

**Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran**  
**RETINOPATI DIABETIKA**



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

# **PEDOMAN PENANGANAN RETINOPATI DIABETIKA DI INDONESIA**

## **EDITOR :**

1. dr. Dian Damera, SpM (K)
2. Dr. dr. Gitalisa Andayani, SpM (K)
3. Prof. Dr. Khalilul Rahman, SpM (K)
4. dr. Soefiandi Soedarman, SpM

## **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. Elvioza, SpM (K)
7. Dr. dr. Iwan Sovani, SpM (K)
8. dr. M. Firmansjah, SpM (K)
9. Dr. dr. Nadia Artha, SpM (K)
10. dr. Referano Agustiawan, SpM (K)
11. dr. Rumita Kadarisman, SpM (K)

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Salam sejahtera,

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas diterbitkannya buku Pedoman Nasional Penanganan Kedokteran Retinopati Diabetika di Indonesia ini. Kami dari Tim penyusun buku Pedoman Retinopati Diabetika Seminat Vitreoretina Perdami 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 retinopati diabetika yang meliputi definisi, faktor risiko, patofisiologi, klasifikasi, diagnosis, pemeriksaan penunjang dan prinsip penatalaksanaan retinopati diabetika. Disusun berdasarkan kepustakaan dan jurnal terkini dengan tujuan untuk dijadikan sebagai pedoman bagi dokter mata di Indonesia dalam mendiagnosis dan menatalaksana pasien-pasien dengan retinopati diabetika dalam praktek 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 Nasional Penanganan Kedokteran Retinopati Diabetika**

# DAFTAR ISI

<b>PEDOMAN PENANGANAN RETINOPATI DIABETIKA DI INDONESIA</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>RINGKASAN EKSEKUTIF</b> .....	viii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	2
1.3 Tujuan <sup>(2)</sup> .....	3
1.4 Sasaran <sup>(2, 8)</sup> .....	3
<b>BAB II METODOLOGI</b> .....	4
2.1 Pertanyaan Klinis Utama .....	4
2.2 Penelusuran Kepustakaan .....	4
2.3 Telaah Kritis .....	5
<b>BAB III RETINOPATI DIABETIKA</b> .....	6
3.1 Patofisiologi .....	6
3.2 Klasifikasi .....	6
3.3 Diagnosis <sup>(9, 10)</sup> .....	10
<b>BAB IV PENATALAKSANAAN</b> .....	13
4.1 Non-Proliferative Retinopati Diabetika (NPRD) .....	13
4.2 Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) .....	14
4.3 Advance PDR .....	16
4.4 Edema Makula Diabetik (EMD) .....	17
4.5 Anti-VEGF .....	18
4.5.1 Ranibizumab .....	19
4.5.2 Bevacizumab .....	21

4.5.3 Aflibercept.....	21
4.6 Terapi Laser fotokoagulasi.....	23
4.7 Terapi Steroid intravitreal .....	24
<b>BAB V KESIMPULAN DAN REKOMENDASI.....</b>	<b>26</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>27</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> <i>Levels of Evidence for Therapeutic Studies*</i> .....	4
<b>Tabel 2.</b> Klasifikasi Internasional Edema Makula Diabetika (EMD) .....	9

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Diagram pengobatan EMD berdasarkan <i>Central-Involvement</i> dan Penglihatan.....	18
<b>Gambar 2.</b> Diagram pengobatan anti-VEGF berdasarkan DRCC.net, pengobatan ulang dan jadwal <i>follow-up</i> .....	19

## RINGKASAN EKSEKUTIF

Retinopati Diabetika merupakan penyakit pada pembuluh darah mikro retina yang bersifat kronik progresif dan dapat mengancam penglihatan. Retinopati Diabetika terjadi akibat hiperglikemia kronik yang mengarah pada serangkaian perubahan mikrovaskular pembuluh darah retina. Retinopati Diabetika dapat diklasifikasikan menjadi Retinopati Diabetika Nonproliferatif, Retinopati Diabetika Proliferatif yang terjadi pada tahap lanjut hingga edema makula diabetika. Dalam PNPk ini, akan dibahas mengenai Retinopati Diabetika termasuk di dalamnya mengenai edema makula diabetika.

Diagnosa retinopati diabetika dapat ditegakan melalui anamnesis, ditunjang dengan pemeriksaan penunjang seperti foto fundus dan *optical coherence tomography (OCT)*. Terdapat beberapa pengobatan utama untuk retinopati diabetika diantaranya laser fotokoagulasi, suntik intravitreal anti-VEGF, injeksi intravitreal kortikosteroid, dan vitrektomi. Cara terbaik untuk mencegah perburukan retinopati diabetika adalah dengan mengendalikan kadar gula darah secara optimal.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Retinopati Diabetika (RD) adalah penyakit pada pembuluh darah mikro retina yang bersifat di bawah progresif yang dapat mengancam penglihatan dan dikaitkan dengan hiperglikemi berkepanjangan dan kondisi-kondisi lain yang berhubungan dengan diabetes mellitus (DM) seperti hipertensi. RD merupakan kelainan retina yang dapat terjadi pada hampir seluruh pasien dengan diabetes melitus yang telah berlangsung lama.<sup>(1)</sup> RD terjadi akibat hiperglikemia kronik yang menyebabkan serangkaian perubahan mikrovaskular pembuluh darah retina.

Retinopati Diabetika merupakan penyebab kebutaan utama pada pasien berusia 20-64 tahun di seluruh dunia. *World Health Organisation* (WHO) menyatakan bahwa RD adalah penyebab kebutaan pada 4,8% dari seluruh 39 Juta penderita kebutaan di dunia,<sup>(2)</sup> sedangkan di Indonesia, RD merupakan komplikasi kedua terbanyak setelah nefropati.<sup>(3)</sup> Angka ini akan meningkat secara cepat seiring dengan makin banyaknya penderita diabetes melitus, sehingga WHO pun memasukkan RD sebagai salah satu program dalam inisiatif *global 'Vision 2020: The Right to Sight'*.<sup>(2)</sup>

Saat ini diperkirakan terdapat lebih dari 170 juta penderita DM di seluruh dunia dan diperkirakan akan mencapai 366 juta penderita pada tahun 2030 nanti. Pada tahun 2000 di Indonesia terdapat sekitar 8 juta penderita DM dan pada tahun 2030 diperkirakan akan bertambah menjadi 21 juta lebih.<sup>(4)</sup>

Semakin lama seseorang menderita DM akan semakin besar kemungkinan untuk menderita komplikasi. Komplikasi yang paling banyak ditemukan pada penderita DM, adalah RD yaitu sebesar 75% pada pasien yang telah menderita DM selama 20 tahun. RD merupakan penyakit yang tidak mempunyai gejala yang mengkhawatirkan pada awalnya, namun perkembangan RD dapat mengakibatkan kebutaan. Deteksi awal dan kontrol teratur dapat menghindari 90% kebutaan akibat RD.<sup>(5)</sup>

Prevalensi RD di dunia secara umum adalah 34,6%,<sup>(6)</sup> sedangkan di Indonesia prevalensi RD secara umum adalah 43,1% dengan angka *sight treathening* RD sebesar 26,1%.<sup>(7)</sup> Sebagian besar dari penderita DM hidup dengan penghasilan yang rendah di negara yang belum atau sedang

berkembang. Di negara-negara berkembang, termasuk di Indonesia, penatalaksanaan DM belum sepenuhnya berjalan sesuai pedoman (Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia mengenai tata laksana DM tipe 2),<sup>(8)</sup> termasuk deteksi dini dan tata laksana Retinopati Diabetika. Panduan ini diharapkan akan menjadi acuan bagi seluruh Dokter Spesialis Mata dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Indonesia.

Hilangnya penglihatan dan kebutaan pada pasien retinopati diabetika umumnya terjadi akibat edema makula, nonperfusi kapiler makula, perdarahan vitreous, dan distorsi atau ablasi retina traksional, serta komplikasi glaukoma neovaskular. Pada kasus-kasus yang mengancam penglihatan ini, perlu dilakukan intervensi berupa laser fotokoagulasi, injeksi obat-obatan intravitreal atau operasi vitreoretina (vitrektomi).<sup>(9, 10)</sup>

## **1.2 Permasalahan**

1. Meningkatnya jumlah penyandang diabetes melitus dan berakibat meningkatnya jumlah penderita retinopati diabetika, yang bila tidak dilakukan tata laksana yang baik dapat menyebabkan gangguan penglihatan permanen yang menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien DM.<sup>(6)</sup>
2. RD menyebabkan gangguan penglihatan dan kebutaan pada usia produktif.<sup>(11)</sup>
3. Kesadaran masyarakat mengenai pentingnya deteksi dini serta pemeriksaan berkala retinopati diabetik pada pasien diabetes masih kurang.<sup>(12, 13)</sup>
4. Masih terbatasnya jumlah tenaga kesehatan (baik dokter umum maupun spesialis mata) dan sarana kesehatan yang ada di Indonesia jika dibandingkan dengan jumlah penduduk, dan umumnya masih terpusat di kota-kota besar.<sup>(14)</sup>
5. Fasilitas atau alat untuk deteksi dini dan tata laksana retinopati diabetik tidak dapat dilakukan di fasilitas kesehatan layanan primer; umumnya terdapat di fasilitas layanan sekunder dan tersier (termasuk RS khusus mata).<sup>(15)</sup>
6. Kondisi geografis Indonesia yang kurang menguntungkan karena merupakan negara kepulauan, sehingga masyarakat yang berada di pulau-pulau kecil mengalami kesulitan untuk mendatangi fasilitas pelayanan kesehatan mata karena tidak semua pulau atau daerah terpencil memiliki fasilitas tersebut.<sup>(15)</sup>

7. Manajemen pasien retinopati diabetika memerlukan strategi yang berkesinambungan termasuk deteksi kontrol berkala, monitoring dengan pencitraan retina (contoh: foto retina), dan tata laksananya dapat membutuhkan biaya yang cukup besar. <sup>(9, 10)</sup>

### **1.3 Tujuan<sup>(2)</sup>**

1. Tujuan Umum

Menurunkan angka kebutaan yang disebabkan oleh retinopati diabetika.

2. Tujuan Khusus

- a. Membuat rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah untuk membantu para tenaga kesehatan, baik dokter umum maupun dokter spesialis mata dalam menegakkan diagnosis, mengevaluasi dan penatalaksanaan retinopati diabetika.
- b. Memberikan rekomendasi bagi rumah sakit atau penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

### **1.4 Sasaran<sup>(2, 8)</sup>**

1. Dokter umum dan dokter spesialis mata untuk dapat melakukan deteksi dini atas kasus retinopati diabetika sehingga panduan ini dapat diterapkan di rumah sakit maupun di layanan kesehatan primer.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan kedokteran serta kelompok profesi terkait.

## BAB II

### METODOLOGI

#### 2.1 Pertanyaan klinis utama

Bagaimana diagnosis dan tata laksana terbaik retinopati diabetika berdasarkan bukti ilmiah ?

#### 2.2 Penelusuran Kepustakaan

Dilakukan penelusuran *database Pubmed* dan *Google Scholar*, untuk artikel yang diterbitkan berkaitan dengan diagnosis dan tata laksana retinopati diabetika. Kata kunci digunakan dalam penelusuran adalah: retinopati diabetika, *laser photocoagulation*, dan anti-VEGF. Berdasarkan artikel yang didapat, dipilih relevansinya. Batasan yang dipakai adalah artikel jurnal dengan teks berbahasa Inggris, publikasi kurang dari 20 tahun terakhir, dan tergolong level 1 berdasarkan *level of evidence*.

**Tabel 1.** Levels of Evidence for Therapeutic Studies

Level	<i>Type of evidence</i>
IA	<i>Systematic review (with homogeneity) of RCTs</i>
IB	<i>Individual RCT (with narrow confidence intervals)</i>
IC	<i>All or none study</i>
IIA	<i>Systematic review (with homogeneity) of cohort studies</i>
IIB	<i>Individual Cohort study (including low quality RCT, e.g. &lt;80% follow-up)</i>
IIC	<i>“Outcomes” research; Ecological studies</i>
IIIA	<i>Systematic review (with homogeneity) of case-control studies</i>
IIIB	<i>Individual Case-control study</i>
IV	<i>Case series (and poor-quality cohort and case-control study)</i>
V	<i>Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology bench research or “first principles”</i>

### **2.3 Telaah Kritis**

Hasil penelusuran telah dilakukan telaah kritis oleh 11 pakar vitreoretina, dan telah dijabarkan dalam Pedoman Tata laksana Retinopati Diabetika <sup>(8)</sup> yang disusun oleh Kelompok Seminat Vitreoretina Persatuan Dokter Spesialis Mata Indonesia.

## **BAB III**

### **RETINOPATI DIABETIKA**

#### **3.1 Patofisiologi**

Retinopati Diabetika merupakan suatu mikroangiopati pada arteriol prakapiler retina, kapiler dan venula. Pembuluh darah besar dapat terkena juga. Retinopati memiliki karakteristik sumbatan mikrovaskular dan kebocoran pembuluh darah.<sup>(10)</sup>

Faktor-faktor yang diduga bertanggung jawab untuk terjadinya sumbatan mikrovaskular adalah: penebalan membran basalis kapiler, kerusakan pada sel endotel, dan proliferasi jaringan fibrosa retina, perubahan pada sel darah merah yang menyebabkan transpor oksigen yang buruk serta peningkatan agregasi trombosit. Hipoksia pada retina akan merangsang pembentukan pembuluh darah baru (*vasoformative substance*) pada retina, nervus optikus dan juga pada iris (*rubeosis iridis*). Salah satu faktor *vaso-formative* yang paling penting dalam patogenesis retinopati diabetika adalah *vascular endothelial growth factor (VEGF)*.<sup>(10, 16, 17)</sup>

Elemen seluler dari kapiler retina terdiri dari sel endotel dan perisit yang menjadi batas antara retina dan darah (*blood-retinal barrier*). Pada keadaan normal, terdapat satu sel perisit pada satu sel endotel. Sedangkan pada pasien dengan diabetes, terjadi penurunan jumlah perisit sehingga dinding pembuluh darah kehilangan integritasnya dan menyebabkan permeabilitas pembuluh darah meningkat dan merusak *blood retinal barrier*. Akibatnya, terjadi kebocoran dari pembuluh darah, perdarahan dan edema retina.<sup>(6, 12, 13)</sup>

#### **3.2 Klasifikasi**

Retinopati diabetika dapat diklasifikasikan menjadi retinopati diabetika nonproliferatif yang merupakan fase awal penyakit, serta retinopati diabetika proliferasi yang terjadi pada tahap lanjut.<sup>(9, 10)</sup>

## 1. Retinopati Diabetika NonProliferatif / *Non Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) <sup>(9, 10)</sup>

Perubahan mikrovaskular pada tahap ini terbatas pada retina dan tidak melebihi *Internal Limiting Membrane* (ILM). Gambaran yang dapat ditemukan di antaranya:

- Mikroaneurisma
- Area nonperfusi kapiler
- Infark *Nerve Fiber Layer* (NFL)
- Perdarahan *dot blot* pada daerah intraretina
- Edema retina
- Eksudat Keras
- Abnormalitas arteriol
- Dilatasi dan *beading* vena-vena retina

Retinopati Diabetika NonProliferatif sendiri dibagi menjadi tahapan-tahapan sebagai berikut menurut gambaran klinisnya:

- a. Ringan : terdapat satu atau lebih mikroaneurisma
- b. Sedang : terdapat mikroaneurisma, perdarahan *dot blot*, eksudat keras, *cotton wool spots* (CWS), *beading* vena, penyempitan lumen arteri, serta adanya *Intraretinal Microvascular Abnormalities* (IRMA).
- c. Berat : disebut juga retinopati diabetika proliferasi. Dapat ditemukan kelainan yang terdapat pada NPDR sedang ditambah dengan adanya satu dari tiga keadaan berikut (aturan 4:2:1 pada ETDRS):
  - perdarahan *dot blot* di empat kuadran retina
  - *venous beading* di dua kuadran
  - IRMA di satu kuadran retina.
- d. Sangat Berat : terdapat dua dari tiga karakteristik di atas. NPDR tipe ini memiliki kemungkinan 45% berkembang menjadi retinopati diabetika proliferasi dalam satu tahun.

## 2. Retinopati Diabetika Proliferatif / *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR)<sup>(9, 10)</sup>

Tahap lanjut dari retinopati diabetika ini terjadi akibat pembentukan neovaskularisasi yang disebabkan iskemia retina pada penyakit diabetes. Perdarahan merupakan tanda utama PDR. Proliferasi jaringan fibrovaskular ini terbentuk melalui tiga tahapan:

- Pertumbuhan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) dengan jaringan fibrosa melewati *Internal Limiting Membrane* (ILM).
- Neovaskularisasi ini mengalami pembesaran dan pertumbuhan, dengan peningkatan komponen fibrosa.
- Neovaskularisasi mengalami regresi, meninggalkan proliferasi fibrovaskular residual sepanjang *posterior hyaloid*.

Berdasarkan tingkat proliferasi fibrovaskular, PDR dapat dibagi menjadi beberapa tingkatan. Lokasi tumbuhnya pembuluh darah baru dapat terjadi pada diskus (NVD) atau di tempat lain (NVE) :

- **PDR Awal** : Pembuluh darah baru terdapat pada diskus atau dalam jarak 1DD (disc diameter) atau neovaskularisasi di tempat lain.
- **PDR Risiko Tinggi**: terdapat NVD  $> \frac{1}{4}$  DD, atau NVD  $< \frac{1}{4}$  DD dengan perdarahan vitreous, atau NVE  $> \frac{1}{2}$  DD dengan perdarahan vitreous.
- **PDR Advanced**: Kriteria pada PDR risiko tinggi ditambah dengan adanya ablasi retina traksional yang melibatkan makula, dengan atau tanpa perdarahan vitreous.

## 3. Edema Makula Diabetika (EMD) dan *Clinically Significant Makular Edema* (CSME)<sup>(9, 10)</sup>

Edema retina yang mengancam atau melibatkan makula merupakan konsekuensi penglihatan dari permeabilitas vaskular yang abnormal pada retinopati diabetika. Penebalan retina akibat EMD dapat terjadi secara lokal maupun difus. Pada retinopati diabetika dikenal dua istilah untuk menggambarkan keadaan edema makula, yaitu CSME dan EMD.

*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) mendefinisikan CSME berdasarkan penilaian foto fundus untuk keadaan sebagai berikut:

- a. Edema retina yang terletak pada bagian tengah makula atau dalam jarak 500 µm dari tengah makula
- b. Eksudat keras pada atau dalam jarak 500 µm dari bagian tengah makula apabila terdapat penebalan retina di sekitarnya
- c. Zona penebalan lebih besar daripada *I-disc area* apabila terdapat pada area dalam jarak *I-disc* diameter dari bagian tengah makula

Namun dalam praktek klinik sehari-hari istilah CSME sudah jarang digunakan. Klasifikasi yang saat ini digunakan adalah EMD. *International Council of Ophthalmology* mengklasifikasikan EMD dalam 3 (tiga) kategori dan penentuan tingkat keparahan EMD berdasarkan kategori tersebut akan menentukan kebutuhan penanganan dan rekomendasi penanganan tingkat lanjut.<sup>(18)</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi Internasional Edema Makula Diabetika (*Diabetic Macular Edema – EMD*)<sup>(18)</sup>

Edema Makula Diabetika (EMD)	Temuan yang dapat diamati pada <i>Dilated Ophthalmoscopy</i> *
Tidak ada EMD	Tidak terdapat penebalan retina atau eksudat keras pada makula
<i>Noncentral-involved</i> EMD	Penebalan retina pada makula yang tidak meliputi zona <i>central subfield</i> dengan diameter 1 mm
<i>Central-involved</i> EMD	Penebalan retina pada makula yang meliputi zona <i>central subfield</i> dengan diameter 1 mm

\*Eksudat keras merupakan sebuah tanda adanya edema makula sekarang atau sebelumnya. EMD didefinisikan sebagai penebalan retina, dan membutuhkan penilaian tiga dimensi yang paling baik dilakukan melalui sebuah pemeriksaan pelebaran menggunakan *slit-lamp biomicroscopy* dan/atau *stereo-fundus photography*.

### 3.3 Diagnosis <sup>(9, 10)</sup>

➤ Anamnesis

Anamnesis awal harus mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

- Lamanya menderita diabetes
- Kontrol gula darah (Hemoglobin A1c)
- Pengobatan yang telah dilakukan
- Riwayat penyakit lain (misalnya obesitas, gangguan ginjal, hipertensi sistemik, pemeriksaan serum lipid, kehamilan)
- Riwayat penyakit mata yang pernah dialami (trauma, injeksi okular, operasi, termasuk terapi laser dan operasi refraktif)

➤ Gejala klinik:

- Asintomatik (tidak ada gejala); bila kelainan pada retinopati diabetika belum menyebabkan gangguan pada makula atau media penglihatan
- Penglihatan buram
- *Floater*
- Penglihatan mendadak terhalang (pada perdarahan vitreus)
- *Flashes* (bila terjadi lepasnya retina)
- Tirai bayangan (bila terjadi lepasnya retina)
- Rasa sakit pada atau sekitar mata (akibat tekanan bola mata meningkat pada glaukoma neovaskular)

➤ Diagnosis

Pemeriksaan awal harus meliputi:

- Tajam penglihatan

Ditentukan dengan memakai kartu *Snellen* dan hasilnya ditetapkan dalam angka metrik 6/6, 6/50 dan seterusnya. Pada beberapa penelitian sering juga dipakai kartu log MAR (*logarithm of the Minimum Angle of Resolution*) yang dianggap lebih menggambarkan ketepatan penilaian.

- *Slit lamp biomicroscopy*

Dengan alat ini dapat dinilai kondisi segmen anterior dari bola mata. Sering kali pada penderita DM dapat ditemukan adanya katarak atau neovaskularisasi iris.<sup>(6, 19)</sup>

- Tekanan Intraokular (TIO)

Kemungkinan terjadinya glaukoma pada penderita DM, perlu dideteksi sejak awal.

- Gonioskopi (atas indikasi)

- Funduskopi pupil lebar:

- Evaluasi polus posterior
- Retina perifer dan vitreus
- Adanya edema makula
- NVD dan/atau NVE
- Tanda-tanda NPDR berat (perdarahan retina luas atau mikroaneurisma, *venous beading*, dan IRMA)
- Perdarahan vitreus atau praretina

Pemeriksaan Penunjang meliputi:

1. Foto Fundus

Foto fundus merupakan alat diagnostik penting dalam deteksi RD. Berguna pula untuk mendokumentasikan perkembangan penyakit serta respon terhadap terapi.<sup>(9, 20)</sup>

*Colour fundus photography* (CFP) memperlihatkan beberapa fitur retinopati diabetika, seperti:

- Mikroaneurisma
- Perdarahan intraretina
- *Hard exudates*
- Abnormalitas vena seperti dilatasi vena dan *tortuosity*
- *Venous beading*
- Neovaskularisasi
- Perdarahan preretina
- Neovaskular pada diskus optik (NVD) dan tempat lain (NVE)

- Proliferasi fibrovaskular luas pada mata dengan PDR *Advanced*

## 2. *Optical Coherence Tomography* (OCT)

Saat ini OCT merupakan alat diagnostik sangat penting dalam mendiagnosis EMD.<sup>(21)</sup> OCT dapat menghasilkan gambar dengan resolusi tinggi yang menggambarkan potongan lintang lapisan retina secara *in vivo* sehingga dapat menggambarkan ketebalan retina, melihat edema makula, serta dapat mengidentifikasi adanya traksi vitreomakula.

## 3. *Fluorescein Angiography* (FA)

Pemeriksaan angiografi merupakan tes yang bernilai klinis untuk pasien tertentu dengan retinopati diabetika, digunakan untuk petunjuk dalam mengetahui letak kebocoran dan iskemia retina.<sup>(6, 22)</sup>

FA berguna untuk membedakan apakah pembengkakan makula disebabkan oleh karena diabetes atau karena penyakit makula lainnya. FA dapat mengidentifikasi daerah nonperfusi pada area fovea makula bahkan pada seluruh area makula. FA juga dapat mendeteksi kapiler retina nonperfusi yang tidak dapat diobati setelah operasi dengan laser *scatter*.<sup>(6)</sup>

## 4. *Ultrasonography* (USG)

USG merupakan salah satu pemeriksaan penunjang pada pasien diabetes dengan media yang keruh (umumnya karena katarak atau perdarahan vitreus) dan ablasi retina traksional.<sup>(23)</sup>

## BAB IV

### PENATALAKSANAAN

#### 4.1 *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR)

- NPDR Ringan Sedang

Sebagaimana yang direkomendasikan ETDRS, tidak ada indikasi terapi untuk *background* RD. Perkembangan menjadi retinopati yang lebih lanjut berhubungan dengan kontrol penyakit diabetes dan risikonya dapat dikurangi dengan kontrol gula darah intensif, tekanan darah dan lipid pada pasien diabetes tipe 2.<sup>(8, 18)</sup>

#### **Rekomendasi:**

1. Kontrol faktor-faktor risiko sistemik pada pasien dengan diabetik makulopati dengan mengontrol tekanan darah dan kontrol glikemik yang optimal.
2. Terapi statin kecuali jika terdapat kontraindikasi medis, dengan pertimbangan penambahan fenofibrat untuk pasien diabetes tipe 2.

*Level of evidence IV, Rekomendasi C*

- NPDR Berat

Saat retinopati mendekati stadium proliferasi, terapi fotokoagulasi laser pan-retina (PRP) dapat dipertimbangkan untuk mencegah perkembangannya menjadi PDR dengan risiko tinggi. Terapi fotokoagulasi laser pan-retina harus dipertimbangkan untuk retinopati diabetika NPDR (berat-sangat berat) dengan tambahan kondisi:

- Pasien usia tua dengan diabetes tipe 2
- Sulit untuk memeriksa retina
- Riwayat operasi katarak: kemungkinan terjadi inflamasi
- Satu mata terkena retinopati diabetika proliferasi
- Kunjungan klinik rutin tidak memungkinkan
- Sulit untuk melakukan pemeriksaan pada pasien karena alasan tertentu

Direkomendasikan pada pasien dengan retinopati proliferasi lanjut untuk menjalani pemeriksaan *slit lamp* biomikroskopi secara rutin untuk melihat gambaran iskemia retina. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan retina lapang luas selain foto deteksi standar. Interval antara pemeriksaan tergantung derajat retinopati. Foto fundus berwarna digital merupakan pemeriksaan tambahan yang berguna. Foto fundus berwarna dan *slit-lamp* biomikroskopi sudah cukup mampu untuk mengidentifikasi gambaran awal iskemia, kelanjutan dari gangguan perfusi kapiler dapat lebih akurat diperiksa dengan fundus *fluorescein angiography* (FFA). *Indocyanine green angiography* (ICG) bukan merupakan indikasi kecuali terdapat perubahan retina bagian luar, contohnya untuk mendiagnosis neovaskularisasi koroid *post laser* di mana perdarahan mengaburkan permasalahan yang sebenarnya.

**Kesimpulan:**

1. Pantau secara ketat kemungkinan perkembangannya menjadi PDR.
2. Pertimbangkan secara dini terapi fotokoagulasi laser pan-retina pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan pasien-pasien dengan NPDR berat.

**Rekomendasi:**

1. Disarankan untuk melakukan untuk menjalani pemeriksaan *slit lamp* biomikroskopi secara rutin untuk melihat gambaran iskemia retina.
2. Lakukan pemeriksaan retina lapang luas selain foto deteksi standar.

*Level of evidence IV, Rekomendasi C*

#### **4.2 Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)**

- Terapi fotokoagulasi laser pan-retina

Terapi fotokoagulasi laser pan-retina (PRP) diindikasikan untuk pembuluh darah baru pada retina (NVD, NVE). Jika memungkinkan, PRP harus dilaksanakan pada hari yang sama atau dalam rentang waktu 2 minggu setelah diagnosis. Pemeriksaan fluoresen angiografi awal akan

berguna untuk menilai perfusi makula, iskemia retina, dan aktivitas neovaskular setelah PRP yang pertama.

Terapi awal dapat menghindari eksaserbasi edema makula yang telah ada atau traksi pada retina. Terapi laser *scatter* dititiasi pada pasien dengan kekuatan yang cukup untuk menciptakan respon retina putih-keabuan dan jumlah tembakan laser cukup untuk neovaskular yang meluas dan perfusi kapiler yang buruk. Hal ini dapat meminimalkan efek yang tidak diinginkan pada lapangan pandang saat ingin meraih regresi neovaskularisasi.

- Terapi Injeksi Anti-VEGF

DRCR.net melakukan studi *Protocol S* yang bertujuan untuk membandingkan efikasi dan keamanan PRP dengan terapi injeksi dengan ranibizumab 0,5 mg pada pasien PDR. Penelitian dilakukan dengan pengujian acak terkontrol. Pada studi ini dilakukan kunjungan bulanan untuk menilai status neovaskularisasi.

Pada tahun kedua, tajam penglihatan meningkat sebanyak +2,8 huruf dari baseline pada kelompok ranibizumab dan pada kelompok PRP peningkatan yang dialami sebanyak +0,2 huruf dari *baseline* dengan perbedaan rata-rata 2,2 huruf antara kedua kelompok ( $p < 0,001$ ).

Hal ini menunjukkan bahwa kelompok dengan terapi dengan ranibizumab 0,5 mg menunjukkan hasil tajam penglihatan noninferior dibandingkan dengan terapi PRP untuk pasien PDR pada tahun kedua. Pada studi ini juga tidak ditemukan efek samping yang signifikan.

**Kesimpulan:**

1. Terapi fotokoagulasi laser pan-retina diindikasikan untuk pembuluh darah baru pada retina.
2. Studi klinis terbaru menunjukkan bahwa terapi injeksi anti-VEGF (ranibizumab) terbukti aman dan efektif untuk pengobatan PDR hingga paling sedikit 2 tahun.

**Rekomendasi:**

1. Terapi standar dengan PRP.
2. Dapat digunakan terapi anti-VEGF sebagai terapi adjuvan.

### 4.3 *Advanced PDR*

Pada beberapa pasien, kondisi retinopati diabetika yang dialami sudah dalam kondisi lanjut sehingga terapi PRP terlihat hanya memberikan efek yang sangat sedikit dalam mengatasi perkembangan pembuluh darah baru, perkembangan traksi *retinal detachment*, perdarahan dan perkembangan neovaskularisasi segmen anterior. Pada kasus seperti ini, vitrektomi dini dapat mempertahankan penglihatan, khususnya pada pasien dengan diabetes tipe 1. Jika terjadi penundaan dalam pemberian PRP karena adanya perdarahan vitreous atau hal lain yang menyebabkan kesulitan dalam menggambarkan retina, dapat dipertimbangkan untuk melakukan vitrektomi.

Apabila sudah terjadi PDR disertai perdarahan vitreus atau tertariknya retina oleh jaringan proliferasi, maka harus dilakukan operasi vitrektomi.

Vitrektomi diindikasikan, apabila:

- Terdapat perdarahan vitreus yang hebat dan lama
- Terdapat ablasio retina traksional yang melibatkan atau mengancam makula
- Kombinasi ablasio retina traksional dan regmatogen
- Edema makula difus yang berhubungan dengan traksi pada hialoid posterior
- Perdarahan vitreus signifikan yang berulang walaupun telah dilakukan PRP maksimal

Sebuah studi dilakukan oleh Mehmet Demir, et. al untuk membandingkan efek injeksi anti-VEGF sebelum vitrektomi pada pasien dengan perdarahan intravitreal pada pasien pseudofakia dengan PDR. Anti-VEGF disuntikkan 3 hari sebelum vitrektomi. Hasil menunjukkan bahwa injeksi anti-VEGF dapat menurunkan angka kejadian *Vascular Hemorrhage* (VH) selama dan sesudah vitrektomi pada pasien PDR. Studi ini juga menunjukkan bahwa injeksi anti-VEGF membantu dalam penghambatan proliferasi fibrovaskular sebelum vitrektomi sehingga mempermudah proses operasi dan mengurangi waktu operasi.

**Kesimpulan:**

1. Vitrektomi diindikasikan untuk pasien dengan PDR yang sudah lanjut.
2. Perkembangan proliferasi fibrovaskular pada pasien PDR dapat mengarah pada ablasi retina.
3. Pembedahaan vitrektomi dapat dilakukan untuk penglihatan dengan mengangkat perdarahan di vitreus dan memperbaiki jaringan retina yang mengalami perdarahan dan proliferasi

**Rekomendasi:**

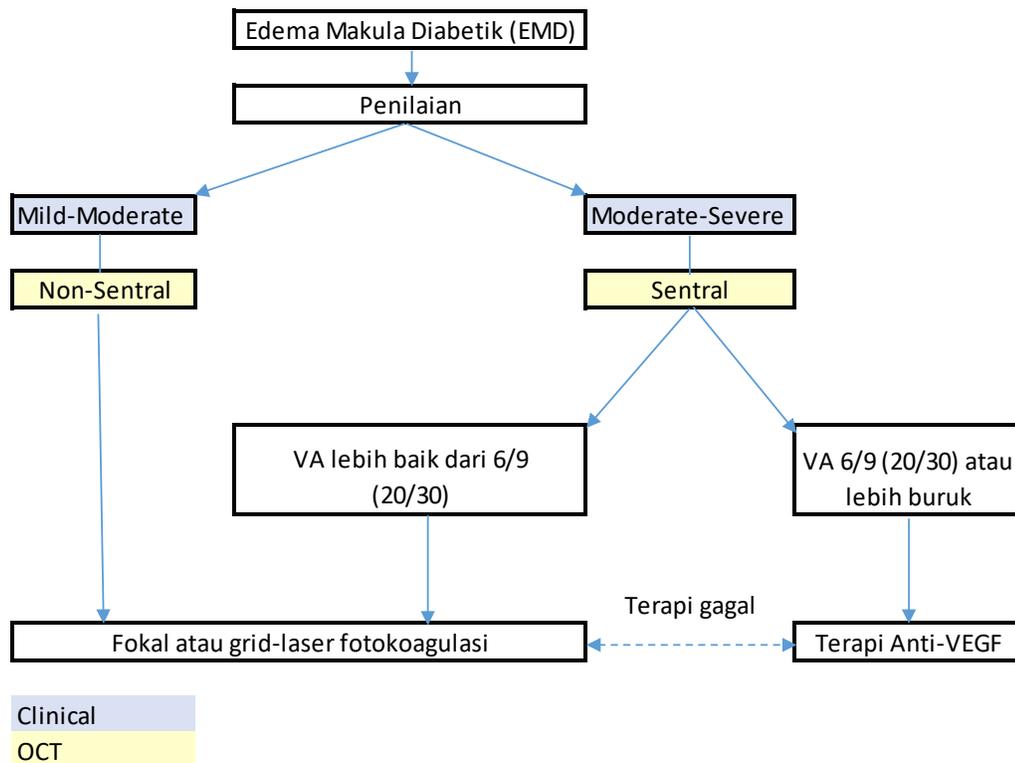
1. Pada pasien dengan *advanced* PDR dilakukan vitrektomi sebagai terapi utama.
2. Anti-VEGF dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan yang diberikan sebelum vitrektomi.

*Level of evidence Ib, Rekomendasi A*

**4.4 Edema Makula Diabetik (EMD)**

Terapi EMD telah berkembang secara signifikan. Dimulai dari terapi laser fotokoagulasi, terapi steroid intravitreal, hingga pada perkembangan terbaru dengan terapi anti-VEGF intravitreal.

Berdasarkan Pedoman ICO 2017, tata laksana terapi EMD digambarkan pada grafik berikut:



**Gambar 1.** Diagram pengobatan EMD berdasarkan *central-involvement* dan penglihatan

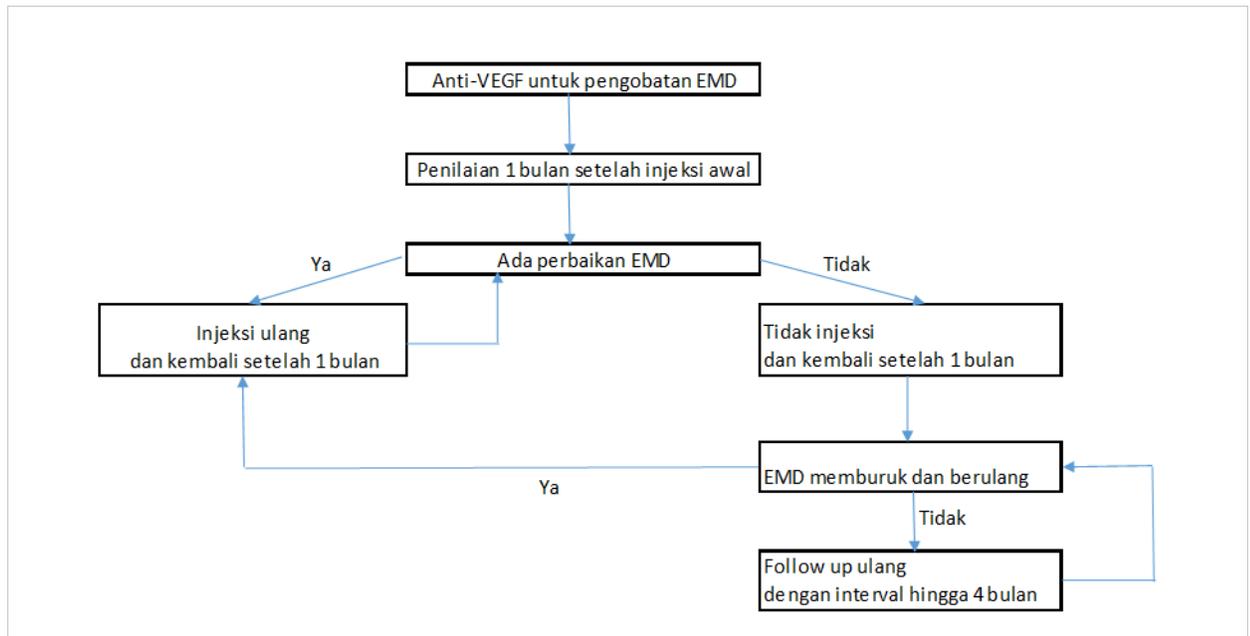
*Noncentral-involved* EMD harus diamati untuk melihat perkembangannya menjadi *central-involved* EMD atau pertimbangkan laser fokal pada mikroaneurisma untuk melubangi mikroaneurisma apabila penebalannya membahayakan fovea.

*Central-involved* EMD dengan tajam penglihatan lebih baik dari 6/9 atau 20/30: 3 pilihan pengobatan telah dievaluasi melalui uji klinik antara lain: (1) tindak lanjut dengan seksama menggunakan anti-VEGF untuk EMD yang terus memburuk; (2) injeksi anti-VEGF intravitreal; atau (3) laser fotokoagulasi dengan anti-VEGF apabila perlu.

#### 4.5 Anti-VEGF

*Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan mediator penting dari permeabilitas vaskular yang abnormal pada EMD. Seperti yang telah diketahui bahwa jumlah VEGF pada vitreus

dan retina meningkat pada pasien dengan retinopati diabetika. Injeksi intravitreal anti-VEGF terbukti menunjukkan hasil lebih baik dibandingkan laser fokal atau *grid* pada makula pada EMD sentral tahap lanjutan. Anti-VEGF saat ini digunakan sebagai terapi lini pertama yang telah diterapkan secara luas.



**Gambar 2.** Diagram pengobatan anti-VEGF berdasarkan DRCR.net pengobatan ulang dan jadwal *follow-up*

#### 4.5.1 Ranibizumab

Saat ini berdasarkan berbagai penelitian, ranibizumab merupakan pengobatan lini pertama untuk EMD. Ranibizumab sudah disetujui pemakaiannya oleh FDA di USA dan BPOM Indonesia

Pada tahun 2010, DRCR.net **PROTOCOL I** mengevaluasi efikasi dan keamanan dari kelompok laser fokal/*grid* fotokoagulasi dengan pemberian segera, dibandingkan dengan kelompok ranibizumab kombinasi dengan laser fokal/*grid* fotokoagulasi dengan pemberian segera, kelompok ranibizumab kombinasi dengan laser fokal/*grid* fotokoagulasi dengan pemberian tunda, dan kelompok kelompok triamsinolon dengan laser fokal/*grid* fotokoagulasi segera dalam pengobatan *central involved* EMD (N = 854 mata).

Pada minggu ke-52, rata-rata perbaikan tajam penglihatan dari *baseline* pada kelompok pasien ranibizumab (baik dengan laser segera atau laser tunda) menunjukkan hasil yang paling signifikan.

Pasien pada kelompok ini mendapatkan perbaikan tajam penglihatan sebanyak +9 huruf ETDRS, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok triamsinolon laser segera yang mencapai peningkatan sebanyak +4 huruf dan kelompok laser segera yang mendapatkan peningkatan sebesar +3 huruf.

Kombinasi ranibizumab dengan laser tunda memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan ranibizumab dengan laser segera. Pasien yang mendapatkan triamsinolon dengan laser segera menunjukkan peningkatan tajam penglihatan dalam enam bulan pertama, tetapi peningkatan ini secara bertahap menurun hingga ke level yang sama dengan hasil tahun ke-2 pada pasien yang mendapatkan terapi laser. Kombinasi triamsinolon dengan laser tidak memberikan keuntungan jangka panjang dibandingkan dengan terapi monoterapi laser yang diberikan langsung.

Pada sebuah subanalisis, peningkatan tajam penglihatan pada kelompok triamsinolon menunjukkan hasil yang lebih baik pada mata pseudofakia dibandingkan dengan mata fakik, di mana hasil ini telah dibandingkan dengan hasil pencapaian pada kelompok terapi ranibizumab.

Hasil studi ini menunjukkan terjadinya pembentukan katarak dan/atau diperlukannya pembedahan katarak setelah terapi triamsinolon pada mata fakik mungkin dapat memengaruhi hasil tajam penglihatan.

Studi **RETAIN** merupakan studi *Treat & Extend* (T&E) pertama pada pasien EMD untuk mengevaluasi apakah regimen T&E layak menjadi pilihan terapi pada pasien EMD. Berbeda dengan regimen PRN di mana pemberian injeksi disesuaikan dengan kebutuhan pasien berdasarkan prognosis penyakit yang terjadi, pada regimen T&E injeksi berikutnya diberikan dengan selang waktu tertentu yang diperpanjang berdasarkan respon pengobatan anti-VEGF di pemberian sebelumnya. Apabila regimen T&E dapat menurunkan kunjungan terapi pasien dan memperpanjang interval pemantauan hingga lebih dari 2 bulan pada mayoritas pasien maka dapat dikatakan bahwa regimen T&E tersebut efektif untuk mengurangi beban pengobatan pada pasien EMD.

Studi **RETAIN** bertujuan untuk melihat apakah regimen T&E ranibizumab dengan atau tanpa laser noninferior terhadap regimen *prorenata* (PRN) ranibizumab dalam hal pencapaian *best-corrected visual acuity* (BCVA) pada pasien EMD.

Dalam studi RETAIN, pada bulan ke-12 sebanyak 41%-46% pasien mencapai perbaikan tajam penglihatan lebih dari +10 huruf dan hanya 2%-7% yang mengalami kehilangan lebih dari -10 huruf.

Regimen T&E ranibizumab 0,5 mg dengan atau tanpa laser terbukti noninferior terhadap regimen PRN ranibizumab 0,5 mg di mana tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada hasil BCVA pada kedua kelompok terapi. Pendekatan T&E terbukti menunjukkan efikasi yang sama dengan regimen PRN dan mampu mengurangi jumlah visit pasien menjadi lebih rendah (40%) dan dapat memperpanjang rata-rata interval pemantauan lebih dari 2 bulan pada lebih dari 70% pasien. Melalui data ini dapat diketahui T&E merupakan pilihan pengobatan yang ideal untuk pasien EMD dalam menurunkan beban pengobatan.

#### **4.5.2 Bevacizumab**

Studi **BOLT** bertujuan untuk mengevaluasi pemberian injeksi intravitreal bevacizumab dibandingkan dengan terapi laser makular termodifikasi dalam *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) pada pasien dengan *clinical significant macular edema* (CSME).

Pada tahun ke-2, rata-rata (SD) ETDRS BCVA pada kelompok bevacizumab adalah 64,4 (13,3) (ETDRS *equivalent Snellen fraction*: 20/50) dan 54,8 (12,6) (20/80) pada kelompok terapi laser makular ( $p=0,005$ ). Kelompok bevacizumab mencapai nilai tengah +9 huruf ETDRS dan kelompok terapi laser makular sebanyak +2,5 huruf ( $P=.005$ ), dengan rata-rata penambahan +8,6 huruf untuk bevacizumab dan penurunan 0,5 huruf pada kelompok terapi laser makular. Sebanyak 49% pasien mendapatkan perbaikan lebih dari +10 huruf ( $p=0,01$ ) dan 32% pasien mendapat paling sedikit +15 huruf ( $p=0,004$ ) pada kelompok bevacizumab dan 7% dan 4% pada kelompok terapi laser makular.

Studi ini menggambarkan efikasi penggunaan jangka panjang intravitreal bevacizumab pada pasien dengan CSME.

#### **4.5.3 Aflibercept**

Aflibercept (*VEGF-Trap-Eye*) merupakan protein gabungan reseptor VEGF yang mengikat semua bentuk *isoform* VEGF-A termasuk *placental growth factor*. Penelitian pemakaian aflibercept pada EMD melaporkan hasil yang positif pada tahun pertama.

Studi **VISTA** dan **VIVID** membandingkan efikasi dan keamanan dari intravitreal aflibercept injection dengan laser fokal grid pada EMD selama 3 tahun pada pasien dengan sentral EMD (mata; n=872).

Rata-rata peningkatan BCVA pada minggu ke-148 pada injeksi intravitreal aflibercept 2q4 (2 mg per 4 minggu), injeksi intravitreal aflibercept 2q8 (2 mg per 8 minggu setelah 5 bulan dosis) dan kontrol laser secara berurutan adalah +10,4, +10,5 dan +1,4 huruf ( $p < 0,0001$ ) pada studi VISTA dan +10,3, 11,7, dan +1,6 huruf ( $p < 0,0001$ ) pada VIVID.

Studi ini memperlihatkan peningkatan visual dilihat pada kedua regimen IAI pada minggu ke 52, 100 hingga minggu ke 148, dengan efikasi keseluruhan sama dengan kelompok IAI 2q4 dan 2q8.

### **Studi perbandingan langsung Ranibizumab, Aflibercept, dan Bevacizumab**

Sebuah studi *head to head* oleh DCR.net **PROTOCOL T** membandingkan efikasi dan keamanan aflibercept intravitreal, bevacizumab intravitreal, dan ranibizumab intravitreal untuk pengobatan EMD pada 660 pasien dengan tajam penglihatan antara 20/32 dan 20/320.<sup>(24)</sup>

Pada tahun ke-2, rata-rata tajam penglihatan berturut – turut pada aflibercept, bevacizumab, dan ranibizumab meningkat sebanyak +12,8, +10,0, dan +12,3 huruf, dengan nilai tengah jumlah injeksi yang diperlukan berturut – turut pada aflibercept, bevacizumab, dan ranibizumab adalah 5, 6, dan 6.

Pada tahun ke-2, perbedaan kelompok terapi bervariasi berdasarkan *baseline* tajam penglihatan ( $p \leq 0,02$  untuk interaksi). Dengan *baseline* tajam penglihatan yang lebih buruk (20/50 hingga 20/320), rata-rata peningkatan yang dicapai adalah +18,1, +13,3, dan +16,1 huruf, secara berurutan (aflibercept *versus*. bevacizumab,  $p \leq 0,02$ ; aflibercept *versus* ranibizumab,  $p \leq 0,18$ ; ranibizumab *versus* bevacizumab,  $p \leq 0,18$ ). Sementara pada *baseline* tajam penglihatan yang lebih baik (20/32 to 20/40), rata-rata peningkatan yang dicapai adalah +7,8, +6,8, dan +8,6 huruf, secara berurutan ( $p > 0,10$ , untuk perbandingan berpasangan).

Pada tahun ke-2 peningkatan penglihatan didapatkan dari ketiga kelompok terapi dengan setengah jumlah injeksi, sedikit penurunan frekuensi kunjungan dan penurunan jumlah laser pada tahun ke-2. Pada mata dengan *baseline* tajam penglihatan yang lebih baik, tidak terdapat perbedaan hasil antara ketiganya. Sedangkan pada mata dengan *baseline* tajam penglihatan yang buruk,

secara rata-rata dalam 2 tahun aflibercept memiliki hasil tajam penglihatan yang lebih baik dibandingkan dengan bevacizumab, sedangkan jika dibandingkan dengan ranibizumab perbedaan didapat pada tahun pertama dan menunjukkan hasil yang sama di tahun ke-2.

#### **4.6 Terapi laser fotokoagulasi**

Terapi laser fotokoagulasi merupakan terapi standar untuk EMD sejak awal 1980, sebelum memasuki era injeksi intravitreal. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) merupakan tonggak penelitian yang menetapkan laser fotokoagulasi sebagai terapi untuk EMD<sup>35</sup>.

Data dari ETDRS menunjukkan bahwa fotokoagulasi fokal pada pasien EMD dapat menurunkan risiko kehilangan penglihatan, meningkatkan kemungkinan peningkatan penglihatan, menurunkan frekuensi EMD yang menetap dan hanya menyebabkan kehilangan lapang pandang yang minor.

Studi ETDRS mengevaluasi efikasi jangka panjang penggunaan laser fotokoagulasi pada pasien (N=3711) dengan retinopati diabetika dan/atau EMD.

Efikasi laser fotokoagulasi fokal untuk EMD secara khusus dievaluasi pada subgrup pasien dari populasi ETDRS awal dengan NPDR ringan hingga sedang dan EMD, dengan tajam penglihatan  $\geq 20/2001$ .

Pasien secara acak diberikan terapi laser fotokoagulasi fokal (n=754 mata) atau terapi laser tunda (n=1495) hingga *high-risk proliferative diabetic retinopathy* (PDR) terlihat.

Pada tindak lanjut di tahun ke-1, 2 dan 3, perbandingan mata dengan kehilangan penglihatan moderate ( $\geq -15$  huruf ETDRS) berkurang hingga sekitar 50% dengan terapi laser fotokoagulasi fokal dibandingkan dengan terapi laser tunda.

Perbedaan pada kecepatan kehilangan penglihatan antara pasien dengan laser langsung dan tunda lebih signifikan terlihat pada mata dengan CSME dibandingkan pada mata tanpa CSME.

Pada laporan lebih lanjut ETDRS, derajat kehilangan penglihatan paling rendah terjadi pada laser fotokoagulasi fokal pada bulan ke-36 dibandingkan dengan terapi laser tunda pada pasien dengan sentral CSME.

Terdapat modifikasi dari terapi foto *grid* yaitu *laser micropulse subthreshold* yang dikembangkan sebagai terapi yang secara teoritis untuk menghindari kerusakan neurosensor bagian dalam retina, juga mengurangi komplikasi potensial seperti skotoma parasentral dan meluasnya luka pascaterapi laser. Teknik ini pertama kali dijelaskan pada akhir tahun 1990 dan sejak saat itu terdapat beberapa data penelitian acak yang membandingkan teknik ini dengan terapi laser ETDRS yang dimodifikasi.

Vujosevic, et al. melakukan penelitian prospektif bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan mikroperimeter dan fundus *autofluorescence* (FAF) sebelum dan sesudah terapi dengan laser *subthreshold micropulse diode* dibandingkan dengan laser fotokoagulasi ETDRS yang termodifikasi pada pasien dengan CSME.

Pada *follow-up* bulan ke-12, tidak terdapat perbedaan yang signifikan baik pada BCVA atau ketebalan sentral retina di antara kedua kelompok terapi ( $p=0,48$  dan  $p=0,29$ )<sup>40</sup>. Fundus *autofluorescence* dilakukan pada grup mikropulsa. Laser mikropulsa *subthreshold micropulse diode* dapat memberikan pendekatan terapi laser yang baru dan tidak agresif bagi pasien CSME.

#### **4.7 Terapi steroid intravitreal**

Proses yang bervariasi telah diimplikasikan pada patogenesis EMD, termasuk peningkatan jumlah faktor-faktor yang meningkatkan permeabilitas vaskular (seperti VEGF), kerusakan protein *endothelial tight junction*, dan produksi mediator-mediator inflamasi. Kortikosteroid dapat menghambat semua proses di atas dan telah diselidiki sebagai pilihan terapi yang potensial untuk EMD.

DRCRnet melakukan penelitian randomisasi dengan *follow-up* 3 tahun dibandingkan dengan laser fotokoagulasi modifikasi ETDRS dengan 1 mg atau 4 mg triamsinolon intravitreal bebas pengawet (Allergan USA). Semua pasien akan mendapatkan terapi ulang dalam interval 4 bulan jika edema masih ada.

Pada bulan ke-4, tajam penglihatan rata-rata lebih baik pada grup triamsinolon 4 mg dibandingkan dengan grup triamsinolon 1 mg dan grup laser ( $p<0,001$ )<sup>41</sup>. Dalam 1 tahun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari tajam penglihatan rata-rata pada semua kelompok. Pada tahun ke-2, tajam penglihatan rata-rata lebih baik pada grup laser dibandingkan dengan 2 grup

lainnya. Hasil OCT yang diparalelkan dengan tajam penglihatan, grup triamsinolon 4 mg menunjukkan efek yang lebih baik pada kunjungan bulan ke-4 dibandingkan dengan 2 grup lainnya.

Penelitian ini lebih lanjut memberikan subanalisis pada pasien pseudofakia di mana katarak bukan merupakan faktor penyerta, untuk memastikan bahwa efek menguntungkan dari terapi laser diluar status lensa. *Follow-up* selama 3 tahun pada 306 mata dilakukan pada tahun 2009. Perubahan skor huruf pada tajam penglihatan dari baseline hingga 3 tahun +5 huruf pada grup laser dan 0 huruf pada masing-masing grup triamsinolon. Probabilitas untuk melakukan operasi katarak pada tahun ke-3 yaitu 31% pada grup laser, 46% pada grup triamsinolon 1 mg, dan 83% pada grup 4 mg ( $p < 0,001$ ). Batasan dari studi 3 tahun ini adalah hanya 36% pasien yang dapat mencapai *follow-up* hingga 3 tahun.

#### **Kesimpulan:**

1. *Non-central involved* EMD harus diamati untuk melihat perkembangannya menjadi *central involved* EMD atau pertimbangkan laser fokal pada mikroaneurisma untuk melubangi mikroaneurisma apabila penebalannya membahayakan fovea.
2. Injeksi intravitreal anti-VEGF terbukti lebih baik dibandingkan laser fotokoagulasi fokal pada EMD sentral tahap lanjut.

#### **Rekomendasi:**

1. *Non-central involved* EMD diterapi dengan menggunakan laser fotokoagulasi fokal atau *grid*
2. Laser fokal menjadi pilihan apabila injeksi intravitreal anti-VEGF tidak tersedia atau apabila tindak lanjut bulanan tidak memungkinkan.
3. Bevacizumab dan aflibercept merupakan alternatif lainnya setelah ranibizumab.
4. Laser dapat digunakan lebih awal pada area dengan penebalan retina yang menetap pada mata yang tidak responif dengan terapi anti-VEGF.
5. Terapi dengan triamsinolon intravitreal perlu dipertimbangkan pada mata pseudofakia.

*Level of evidence Ib, Rekomendasi A*

## BAB V

### KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

#### Kesimpulan:

1. Pasien dengan diagnosis DM dan belum pernah mendapatkan pemeriksaan mata diharuskan melakukan deteksi RD.
2. *Follow-up* harus dilakukan setidaknya 1 kali dalam setahun pada penderita DM tanpa RD. Pada penderita RD dilakukan *follow-up* sesuai panduan bergantung derajat tingkat keparahan RD.
3. Anti-VEGF merupakan pilihan terapi untuk pengobatan *central-involved* EMD sentral sementara terapi laser fotokoagulasi merupakan pilihan terapi untuk *non-central involved* EMD.

#### Rekomendasi:

1. Laser *sub-threshold micropulse* atau laser fokal dan grid dapat dipertimbangkan pada kasus EMD nonfoveal.
2. Injeksi anti-VEGF intravitreal diindikasikan pada *central-involved* EMD yang mengancam turunya tajam penglihatan yang memerlukan terapi serta sebagai adjuvan pada terapi PDR atas indikasi.
3. Tindakan injeksi intravitreal harus didukung oleh pemeriksaan penunjang yaitu OCT makula.
4. Tindakan injeksi intravitreal dilakukan atas indikasi sesuai dengan pedoman yang berlaku oleh dokter spesialis mata yang memiliki kompetensi.
5. Vitrektomi dilakukan atas indikasi sesuai pedoman yang berlaku dan dilakukan oleh dokter spesialis mata yang telah memiliki kompetensi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bailey C, Chakravarthy U, Cohen S, Dodson P, Gibson J, Menon G. Diabetic Retinopathy Guidelines. London: The Royal College of Ophthalmologists; 2013.
2. World Health Organization W. Prevention of blindness from diabetes mellitus: World Health Organization; 2006.
3. Soewondo P, Ferrario A, Tahapary DL. Challenges in diabetes management in Indonesia: a literature review. *Globalization and health*. 2013;9(1):63.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
5. Vashist P, Singh S, Gupta N, Saxena R. Role of early screening for diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus: an overview. *Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*. 2011;36(4):247.
6. Scanlon PH, Sallam A, van Wijngaarden P. A practical manual of diabetic retinopathy management. Second ed: John Wiley & Sons; 2017.
7. Sasongko MB, Widyaputri F, Agni AN, Wardhana FS, Kotha S, Gupta P, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and blindness in Indonesian adults with type 2 diabetes. *American journal of ophthalmology*. 2017;181:79-87.
8. PERKENI. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Indonesia: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2011.
9. Panel A. Preferred practice pattern, diabetic retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2011.
10. Regillo C. Basic and Clinical Science Course: Retina and Vitreous, 2011-2012: American Academy of Ophthalmology; 2011.
11. Lake AJ, Browne JL, Abraham C, Tumino D, Hines C, Rees G, et al. A tailored intervention to promote uptake of retinal screening among young adults with type 2 diabetes-an intervention mapping approach. *BMC health services research*. 2018;18(1):396.
12. Adriono G, Wang D, Octavianus C, Congdon N. Use of eye care services among diabetic patients in urban Indonesia. *Archives of ophthalmology*. 2011;129(7):930-5.

13. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology*. 2001;108(3):563-71.
14. Blindness IAftPo. World Sight Day Report 2013 IWB 2013 [Available from: <https://iapbdocs.egnyte.com/h-s/20140313/NWgyvFkdsL>].
15. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2013 2013 [Available from: <http://www.depkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-profil-kesehatan.html>].
16. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes care*. 2003;26(9):2653-64.
17. Kanski JJ, Bowling B. Eyelids. *Clinical ophthalmology: a systemic approach*. Fifth ed: Elsevier Publisher; 2011. p. 30-2.
18. Ophthalmology ICo. ICO Guidelines For Diabetic Eye Care. Icop. org; 2017.
19. Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, Takahashi A, Omae T, Song Y-S, et al. Characteristics of retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy imaged by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(14):6247-55.
20. Cunha-Vaz J. *Diabetic Retinopathy*: World Scientific 2011.
21. Lang G. *Diabetic Retinopathy*. Lang G, editor. Basel: Karger; 2007.
22. Coscas G, Cunha-Vaz J, Loewenstein A. *Macular Edema: A practical approach*: Karger Medical and Scientific Publishers; 2010.
23. Bandello F, Zarbin MA, Lattanzio R, Zucchiatti I. *Clinical Strategies in the Management of Diabetic Retinopathy*: Springer; 2016.
24. Network DRCR. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1193-203.