kasus prospektif pada 104 pasien untuk melihat efek dari pemberian PDT+bevacizumab 1,5 mg+deksametason 800 mcg melaporkan adanya perbaikan tajam penglihatan yang cukup signifikan dan dipertahankan setelah satu siklus saja.

Studi *randomised* dalam skala lebih besar bernama RADICAL kini sedang dirancang dan pada studi ini akan meneliti efek penggunaan PDT+ranibizumab+deksametason secara bersamaan.

### **4.1.3 Photodynamic therapy (PDT) dengan verteporfin<sup>(1)</sup>**

Pada prosedur ini, zat *photosensitizer* verteporfin (Visudyne) diberikan secara intravena. Verteporfin lalu akan diambil oleh sel endotel yang sedang berproliferasi.

Berikutnya, diberikan penyinaran laser dengan panjang gelombang 689 nm ke lesi CNV. Energi yang dilepaskan oleh laser lalu akan diambil oleh verteporfin dan hal ini mengakibatkan kerusakan sel endotel vaskular dan oklusi trombotik pembuluh darah di dalam lesi CNV. Keuntungan dari tindakan ini adalah meminimalkan risiko kerusakan pada retina di atasnya.

Pada studi TAP (*Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*), terdapat penurunan risiko kehilangan penglihatan sedang (menurun tiga baris atau lebih) sampai berat (menurun enam baris atau lebih) dibandingkan dengan mata dengan lesi *predominantly classic* yang tidak diterapi pada angiografi *fluorescein*.

Di antara pasien-pasien ini, terdapat penurunan penglihatan yang tidak lebih dari 3 baris pada 59% pasien yang diterapi dengan verteporfin setelah dua tahun dibandingkan dengan 31% pada kelompok kontrol. Manfaat ini terus dipertahankan sampai lima tahun. Hasil yang lebih baik bahkan lebih bisa dicapai pada kasus yang bukan *occult*. Terapi juga memberikan hasil yang menguntungkan terhadap sensitivitas kontras. Sejauh ini, PDT tidak direkomendasikan untuk lesi *occult*.

Secara keseluruhan, PDT memberikan hasil yang menguntungkan, namun kadang-kadang dapat terjadi penurunan penglihatan. Pada studi TAP, penurunan penglihatan sebesar lebih dari 4 baris ditemukan pada 0,7% pasien, pada studi VIP (*Verteporfin in Photodynamic Therapy*) ditemukan sebesar 4,4%. Semua pasien yang mendapatkan terapi PDT akan menjadi sensitif terhadap cahaya (fotosensitif) sampai 2 hari setelah disinari.

### **Pokok penting**

PDT sebaiknya dilakukan dalam kurun waktu 1-2 minggu setelah angiogram *fluorescein*, lalu dilanjutkan dengan pemberian prorenata (PRN) setiap 3 bulan. PDT hanya direkomendasikan pada pasien dengan *classic* CNV.<sup>(1)</sup>

*Level of Evidence* 1B, Rekomendasi A

Perlu dijelaskan kepada pasien bahwa pemberian PDT dapat menurunkan risiko kehilangan penglihatan sedang-berat, tetapi sebagian besar pasien masih bisa mengalami penurunan penglihatan, walaupun tidak lebih buruk dibanding perjalanan alamiahnya.

Kehilangan penglihatan berat dapat terjadi segera setelah pengobatan pada 1-4% pasien dan kebutaan ini bisa menjadi permanen pada sebagian kecil di antaranya. <sup>(1)</sup>

Efek samping yang pernah ditemukan antara lain nyeri punggung pada 1-2% kasus, namun umumnya hal ini bersifat sementara dan dapat hilang setelah pemberian infus verteporfin dihentikan. <sup>(1)</sup>

Pasien juga perlu dinasihati untuk menghindari paparan sinar matahari langsung selama 2 hari setelah disinar. <sup>(1)</sup>

#### Kombinasi PDT verteporfin dengan triamsinolon <sup>(1)</sup>

Beberapa studi kecil menunjukkan bahwa PDT verteporfin bila diberikan bersamaan dengan triamsinolon intravitreal dapat meningkatkan perbaikan mata dibandingkan dengan pemberian PDT saja, serta mengurangi perlunya pemberian terapi ulang.

Penelitian VERITAS (*Verteporfin Intravitreal Triamcinolone Acetonide Study*) yang meneliti pemberian PDT bila dikombinasikan dengan intravitreal Macugen (n=38) atau triamsinolon 1 mg (n=32) atau 4 mg (n=41) dihentikan setelah 6 bulan *follow-up* karena tidak ditemukan perbedaan signifikan di antara berbagai grup dari segi pencegahan perburukan penglihatan dengan patokan 15 huruf.

Perlu dipertimbangkan untung-rugi penggunaan triamsinolon sebab ada risiko mengakibatkan katarak, peningkatan tekanan intraokular, dan endoftalmitis setiap suntikan. Penggunaan triamsinolon monoterapi tidak terbukti efektif setelah 1 tahun.

#### **Pokok penting**

Sampai saat ini masih sangat sedikit data yang mendukung penggunaan PDT dengan kortikosteroid secara bersamaan. <sup>(1)</sup>

*Level of Evidence* 1B, Rekomendasi A

#### **4.1.4 Bedah <sup>(1)</sup>**

Pada suatu studi untuk melihat efek dari bedah untuk mengangkat CNV, terlihat bahwa bedah tidak meningkatkan perbaikan kondisi mata atau perbaikan penglihatan, sebaliknya bedah justru meningkatkan risiko ablasio retina regmatogen, meskipun bedah dapat menurunkan risiko perburukan penglihatan dibandingkan dengan tanpa bedah.

Masih belum diketahui apabila bedah bermanfaat bila dilakukan bersama-sama dengan pemberian anti-VEGF intravitreal dan perlu diteliti lebih lanjut.

#### 4.1.5 Diet dan nutrisi<sup>(1, 22)</sup>

Studi AREDS merupakan uji klinik multisenter acak prospektif yang dilaksanakan antara tahun 1992-2006, didesain untuk menilai penyebab alami dan faktor risiko AMD, serta mempelajari efek antioksidan vitamin dan mineral terhadap AMD.<sup>(22)</sup> Studi ini menunjukkan bahwa suplementasi oral vitamin antioksidan dan *zinc* dosis tinggi (vit. C 500 mg; vit. E 400 IU; beta karoten 15 mg; *zinc* 80 mg dalam *zinc oxide*; dan *copper* 2 mg untuk mencegah defisiensi *copper* karena suplementasi *zinc* dosis tinggi) memiliki efek yang baik dalam menurunkan risiko progresivitas ke *advanced* AMD sebanyak 25% pada AMD *intermediate* dan *advanced* AMD di satu mata.<sup>(1, 22, 32)</sup> Studi AREDS menunjukkan penurunan risiko pada kelompok yang mengonsumsi suplemen selama rata-rata 6,3 tahun.<sup>(22)</sup> Risiko hilang penglihatan tiga garis atau lebih (penggandaan sudut visual) juga menurun hingga 19% dengan kombinasi tersebut.<sup>(22)</sup> Walaupun *zinc* saja dan antioksidan saja juga dapat menurunkan progresivitas, terapi yang menghasilkan penurunan yang signifikan secara statistik atas progresivitas ke *advanced* AMD dan hilangnya penglihatan (*vision loss*) adalah kombinasi terapi vitamin dan mineral.<sup>(22)</sup>

Studi lebih lanjut yaitu AREDS2 didesain untuk menilai apakah penambahan lutein 10 mg +zeaxanthin 2 mg, DHA 350 mg+EPA 650 mg, atau keduanya ke dalam formulasi AREDS dapat menurunkan risiko progresivitas ke *advanced* AMD lebih jauh lagi.<sup>(15,22)</sup> Studi ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antara formulasi AREDS dan modifikasi yang dilakukan.<sup>(15,22)</sup> Namun, hasil studi AREDS2 mendukung digantinya beta karoten (dari formulasi AREDS awal) menjadi lutein+zeaxanthin.<sup>20</sup> Di samping karena beta karoten mungkin menghambat absorpsi lutein+zeaxanthin, penghilangan beta karoten juga mungkin menurunkan mortalitas pada perokok yang memiliki insiden kanker paru-paru yang lebih tinggi berkaitan dengan suplementasi beta karoten.<sup>(15,22)</sup>

Pada studi AREDS dan AREDS2, subjek yang mendapatkan manfaat atas suplementasi antioksidan adalah subjek dengan AMD *intermediate* atau *advanced* AMD pada satu mata.<sup>(20)</sup> Suplemen ini dapat diindikasikan pada pasien dengan *advanced* AMD pada mata sebelahnya.<sup>(8,20)</sup> Tidak ada bukti yang mendukung penggunaan suplementasi ini pada pasien dengan AMD sebelum level *intermediate*.<sup>(22)</sup>

#### 4.1.6 Terapi-terapi baru<sup>(1)</sup>

Pengobatan baru untuk AMD eksudatif berkembang dengan cepat. Metode lain untuk menghambat VEGF kini sedang dalam penelitian, seperti inhibitor reseptor tirosin kinase, atau *post-transcriptional silencing* pada gen. Terapi-terapi kombinasi dan radioterapi menggunakan *targeted focal delivery system* juga kini sedang dalam penelitian. Terapi yang sedang diteliti untuk kelainan retina genetik mungkin juga dapat diterapkan untuk AMD tahap lanjut.

##### **Pokok penting**

Pada saat ini belum terdapat studi yang memadai yang menunjukkan terapi kombinasi lebih baik daripada monoterapi.

*Level of Evidence* 1B, Rekomendasi A

#### 4.2 Pemberian Terapi

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, lesi neovaskular pada *wet* AMD mengalami kebocoran cairan plasma, sehingga menyebabkan lepasnya sebagian kompartemen jaringan dan lokulasi cairan di dalam neurosensori retina. Pembuluh darah baru (neovaskular) yang masih rapuh ini dapat menjadi bocor menyebabkan akumulasi darah di antara rongga di subretina. Lambat laun dapat terjadi fibrosis yang menyebabkan gangguan struktur jaringan retina secara permanen. Perluasan skotoma dengan kehilangan penglihatan yang berat juga tidak dapat dihindari. Oleh karena itu, terapi sebaiknya diberikan secepatnya tanpa menunda-nunda waktu lagi, lebih baik dalam kurun dua minggu setelah terbentuknya gejala awal atau ketika mulai terlihat adanya lesi yang dapat diterapi.<sup>(1)</sup>

Pasien-pasien AMD umumnya berusia lanjut. Bila terdapat kelainan sistemik sebaiknya tata laksana perlu bekerja sama (rujukan atau konsultasi) dengan spesialis penyakit dalam atau geriatri. Bila bila dianggap perlu, dapat dilakukan perawatan sebelum melakukan tindakan medis, dengan penentuan rawat jalan atau rawat inap ditentukan oleh RS masing-masing.



#### 4.2.1 Memulai terapi<sup>(1)</sup>

Diagnosis CNV harus ditegakkan sebelum memulai terapi. Tipe dan lokasi sebaiknya ditentukan dan dicatat. Pemeriksaan standar meliputi *best-corrected visual acuity* (BCVA), OCT (stratus 3 atau lebih tinggi), dan bila perlu FFA.<sup>(1,19)</sup>

Penyakit mata yang menyertai dan riwayat medis pasien perlu didokumentasikan, misalnya hipertensi, diabetes melitus, walaupun keberadaan penyakit-penyakit tersebut tidak dikontraindikasikan untuk pengobatan. Begitu pula, riwayat penggunaan antikoagulan perlu dicatat.

*Fluorescein angiography* mungkin tidak dapat dilakukan pada pasien dengan akses vena yang buruk atau pasien dengan riwayat alergi *fluorescein*.

Pemeriksaan OCT sebaiknya menilai tanda aktif yang meliputi:

- a. Ketebalan makula sentral (*central macular thickness*)
- b. Cairan subretinal (*subretinal fluid*)
- c. Cairan intraretinal (*intraretinal fluid*)

*Indocyanine green angiography* sebaiknya dipertimbangkan untuk dilakukan pada pasien dengan *retinal angiomatous proliferation* dan *idiopathic polypoidal choroidopathy* (IPC) untuk menegakkan diagnosis. Diagnosis akan memengaruhi pilihan terapi dan prognosis.

#### 4.2.2 Pemilihan terapi<sup>(1)</sup>

Dokter mata dengan pengetahuan dan pengalaman merawat pasien dengan AMD sebaiknya memulai terapi secepatnya dan menentukan terapi terbaik untuk pasien. Tujuan dari pengobatan adalah untuk memperbaiki atau stabilisasi penglihatan. Prinsip utama dalam pemilihan terapi adalah terapi terbaik yang sesuai dengan kebutuhan dan kondisi pasien, dengan mempertimbangkan beberapa hal seperti karakteristik pasien dan logistik.

Pengobatan dengan anti-VEGF diindikasikan bila:

1. Ada lesi neovaskularisasi subfovea aktif tipe apapun.
2. Pada pasien dengan lesi CNV *occult* atau gejala minimal atau lesi tanpa perburukan keadaan, maka dapat dilakukan observasi terlebih dahulu.

3. BCVA sebaiknya sama atau lebih baik daripada visus Snellen > 6/60 (LogMAR 1,2 atau 24 huruf ETDRS atau 6/60).
4. Tidak ada kerusakan struktur fóvea yang signifikan secara permanen.

**A. Pertimbangan lain saat memberikan terapi<sup>(1)</sup>**

**1. Lesi CNV bilateral aktif**

Sebaiknya kedua mata diterapi dengan anti-VEGF secara bersamaan. Bila menggunakan ranibizumab, satu vial ranibizumab untuk masing-masing mata. Pasien perlu diinformasikan mengenai peningkatan risiko akibat bertambahnya jumlah suntikan.

**2. Lesi hemoragik**

Walaupun terjadi perdarahan sebesar 50% atau lebih dari total lesi CNV, jangan menunda pemberian anti-VEGF.

**3. Tekanan intraokular meningkat**

Peningkatan tekanan intraokular (TIO) >30 mmHg juga bukan alasan untuk menunda pemberian anti-VEGF, namun peningkatan TIO juga harus diatasi.

**4. Bedah intraokular**

Pada kasus AMD eksudatif dengan katarak, sebaiknya AMD diterapi/ dikontrol terlebih dahulu sebelum dilakukan operasi katarak, bila memungkinkan. Bila CNV didiagnosis setelah dilakukan operasi intraokular atau ada reaktivasi CNV, pemberian anti-VEGF dapat dilakukan secepatnya sambil terus memantau luka katarak.

**B. Kriteria untuk tidak memberikan terapi<sup>(1)</sup>**

1. Kerusakan struktur fovea secara permanen
2. Bukti atau kecurigaan hipersensitivitas dengan ranibizumab atau produk sejenis.

### **4.2.3 Pemberian obat secara intravitreal<sup>(1)</sup>**

Penyuntikan intravitreal sebaiknya dilakukan oleh dokter spesialis mata yang sudah tersertifikasi oleh kolegium untuk melakukan tindakan ini. Risiko efek samping serius yang mungkin terjadi antara lain endoftalmitis, katarak, perdarahan vitreous, dan lepasnya retina.

#### **A. Lokasi<sup>(1)</sup>**

Sebaiknya dilakukan di dalam ruangan bersih dan steril. Pada klinik rawat jalan, ruangan sebaiknya tertutup dan bebas dari segala interupsi. Ruangan juga sebaiknya memiliki penerangan yang cukup, lantai yang mudah dibersihkan, dan langit-langit yang bersih supaya tidak ada kemungkinan debu/ debris jatuh ke dalam lapangan operasi. Fasilitas untuk mencuci tangan dan memakai sarung tangan juga penting, begitu pula fasilitas resusitasi juga mutlak harus tersedia. Meja/ kursi yang dapat dimundurkan sehingga pasien dapat diposisikan secara telentang juga diperlukan dan sebaiknya ruangan/ kamar operasi cukup luas sehingga walaupun tersedia banyak meja dan peralatan di dalam, dokter dan perawat dapat dengan mudah/ leluasa bergerak bebas.

#### **B. Persyaratan alat-alat minimal<sup>(1)</sup>**

Spekulum mata steril, *cotton bud* steril, duk mata steril, kaliper steril (*millimeter gauge*), larutan povidone iodine 5%, *syringe* (obat mungkin tersedia dalam kemasan *pre-filled syringe*), jarum untuk mengambil obat, jarum untuk injeksi ukuran 30 *gauge*, anestesi topikal, sarung tangan operasi, masker wajah operasi.

#### **C. Anestesi<sup>(1)</sup>**

Cukup diberikan anestesi topikal 5-10 menit sebelum penyuntikan. Pemberian lignokain 1-2% di subkonjungtiva atau subtenon boleh diberikan bila perlu.

#### **D. Persiapan pasien<sup>(1)</sup>**

Umumnya tidak perlu dilakukan pemeriksaan tajam penglihatan dan TIO sesaat sebelum dilakukan penyuntikan. Sebaiknya diteteskan obat midriatikum agar terjadi dilatasi pupil. Beberapa saat setelah disuntik, periksa segera apakah pasien dapat menghitung jari untuk memastikan arteri retina masih terperfusi dengan baik.

#### E. **Persiapan mata<sup>(1)</sup>**

Anestesi topikal, diikuti dengan larutan povidone iodine 5% dioleskan pada kelopak mata, tepi kelopak, dan di dalam kantung konjungtiva dengan waktu minimal 60 detik. Antibiotik tetes spektrum luas juga dapat diberikan sebelum dilakukan penyuntikan.

#### F. **Teknik operasi<sup>(1)</sup>**

- a. Persiapan pasien
- b. Persiapan mata
- c. Tutup wajah pasien dengan duk steril menyisakan matanya saja sebagai lapangan operasi
- d. Masukkan spekulum mata secara hati-hati, sehingga terposisikan dengan baik pada tepi kelopak dan bulu mata juga tidak sampai mengganggu lapangan operasi.
- e. Instruksikan pasien untuk melihat ke arah yang berlawanan dengan lokasi penyuntikan.
- f. Tandai lokasi penyuntikan pada mata dengan kaliper (hindari meridian horizontal bola mata):
  - 1) Afakik/ pseudofakik 3,0-3,5 mm dari limbus
  - 2) Fakik 3,5-4,0 mm dari limbus
- g. Boleh memakai *forceps* untuk memfiksasi mata lebih baik lagi.
- h. Suntikkan jarum *syringe* yang mengandung/ terhubung ke obat secara tegak lurus melalui sklera dengan ujungnya mengarah ke tengah bola mata (hindari kontak dengan lensa bagian posterior).
- i. Suntikkan obat secara perlahan-lahan dan hati-hati dengan dosis/ volume yang tepat (0,05-0,1 ml).
- j. Setelah selesai disuntikkan, keluarkan jarum perlahan-lahan.
- k. Boleh menggunakan *cotton bud* steril untuk mencegah refluks obat.
- l. Setelah itu, periksa penglihatan pasien dengan cara menguji apakah pasien masih bisa menghitung jari untuk memastikan arteri retina terperfusi dengan baik.

Jika pasien tidak dapat menerima cahaya dengan baik dan bola mata terasa keras pada perabaan:

- a. Cek gambaran/ penampilan arteri retina sentralis. Umumnya volume 0,05 ml jarang sampai menyebabkan oklusi arteri retina. Jika tekanan bola mata masih

tetap tinggi dengan visus persepsi cahaya atau lebih buruk, pertimbangkan untuk melakukan paracentesis kamera okuli anterior dalam 3-5 menit.

- b. Jika tekanan masih tetap tinggi, namun penglihatan mulai membaik, pertimbangkan untuk memberikan asetazolamid intravena.
- c. Setelah itu, teteskan antibiotik topikal spektrum luas. Pemberian antibiotik topikal boleh diberikan sampai satu minggu kemudian.

#### **G. Manajemen pascainjeksi (anti-VEGF dan triamsinolon asetonid)<sup>(1)</sup>**

Setelah dilakukan penyuntikan, perlu dilakukan pemeriksaan pada lokasi injeksi untuk memeriksa adanya vitreus pada daerah luka, mengukur TIO, menilai arteri retina sentralis, dan funduskopi. Walaupun demikian, pemeriksaan ini tidaklah diwajibkan.

Pasien harus diedukasi mengenai apa yang mungkin terjadi serta apa saja yang perlu dilakukan. Selain itu, pasien perlu diberikan nomor kontak jikalau terdapat masalah/ keadaan darurat. Edukasi pasien untuk segera datang ke RS jika terdapat gejala/ tanda endoftalmitis.

Kontrol berikutnya maksimal 4-6 minggu kemudian tergantung obat yang dipakai.

#### **4.2.4 Nilai ukur hasil<sup>(1)</sup>**

Parameter yang dapat diukur antara lain:

1. Tajam penglihatan (ETDRS) pada setiap kunjungan pasien
2. OCT pada setiap kunjungan pasien
3. FFA bila perlu menurut penilaian/ kebijakan masing-masing dokter spesialis mata

#### **4.2.5 Interval *follow-up*<sup>(1)</sup>**

Berikan *loading dose* anti-VEGF sebanyak tiga suntikan dengan interval 4 minggu, diikuti dengan fase *maintanance* (pemeliharaan) di mana pasien dipantau dengan ETDRS (LogMAR) BCVA, riwayat dan pemeriksaan, dan pemeriksaan OCT dan/ atau angiografi. Pemberian masing-masing dosis sebaiknya tidak kurang dari 4 minggu.

Diharapkan pasien dapat menerima tiga kali *loading dose* anti-VEGF, kecuali ada kontraindikasi tertentu.

#### 4.2.6 Keputusan untuk pemberian terapi ulang

Keputusan untuk pemberian terapi ulang diserahkan kepada dokter spesialis mata yang bersangkutan menurut penilaian/ kebijakan masing-masing sesuai regimen yang tersedia.<sup>(1)</sup> Sebenarnya tidak ada konsensus mengenai berapa interval ideal dari injeksi intravitreal anti-VEGF. Terdapat 3 protokol yaitu setiap bulan atau setiap 2 bulan, *treat and extend*, dan *prorenata* (PRN).<sup>(33)</sup> Yang dimaksud dengan *treat and extend* adalah suntikan anti-VEGF yang diberikan selang waktu berdasarkan respon pengobatan anti-VEGF sebelumnya, sementara PRN dilakukan berdasarkan ada atau tidak kemunculan cairan subretinal maupun intravitreal saat dilakukan *follow-up*.<sup>(33,34)</sup>

#### Kriteria untuk meneruskan terapi<sup>(1)</sup>

Setelah tiga kali *loading dose* anti-VEGF sebaiknya diberikan dengan interval 4 minggu apabila:

- a. Terdapat bukti aktivitas lesi yang persisten
- b. Lesi menunjukkan respon yang positif pada tiap penyuntikan
- c. Tidak ada kontraindikasi untuk meneruskan terapi

Aktivitas penyakit ditandai sebagai cairan/ perdarahan retina/sub-retina/sub-RPE baik secara klinis maupun melalui OCT, atau pertumbuhan lesi yang terlihat pada FFA (secara morfologis) dan penurunan/ perburukan fungsi penglihatan (fungsional).

#### 4.2.7 Penghentian/penundaan terapi<sup>(1)</sup>

##### **Pertimbangkan untuk menghentikan terapi bila:**

1. Tidak ada aktivitas penyakit.  
Penyakit dapat dianggap sudah inaktif apabila:
  - a. Tidak ada kemunculan kembali atau perburukan penyakit dilihat melalui OCT pada *follow-up* berikutnya setelah obat dihentikan
  - b. Tidak ada pertumbuhan lesi baru atau aktivitas lesi lainnya pada *follow-up* berikutnya setelah obat dihentikan
  - c. Tidak ada perburukan penglihatan akibat aktivitas CNV

- d. Terdapat cairan yang persisten pada OCT dalam *follow-up* terakhir setelah pergantian beberapa jenis anti VEGF
2. Terdapat satu atau lebih kejadian yang tidak diinginkan (*adverse events*) berkaitan dengan obat atau prosedur penyuntikan, meliputi:
    - a. Endoftalmitis
    - b. Lepasnya retina (ablasio retina)
    - c. Uveitis tidak terkontrol berat
    - d. Infeksi periokular
    - e. Komplikasi okular serius yang berkaitan dengan penggunaan anti-VEGF atau prosedur penyuntikan
    - f. Fenomena tromboembolik, meliputi *myocardial infarction* atau *cerebrovascular accident* pada 3 bulan pertama, atau tromboembolik rekurens yang diduga terkait dengan anti-VEGF
    - g. Kejadian yang tidak diinginkan serius lainnya, misal rawat inap di RS

**Pertimbangkan untuk menghentikan terapi secara permanen apabila:<sup>(1)</sup>**

1. Terdapat reaksi hipersensitivitas terhadap anti-VEGF. Sebaiknya diganti dengan terapi lain.
2. Penurunan/ perburukan BCVA pada mata yang diterapi kurang dari 15 huruf (absolut) pada 2 kunjungan secara berturut-turut, terkait akibat penyakit AMD dan bukan karena penyebab lainnya.
3. Penurunan/ perburukan BCVA sebanyak 30 huruf atau lebih dibandingkan dengan *baseline* dan/ atau tingkat penglihatan terbaik yang pernah dicapai sejak *baseline* karena diduga akibat respon yang buruk terhadap pengobatan atau adanya kejadian yang tidak diinginkan atau kombinasi keduanya.
4. Terdapat bukti perburukan morfologi lesi walaupun pengobatan/ terapi sudah maksimal, meliputi peningkatan ukuran lesi secara progresif yang dikonfirmasi dengan FFA, perburukan indikator OCT terhadap aktivitas penyakit CNV atau bukti lainnya seperti adanya perdarahan atau eksudasi cairan walaupun terapi sudah optimal selama 3 kunjungan berturut-turut.

#### 4.2.8 Menghentikan pasien dari *follow-up* ke klinik/ RS mata<sup>(1)</sup>

*Follow-up* dapat dihentikan apabila:

1. Ada keputusan untuk menghentikan pengobatan dengan anti-VEGF secara permanen
2. Tidak ada bukti adanya kondisi patologis lainnya pada mata yang membutuhkan investigasi atau terapi
3. Terdapat risiko rendah untuk terjadinya perburukan atau reaktivasi *wet* AMD lebih lanjut yang perlu diterapi, misal penglihatan sentral yang buruk atau adanya *scar* makula yang besar dan nonprogresif.

##### **Pokok penting**

Pasien perlu diedukasi tentang perlunya *follow-up* untuk pemantauan secara berkala bila sudah setuju untuk mendapatkan terapi obat intravitreal untuk AMD. Terapi dan *follow-up* dapat terus berlanjut sampai lebih dari 2 tahun.

*Level of Evidence* 1B, Rekomendasi A

Pemberian anti-VEGF hanya akan memperbaiki penglihatan pada sepertiga pasien, sebagian besar akan mempertahankan penglihatan, dan sebanyak 10% tidak responsif terhadap terapi.

Pasien harus mengerti risiko yang berkaitan dengan penyuntikan intravitreal dan diinstruksikan untuk melaporkan semua gejala yang menunjukkan kemungkinan endoftalmitis sesegera mungkin tanpa ditunda-tunda lagi.

#### 4.2.9 Rekomendasi untuk terapi AMD neovaskular (algoritme terapi)<sup>(1)</sup>

Anti-VEGF dapat digunakan untuk semua jenis lesi: klasik, klasik predominan, klasik minimal, dan *occult*.

Ketika merekomendasikan bevacizumab (Avastin) intraokular, sangatlah penting untuk menginformasikan kepada pasien bahwa Avastin belum terdaftar untuk indikasi di mata dan selama ini belum pernah melalui proses penelitian klinis dan evaluasi oleh pihak pemerintah untuk pemakaian di mata.



### **4.3 Manajemen AMD Non-Neovaskular**

#### **4.3.1 Pemantauan perburukan<sup>(1)</sup>**

Istilah “*dry AMD*” umumnya digunakan untuk menyatakan semua jenis kelainan yang terjadi pada fundus, mulai dari drusen dan perubahan pigmen, daerah atrofi, atau sampai atrofi geografik (AG). Hal ini bisa sangat membingungkan pasien. Istilah perlu dipakai dengan hati-hati. Istilah “*early AMD*” (AMD awal) sebaiknya dipakai untuk menggambarkan drusen dan perubahan pigmen dan bukan “*dry AMD*”. Untuk menghindari kebingungan, istilah “*dry AMD*” sebaiknya digunakan hanya untuk AG saja.

*Fundus angiography* memiliki manfaat yang kecil dalam menilai dan memantau perkembangan daerah atrofik. Walaupun belum pernah terbukti secara ilmiah, pencitraan *autofluorescence* (AF) kini diyakini sebagai metode pilihan untuk pencitraan AG dan pemantauan AMD non-neovaskular.

#### **4.3.2 Strategi untuk pencegahan *late AMD* (AMD lanjut)<sup>(1)</sup>**

##### **A. Sesuai dengan studi AREDS 2**

##### **B. Atrofi geografik (AG) progresif**

###### **1. Memprediksi perburukan dari *early AMD* menjadi AG**

Melalui pemeriksaan sejumlah foto fundus serial pada studi AREDS dengan AG pada *follow-up* terakhir, perburukan biasanya ditandai dengan adanya pembentukan drusen ukuran besar dan hiperpigmentasi, diikuti dengan regresi drusen, munculnya hipopigmentasi, dan akhirnya pembentukan AG, kadang kala diawali dengan munculnya deposit *refractile*.

###### **2. Proteksi selular**

AG diakibatkan oleh kematian sel RPE. Dengan mencegah sel mengalami apoptosis, perburukan AG dapat dicegah. Selanjutnya diperlukan penelitian untuk proteksi RPE pada AMD.

##### **C. Manajemen**

###### **1. Rehabilitasi *low vision***

Misalnya dengan kaca mata atau kaca pembesar.

### **Pokok penting**

Terapi untuk *late* AMD non-neovaskular masih terbatas dan terutama terdiri atas konseling dan rehabilitasi.

## **4.4 Manajemen Kebutaan/ Hilangnya Penglihatan Kronik/ Jangka Panjang**

### **4.4.1 Sesi konsultasi di klinik<sup>(1)</sup>**

- a. Memberitahukan kabar buruk. Pada saat pasien diberitahukan bahwa ia akan kehilangan penglihatannya, mereka cenderung untuk tidak mendengarkan informasi lainnya yang disampaikan. Oleh karena itu, sebaiknya diberikan keterangan/ informasi secara tertulis di akhir konsultasi mengenai kondisi mata mereka, terapi/ rehabilitasi yang tersedia, serta nomor kontak yang dapat dihubungi.
- b. Membeikan konseling, informasi, dan edukasi terhadap penyakit yang diderita sehingga pasien mengerti pentingnya *follow-up*. Hindari sesi diagnosis yang terlalu cepat/ tergesa-gesa.
- c. Pengalaman klinis dokter sangat penting dalam penerimaan pasien terhadap penyakitnya. Pasien sering mengeluh dokter yang menanganinya sering kali berlaku tidak empati/ peduli atau kurang jelas/ lengkap dalam penyampaian informasi. Oleh karena itu, penyampaian yang tepat akan memberikan kenyamanan pada pasien, sehingga pasien mengetahui harapan dan prognosis dari penyakitnya.
- d. Pentingnya memberikan informasi *follow-up* kepada pasien terutama dalam hal rehabilitasi. Bila ada suatu *eye center* atau institusi yang dapat membantu/ memfasilitasi pasien dengan masalah yang sama, sebaiknya diinformasikan kepada pasien, sehingga pasien tidak merasa bingung dan putus asa.
- e. Sediakan literatur/ bacaan di klinik yang dapat dibaca oleh pasien saat dia sedang menunggu di ruang dokter atau untuk dibawa pulang agar dapat dibaca di rumah, sehingga pasien mengetahui lebih jelas tentang penyakitnya.
- f. Berikan pelatihan kepada para staf agar mereka juga mengetahui penanganan pasien AMD yang tepat. Lakukanlah pelatihan ini terus-menerus.

#### 4.4.2 Yang perlu diketahui oleh pasien<sup>(1)</sup>

- a. Diagnosis yang jelas
- b. Prognosis
- c. Pilihan terapi bila tersedia
- d. Halusinasi—*Charles Bonnet Syndrome* (CBS)—banyak pasien dengan degenerasi makular akan mengalami halusinasi visual yang mengakibatkan pandangan menjadi terganggu, misalnya melihat wajah orang, garis lurus tegak/ datar, dsb. Halusinasi ini dapat mengakibatkan tekanan psikis dan emosional. Pasien sebaiknya diinformasikan mengenai kemungkinan terjangkit kondisi ini, namun biasanya akan sembuh dengan sendirinya dengan jarak waktu bervariasi mulai dari 18 bulan sampai bertahun-tahun.
- e. Faktor risiko dan upaya untuk memperbaikinya
  - Merokok
  - Pola makan dan nutrisi
    - i. Diet
    - ii. Suplemen tambahan
  - Cahaya matahari yang terang
- f. Melanjutkan pemeriksaan mata; mengapa dan seberapa sering
  - Penting diinformasikan mengenai perlunya pemeriksaan mata secara rutin/ teratur untuk menjamin kepatuhan pasien berobat.
  - Pasien dianjurkan untuk mengunjungi ahli kacamata (*optician*) sedikitnya setiap dua tahun atau lebih sering bila perlu.
- g. Tanggal untuk kunjungan berikutnya
- h. Perubahan pada penglihatan—jika pasien mengalami perubahan pada penglihatannya sebaiknya mendatangi bagian mata dalam waktu 1 minggu

#### 4.4.3 Rujukan ke pusat rehabilitasi *low vision*<sup>(1)</sup>

- a. Jikalau pasien mengalami kebutaan/ kehilangan penglihatan, sebaiknya diedukasi mengenai pusat rehabilitasi *low vision* (bila ada). Sebaiknya pasien sudah mulai diinformasikan sejak awal penyakit.
- b. Edukasi sedini mungkin juga berarti membantu pasien untuk memaksimalkan penglihatannya yang masih ada, serta bagaimana mengaplikasikannya dalam

pekerjaan/ kegiatan sehari-hari, membantu pasien untuk lebih mandiri dan percaya diri.

- c. Bila ada pusat rehabilitasi/ rujukan *low vision*, mohon informasikan kepada pasien.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

1. Pemilihan anti-VEGF diserahkan kepada pasien dengan memberikan penjelasan mengenai efektivitas, efikasi, dan keamanan. Ranibizumab dan aflibercept dapat digunakan untuk mengobati semua lesi CNV subfovea. Bevacizumab adalah obat intravena yang diindikasikan untuk karsinoma kolon dan penggunaannya untuk intraokular adalah *off-label*.<sup>(27,28)</sup>
2. PDT sebaiknya dilakukan dalam kurun waktu 1-2 minggu setelah angiogram *fluorescein*, lalu dilanjutkan dengan pemberian prorenata (PRN) setiap 3 bulan. PDT hanya direkomendasikan pada pasien dengan *classic* CNV.<sup>(1)</sup>
3. Sampai saat ini masih sangat sedikit data yang mendukung penggunaan PDT dengan kortikosteroid secara bersamaan.<sup>(1)</sup>
4. Pada saat ini belum terdapat studi yang memadai yang menunjukkan terapi kombinasi lebih baik daripada monoterapi.
5. Pasien perlu diedukasi tentang perlunya *follow-up* untuk pemantauan secara berkala bila sudah setuju untuk mendapatkan terapi obat intravitreal untuk AMD. Terapi dan *follow-up* dapat terus berlanjut sampai lebih dari 2 tahun.<sup>(1)</sup>
6. Terapi untuk *late* AMD non-neovaskular masih terbatas dan terutama terdiri atas konseling dan rehabilitasi.
7. Dalam melakukan terapi perlu memperhatikan berbagai faktor dalam penegakan diagnostik untuk menghindari pemilihan terapi yang kurang tepat.

## Daftar Pustaka

1. Ophthalmologists SDTRCo. Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. London: The Royal College of Ophthalmologists; 2013.
2. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2010;10(1):31.
3. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology*. 1998;116(4):506-13.
4. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282-9.
5. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2606-17.
6. Institute NE. Facts About Age-Related Macular Degeneration Bethesda, MD: National Eye Institute; 2015 [Available from: [https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts](https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts)].
7. Aflaro III D. Age-Related Macular Degeneration Second ed. Jablon E, Kerrison J, Sharpe K, Fontal M, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
8. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2015;122(1):162-9.
9. McCusker MM, Durrani K, Payette MJ, Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clinics in dermatology*. 2016;34(2):276-85.
10. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold J, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;293(11):1338-47.
11. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(3):401-4.
12. Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic epidemiology*. 2001;8(4):251-62.

13. Reference GH. Age-related Macular Degeneration: US National Library of Medicine 2018 [Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/age-related-macular-degeneration>.
14. Coscas G. Optical coherence tomography in age-related macular degeneration: Springer Science & Business Media; 2009.
15. Group A-REDSR. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. American journal of ophthalmology. 2001;132(5):668-81.
16. Ho A, Regillo C. Age-related macular degeneration diagnosis and treatment: Springer Science & Business Media; 2011.
17. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. Philadelphia: LWW; 2016.
18. Scanlon PH, Sallam A, van Wijngaarden P. A practical manual of diabetic retinopathy management: John Wiley & Sons; 2017.
19. Talisa E, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baumal CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. Ophthalmology. 2015;122(6):1228-38.
20. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC. Age-related macular degeneration: Springer Science & Business Media; 2012.
21. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. American journal of ophthalmology. 2008;145(2):239-48. e5.
22. Ophthalmology AAO. Preferred Practice Pattern® Guidelines.: Age Related Macular Degeneration. 2015. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>.
23. Group CR. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine. 2011;364(20):1897-908.
24. Maguire MG, Martin DF, Ying G-s, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2016;123(8):1751-61.

25. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
26. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
27. Network DRCR. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1193-203.
28. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
29. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, et al. Two-year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1212-9.
30. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A, Group FS. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(5):862-74. e3.
31. Schmidt–Erfurth U, Gabel P, Hohman T, Group PS. Preliminary Results From an Open–Label, Multicenter, Phase II Study Assessing the Effects of Same–Day Administration of Ranibizumab (Lucentis (TM)) and Verteporfin PDT (PROTECT Study). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(13):2960-.
32. Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology*. 2010;21(3):184.
33. Wai KM, Singh RP. Treat and Extend Dosing Regimen with Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmic Clinical Trials*. 2018;1(1):1.
34. Cui J, Sun D, Lu H, Dai R, Xing L, Dong H, et al. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study. *Eye*. 2018;32(2):391.