

Original Article

Visual Improvement in Retinal Vein Occlusion Patient Who Had Intravitreal Bevacizumab with and without Laser Photocoagulation

Marita Febiana, Iwan Sovani, M Rinaldi Dahlan, Feti Karfiati
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Padjadjaran University
Cicendo National Eye Center, Bandung, West Java

ABSTRACT

Background: Intravitreal bevacizumab (IVB) appears to be an effective and safe drug for reducing macular edema and improving visual acuity secondary to RVO. Grid photocoagulation to macular edema caused by BRVO significantly improved long-term visual prognosis. In CRVO, reduced the angiographic evidence of macular edema, but did not lead to improvement in the vision of treated eyes.

Methods: an observational, retrospective study from medical record of patients RVO underwent IVB and combined treatment at Cicendo National Eye Center conducted between January and December 2012. A total of 49 eyes from 49 patients met the inclusion criteria. Data was compiled on demographic characteristics, pre and postoperative visual acuities. The main outcome was proportion of visual gain in 1 month after therapy.

Result: All patients (49 eyes) completed the 1 months follow-up with 17 patients BRVO who had treatment IVB and 11 patients with combined treatment. And 14 patients CRVO who had treatment IVB and 7 patients had combined treatment. The proportion of BRVO and CRVO eyes have the same visual improvement in IVB and combined treatment groups (BRVO 58.8% vs 72.7%, $p=0.120$ and CRVO 57.1% vs 57.1%, $p=1.000$).

Conclusion: There was no significant difference in the proportion of visual improvement between IVB and combined treatment groups in BRVO and CRVO at one months follow up.

Keywords: branch retinal vein occlusion, central retinal vein occlusion, intravitreal bevacizumab, laser photocoagulation

Retinal vein occlusion (RVO) merupakan penyakit vaskular retina kedua terbanyak setelah retinopati diabetika. RVO diklasifikasikan berdasarkan area oklusi vena retina, yaitu *central retinal vein occlusion* (CRVO), *hemispheric retinal vein occlusion* (HRVO), atau *branch retinal vein occlusion* (BRVO). Hayreh^{1,2} mengatakan bahwa RVO memiliki subtipe yang dibagi menjadi iskemi dan non-iskemi.

Gejala klinis RVO secara umum adalah hilangnya penglihatan tanpa disertai rasa nyeri

dan pada fundus ditemukan pembuluh darah retina yang berkelok-kelok, perdarahan retina (*blot* dan *flame shaped*), *cotton wool spot*, pembengkakan diskus optikus dan edema makula. Pada CRVO, perdarahan retina ditemukan pada empat kuadran fundus, pada HRVO perdarahan ditemukan hanya pada daerah superior atau inferior saja. Pada BRVO, perdarahan terlokalisasi hanya pada daerah yang dialiri oleh cabang dari vena retina.^{1,2,3}

Faktor yang paling sering menjadi penyebab terjadinya edema makula dan neovaskularisasi

pada RVO adalah terjadinya hipoksia. Hal ini mengakibatkan produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF)^{2,3} yang selanjutnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular. Intravitreal bevacizumab (IVB) merupakan rekombinasi antibodi monoklonal manusia yang mengikat VEGF dan merupakan anti-VEGF yang menjadi manajemen primer pada RVO. Anti VEGF bekerja cepat dan memiliki durasi pendek sehingga terdapat kemungkinan penyuntikan ulang apabila edema makula belum menghilang.^{2,3}

Fotokoagulasi grid merupakan terapi yang sudah terbukti pada pasien RVO yang terdapat edema makula. Pada *Branch Vein Occlusion Study Group*, fotokoagulasi grid pada edema makula yang disebabkan oleh BRVO dapat meningkatkan prognosis visual secara signifikan. Pada CRVO laser fotokoagulasi grid dapat mengurangi edema makula, tetapi tidak dapat meningkatkan tajam penglihatan.^{4,5}

Tujuan dari penelitian observasional ini adalah untuk mengetahui hasil tindakan IVB saja atau kombinasi injeksi intravitreal bevacizumab dengan laser fotokoagulasi pada BRVO dan CRVO.

MATERI DAN METODE

Penelitian dilakukan dengan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis pasien RVO di Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung periode Januari hingga akhir Desember 2012 yang mendapat terapi IVB dan yang mendapat kombinasi IVB dengan CRVO dengan laser pada pasien BRVO dan CRVO. Dilakukan pengambilan data jenis kelamin, usia, tekanan darah, dan pemeriksaan oftalmologi berupa tajam penglihatan dalam skala logMAR dengan menggunakan *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart*. Pemeriksaan segmen anterior dengan menggunakan *slit lamp biomicroscopy*, dan pemeriksaan funduskopi segmen posterior dengan pupil dilatasi menggunakan lensa +20D.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita BRVO dan CRVO berusia ≥ 40 tahun, yang menjalani terapi intravitreal bevacizumab dan kombinasi intravitreal bevacizumab dengan laser, serta melakukan pemeriksaan ulang minimal 1 bulan setelah terapi diberikan. Kriteria eksklusi

adalah riwayat operasi mata sebelumnya seperti trabekulektomi atau vitrektomi, riwayat terapi laser PRP, laser fokal, laser *grid* atau penyuntikan IVB sebelumnya, riwayat penyuntikan intraokular lainnya seperti penyuntikan *triamcinolone*, penyakit retina lain yang mungkin dapat mempengaruhi edema makula dan riwayat glaukoma.

Hasil utama yang dicari adalah proporsi mata yang mengalami peningkatan tajam penglihatan pada minimal *follow up* 1 bulan. Tajam penglihatan dianggap meningkat bila terdapat kenaikan $\geq 0,1$ logMAR atau perubahan dari persepsi cahaya ke hitung jari atau perubahan dari hitung jari ke *chart*.

Analisis data diolah dengan menggunakan *software* statistik SPSS (versi 18,0 untuk *Windows*). Proporsi pasien dengan peningkatan tajam penglihatan antar kelompok dianalisis menggunakan uji chi kuadrat (χ^2). Uji *Fisher's Exact* digunakan untuk membandingkan proporsi peningkatan tajam penglihatan pada pasien CRVO. Jika didapatkan $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan yang bermakna.

HASIL

Empat puluh sembilan pasien RVO yang terdiri atas 28 pasien BRVO dan 21 pasien CRVO memenuhi kriteria inklusi. Masing-masing pasien tersebut dibagi menjadi dua kelompok, yaitu pasien yang mendapat terapi injeksi intravitreal anti-VEGF saja dan kombinasi injeksi intravitreal anti-VEGF dengan laser fotokoagulasi.

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik pasien. Didapatkan usia rata-rata pada pasien BRVO yang dilakukan intravitreal anti-VEGF adalah 62,88 tahun. Tekanan darah rata-rata sistolik 151,88 mmHg dan diastolik 92,50 mmHg. Pada kelompok BRVO, terdapat 17 mata yang dilakukan penyuntikan IVB saja dan 11 pasien yang dilakukan terapi kombinasi IVB dan laser fotokoagulasi. Sementara pada kelompok CRVO, terdapat 14 mata dilakukan penyuntikan IVB saja dan 7 pasien dilakukan kombinasi IVB dan laser fotokoagulasi.

Proporsi peningkatan tajam penglihatan pada pasien BRVO yang dilakukan terapi IVB dan kombinasi IVB dengan laser didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara dua tindakan tersebut dalam peningkatan tajam penglihatan ($p=0,120$) dengan proporsi peningkatan tajam

penglihatan pada pasien BRVO adalah 58,8% pada yang dilakukan anti-VEGF dan 72,7% pada yang dilakukan kombinasi terapi IVB dan laser, seperti tercantum dalam tabel 2. Tabel 3 memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada peningkatan tajam penglihatan antara pasien CRVO yang dilakukan terapi IVB saja dan kombinasi IVB dengan laser ($p=1.000$) dengan proporsi peningkatan tajam penglihatan sebanyak 57,1%.

DISKUSI

Penurunan tajam penglihatan pada RVO dapat terjadi iskemia dan atau adanya edema makula.^{6,7} Terapi sebaiknya dilakukan sesegera mungkin untuk meningkatkan tajam penglihatan, karena

edema makula yang lama dapat menyebabkan kerusakan di fotoreseptor.⁸ RVO berhubungan dengan iskemik retina dan meningkatnya konsentrasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^{8,9}

Hipertensi merupakan faktor risiko yang sangat berhubungan dengan semua tipe RVO, terutama pada pasien dengan usia tua (lebih dari 50 tahun), merokok, glaukoma sudut tertutup, kondisi yang menyebabkan hiperkoagulasi.^{3,4,5,10} Pada penelitian ini, didapatkan usia rata-rata pasien BRVO dan CRVO 50-60 tahun dan memiliki riwayat hipertensi dengan rata-rata tekanan darah sistolik 150 mmHg dan diastolik 90 mmHg pada BRVO dan CRVO.

Tabel 1. Karakteristik dan demografik pasien BRVO dan CRVO

	BRVO		CRVO	
	IVB	IVB+Laser	IVB	IVB+Laser
Jumlah mata (n)	17	11	14	7
Usia (tahun)				
Rerata (\pm SD)	62,8 (9,19)	55,55 (12,36)	58,29 (9,59)	62,00 (8,43)
Rentang	49-83	40-71	45-74	48-73
Jenis kelamin				
Laki-laki (n)	8	5	8	1
Perempuan (n)	9	6	6	6
Sistolik (mmHg)				
Rerata (\pm SD)	151,88 (23,73)	152,00 (27,00)	159,29 (15,42)	155,00 (45,06)
Rentang	120-200	130-200	130-180	120-230
Diastolik (mmHg)				
Rerata (\pm SD)	92,50 (11,25)	89,00 (11,01)	92,14 (10,51)	95,00 (20,74)
Rentang	80-120	80-110	70-110	80-130

Tabel 2. Proporsi peningkatan tajam penglihatan pada pasien BRVO dengan injeksi anti-VEGF dan kombinasi injeksi anti-VEGF dengan laser

	BRVO		Total (%)	p
	IVB	IVB+Laser		
Meningkat (%)	10 (58,8%)	8 (72,7%)	18 (64,3%)	0,120
Tidak meningkat (%)	7 (41,2%)	3 (35,7%)	10 (35,7%)	

Data dianalisis dengan menggunakan *Continuity Correction Chi-Square*

Tabel 3. Proporsi peningkatan tajam penglihatan pada pasien BRVO dengan injeksi anti-VEGF dan kombinasi injeksi anti-VEGF dengan laser

	CRVO		Total (%)	p
	IVB	IVB+Laser		
Meningkat (%)	8 (57,1%)	4 (57,1%)	12 (57,1%)	0,100
Tidak meningkat (%)	6 (42,9%)	3 (42,9%)	9 (42,9%)	

Data dianalisis dengan menggunakan *Fisher's Exact Test*

Berdasarkan *The Blue Mountains Eye Study*, insidensi RVO dalam 10 tahun adalah 1,6% dan secara signifikan berhubungan dengan bertambahnya usia, terutama di atas 70 tahun. Tetapi tidak ada predileksi gender atau ras. *The Beaver Dam Eye Study* melaporkan insidensi CRVO sebanyak 0,5% selama 15 tahun.^{10,11,12}

Sekuele yang paling sering terjadi pada BRVO adalah *cystoid macular edema* dengan penurunan tajam penglihatan. Terapi alternatif untuk pasien BRVO dengan edema makula sekunder adalah injeksi intravitreal anti-VEGF.

Penelitian BRAVO dan CRUISE merupakan penelitian pertama untuk menunjukkan peningkatan tajam penglihatan pada pasien BRVO dan CRVO yang terdapat edema makula yang dilakukan injeksi ranibizumab 0,3 mg atau 0,5 mg dibandingkan dengan kelompok yang tidak dilakukan terapi selama 6 bulan *follow up*. Sebagai hasilnya, terdapat peningkatan BCVA sebanyak 15 huruf atau lebih dari 3 bari pada semua grup yang diberi terapi ranibizumab.^{6,7,8}

Demir et al^{7,8} melakukan penelitian mengenai injeksi intravitreal bevacizumab pada pasien-pasien BRVO, dan setelah dilakukan terapi dengan bevacizumab (3-8 kali penyuntikan) selama 12 bulan, pasien-pasien dengan edema makula sekunder pada BRVO didapatkan penurunan *central macula thickness* (CMT) yang terlihat pada OCT, peningkatan tajam penglihatan dan dari FA didapatkan lebih sedikit area yang mengalami kebocoran, area vaskuler stabil, dan tidak mengalami progresivitas setelah dilakukan penyuntikan avastin. Meskipun pasien menunjukkan respon yang baik terhadap terapi intravitreal avastin, edema makula yang terjadi tidak dapat membaik dengan sempurna pada 84,9% pasien setelah dilakukan 3 kali penyuntikan. Selama 12 bulan *follow up*, tidak didapatkan efek samping okular seperti endoftalmitis, ablasi retina, katarak traumatik, hipertensi okular, glaukoma, uveitis, dan CRAO.

Demir et al^{7,8} melaporkan bahwa terapi dengan bevacizumab merupakan terapi yang efektif dan aman jika dibandingkan dengan terapi laser grid pada pasien BRVO yang terdapat edema makula sekunder. Tetapi kekurangan dari avastin adalah durasi yang pendek sehingga perlu dilakukan penyuntikan ulang untuk mempertahankan tajam penglihatan yang baik dan ketebalan makula.

Hoeh et al dan Gregori et al^{9,12,13} melaporkan terjadi penurunan edema makula sekitar 30-50% dan peningkatan tajam penglihatan dengan terapi anti-VEGF dalam *follow up* 60 minggu pada pasien-pasien CRVO, sedangkan Beuteul et al tidak menemukan adanya peningkatan pada tajam penglihatan selama 12 bulan *follow up* tetapi terdapat penurunan edema makula.

Pada penelitian ini tidak dapat menilai CMT karena tidak semua pasien dilakukan OCT. Tetapi dari data klinis, terdapat 18 pasien BRVO dengan edema makula saat pertama kali datang, dan 11 pasien CRVO dengan edema makula.

Pada umumnya, BRVO memiliki prognosis baik, 50-60% memiliki tajam penglihatan akhir $\geq 20/40$ tanpa dilakukan terapi. Prognosis visual yang buruk pernah dilaporkan pada pasien dengan edema makula kronis atau iskemi makula. Secara umum, sulit menentukan prognosis visual pada pasien BRVO dengan fase akut.^{14,15} Penelitian Rehakand Rehak^{7,8} menyimpulkan bahwa pada pasien BRVO dengan tajam penglihatan awal $\leq 20/200$ memiliki prognosis visual yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan tajam penglihatan awal $\geq 20/50$.

Berdasarkan studi BVOS, terapi laser fotokoagulasi pada pasien BRVO memiliki keuntungan dalam hal mengurangi risiko timbulnya neovaskularisasi, menurunkan perdarahan vitreous dan edema makula, sehingga penelitian CVOS mencoba terapi laser grid fotokoagulasi pada pasien-pasien CRVO dan pada beberapa kasus terlihat penurunan edema makula, meskipun tidak terdapat peningkatan tajam penglihatan.^{14,15}

Berbeda dengan penelitian Ogino et al,⁴ pada penelitian ini tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dalam peningkatan tajam penglihatan, baik pada pasien BRVO maupun CRVO yang dilakukan terapi IVB saja dan kombinasi IVB dan laser dalam 1 bulan *follow up*.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah keterbatasan jumlah sampel sehingga pada analisis statistik digunakan Uji *Fisher's Exact* pada kelompok pasien CRVO karena jumlah sampel pasien CRVO yang lebih sedikit dibandingkan jumlah pasien BRVO. Selain itu, pemeriksaan tajam penglihatan dilakukan dengan refraktometris yang berbeda-beda dan tidak diperiksa tajam penglihatan dengan koreksi, lama *follow up* hanya

dapat dilakukan minimal 1 bulan pascaterapi, hanya sedikit data pemeriksaan penunjang seperti *fluorescein angiography* (FA) dan *optical coherence tomography* (OCT).

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan peningkatan tajam penglihatan yang bermakna antara pasien BRVO dan CRVO yang dilakukan IVB saja dibandingkan dengan kombinasi IVB dengan laser fotokoagulasi dalam 1 bulan *follow up*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan *follow up* lebih dari 1 bulan untuk membandingkan peningkatan tajam penglihatan pada kedua tindakan tersebut.

REFERENSI

1. Karia N. Retinal Vein Occlusion: pathophysiology and treatment options. United Kingdom. *Clinical ophtlamology* 2010;4:809-816
2. Rehak M, Wiedeman P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. Germany. International Society on thrombosis and haemostasis. 2010
3. Channa R, Smith M, Campochiaro P. A. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. USA. *Clinical ophtalmology* 2011;5:705-713
4. Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T, Muraoka Y, Kurashige Y, Yoshimura N. Grid Photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for reccurent macular edema associated with retinal vein occlusion. Kyoto Japan. *Clinical ophtalmology* 2011;5:1031-1036
5. Gutierrez M, Barquet L.A, Caminal JM, Mitjana. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Barcelona Spain. *Clinical ophtalmology* 2008;2(4):787-791
6. Thapa R, Maharjan N, Paudyal G. Intravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 12 month results. Nepal. *Clinical ophtalmology* 2012;6:1057-1062.
7. Yalamanchi S, Flynn H.W. Hemiretinal Vein Occlusion with macular hemorrhage and edema treated with intravitreal bevacizumab. Miami USA. *Clinical ophtalmology* 2011;5:1509-1513
8. Demir M, Oba E. Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12 month result. Turkey. *Clinical ophtalmology* 2011;5:754-749
9. Mahmood T. Central Retinal Vein Occlusion: current management options. *Pak J ophtalmol* 2009, vol 25 No1
10. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313-319.
11. Klein R, Klein BEK, Lee KE, Cruickshanks KJ, Gangnon RE. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:531-539.
12. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *ArchOphthalmol*. 2008;126:513-518
13. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008;115:47-54.
14. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:298-306.
15. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III CRUISE study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124-1133.