

ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PADA RETINOPATHY OF PREMATURITY

Nasyayya Akbari Nazar^{1*}, Kemala Sayuti²

^{1,2}Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Bagian Ilmu Kesehatan Mata
RSUP DR.M.Djamil Padang

email korespondensi: nasyayya.an@gmail.com^{1}, kemala_sayuti@yahoo.co.id²

Submitted: 29-03-2021, Reviewer: 02-04-2021, Accepted: 08-06-2021

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important mediator of pathological neovascularization and ocular vascular permeability. In phase I ROP, VEGF levels decrease due to hyperoxia but increase sharply in phase II ROP due to hypoxia, which triggers retinal neovascularization. To increase understanding of anti-VEGF injection therapy as a management for ROP in order to avoid serious complications such as blindness in children. The use of intravitreal therapy targeting VEGF is increasingly in demand and has changed the way of view in treating vitreoretinal disease in children, especially in cases with severe posterior abnormalities, media opacity, and unstable systemic. Compared with laser, anti-VEGF allows retinal vasculature to further vascularize toward the peripheral retina. Although it has many advantages, it is necessary to have a good understanding and continuous observation of systemic side effects and long-term neurodevelopment in children after anti-VEGF injection given that this action is a new therapy compared to others.

Keywords: ROP, anti-VEGF, VEGF, neovascularization, premature

ABSTRAK

*Vascular endothelial growth factor (VEGF) merupakan mediator penting dari neovaskularisasi patologis dan permeabilitas vaskular mata. Pada fase I *retinopathy of prematurity* (ROP), kadar VEGF menurun karena adanya hiperoksia tetapi meningkat tajam pada fase II ROP karena hipoksia sehingga memicu neovaskularisasi retina. Untuk meningkatkan pemahaman mengenai terapi injeksi anti-VEGF sebagai penatalaksanaan ROP agar dapat menghindari komplikasi berat seperti kebutaan pada anak. Penggunaan terapi intravitreal yang menargetkan VEGF semakin diminati dan telah mengubah cara pandang dalam mengobati penyakit vitreoretina pada anak-anak karena dapat dilakukan pada kasus dengan kelainan posterior yang berat, media yang keruh, dan kondisi sistemik yang tidak stabil. Dibandingkan dengan terapi laser, injeksi anti-VEGF memfasilitasi pembuluh darah retina untuk vaskularisasi lebih lanjut menuju retina perifer. Kesimpulan dari penelitian ini adalah diperlukan pemahaman dan pengamatan yang baik secara berkelanjutan mengenai efek samping sistemik dan perkembangan saraf jangka panjang pada anak pasca pemberian injeksi anti-VEGF mengingat tindakan ini merupakan terapi yang baru bila dibandingkan dengan tindakan lain.*

Kata kunci: ROP, anti-VEGF, VEGF, neovaskularisasi, premature

PENDAHULUAN

Retinopathy of prematurity (ROP) merupakan kondisi kelainan perkembangan pembuluh darah retina yang terjadi pada

bayi prematur. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 1.4 juta anak di dunia mengalami kebutaan dan dua pertiganya terjadi di negara berkembang.

ROP menjadi penyebab utama kebutaan yang dapat dicegah pada anak-anak dan memiliki potensi gangguan penglihatan yang signifikan. Data dari Indonesia diperoleh dari Siswanto *et.al* yang melaporkan insiden ROP di NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) Rumah Sakit Harapan Kita Jakarta dari tahun 2005 hingga 2015. Dalam rentang waktu 11 tahun tersebut didapatkan 311 bayi prematur <32 minggu dengan berat badan <1500 gram yang dilakukan skrining ROP, di mana 30% dari bayi prematur ini mengalami ROP stadium 1-2 dan sebanyak 6.1% mengalami ROP stadium 3-5. Usia kehamilan yang rendah dan berat badan bayi yang rendah merupakan faktor risiko utama terjadinya ROP.^{1,2}

Kondisi ROP pertama kali dilaporkan Theodore L. Terry pada tahun 1942 sebagai gambaran *retrolental fibroplasia* yang terjadi pada bayi-bayi yang lahir prematur. Kemudian pada tahun 1950an, Patz *et.al* mengemukakan adanya peran pemberian oksigen terhadap insiden ROP. Seiring dengan berjalannya waktu, banyaknya temuan dan penelitian yang memberikan acuan bagi perkembangan studi lanjutan sehingga memberikan gambaran menyeluruh mengenai patogenesis, perjalanan klinis, dan penatalaksanaan bagi kondisi ROP.³

Meskipun merupakan kelainan yang dapat diobati, ROP dapat menyebabkan ablasi retina dan kebutaan pada keadaan yang lebih berat. Untuk mencegahnya, terdapat pilihan terapi ROP berupa krioterapi, laser fotokoagulasi, injeksi anti-VEGF intravitreal, dan operasi vitrektomi jika sudah terjadi ablasi retina. Terapi dengan krioterapi semakin ditinggalkan karena banyak efek yang merugikan. VEGF merupakan komponen kimiawi utama yang menyebabkan terjadinya proses neovaskular. Oleh sebab itu tujuan utama tatalaksana ROP adalah menurunkan level VEGF baik dengan cara mengablasi area retina

avaskular melalui terapi laser fotokoagulasi, maupun dengan cara menginaktivasi VEGF yang telah dilepaskan melalui terapi injeksi anti-VEGF. Penggunaan anti-VEGF semakin berkembang dan semakin banyak dipilih. Selain karena hasil anatomis dan fungsi visual yang lebih baik dibandingkan laser, pengerjaan injeksi anti-VEGF lebih mudah dan mempunyai tingkat keberhasilan yang baik.^{4,5}

PATOGENESIS DAN KLASIFIKASI ROP

Perkembangan Vaskularisasi Retina

Sejak masa intrauterin, retina memiliki dua pembuluh darah yang memperdarahinya yaitu bagian luar oleh pembuluh darah koroid dan bagian dalam oleh pembuluh darah retina sentral. Pada usia kehamilan 6 minggu, arteri hialoid, cabang utama dari arteri oftalmika dorsalis primitif memasuki bola mata dan terus tumbuh ke anterior menuju polus posterior lensa. Pembuluh darah koroid memvaskularisasi bagian luar retina sedangkan bagian dalam retina relatif avaskuler hingga usia kehamilan 16 minggu. Pada usia kehamilan 16 minggu, mulai tampak sel-sel pembentuk pembuluh darah yang memvaskularisasi retina bagian dalam.

Sel-sel *spindle* mesenkimal yang akan membentuk pembuluh darah retina bagian dalam berasal dari tunika adventisia arteri hialoidea. Sel-sel *spindle* ini bermigrasi secara sentrifugal dari diskus optik menuju ora serrata. Pembentukan pembuluh darah retina bagian dalam akan mencapai ora serrata nasal pada usia kehamilan 8 bulan (32-36 minggu) sedangkan bagian temporal dicapai pada usia kehamilan 40-42 minggu. Penyempurnaan pembuluh darah retina ini dapat berlanjut hingga bulan-bulan awal setelah kelahiran. Hal ini mengisyaratkan bahwa semakin dini bayi dilahirkan maka semakin imatur pembuluh darah retina yang terbentuk.^{6,7}

Patogenesis ROP

Patogenesis ROP berkaitan dengan gangguan pada perkembangan normal vaskular dan neuronal retina. Setelah kelahiran prematur, gangguan dalam proses angiogenesis dan vaskularisasi retina terjadi sekunder akibat penurunan kadar VEGF dan IGF-1 pada jaringan retina akibat hiperoksia relatif yang menimbulkan vasoobliterasi. Kondisi ini kemudian diikuti oleh iskemik relatif dan hipoksia jaringan untuk pertumbuhan dan metabolisme sel neuron seperti astrosit dan sel ganglion retina. Hipoksia jaringan retina pada akhirnya menghasilkan kadar VEGF tinggi dan faktor pertumbuhan lainnya yang memicu fase vasoproliferatif ROP dengan karakteristik munculnya vaskularisasi abnormal pada minggu 32-34 kehamilan. Vaskularisasi abnormal adalah disregulasi pertumbuhan pembuluh darah yang menyimpang ke arah vitreus yang tumbuh secara berlebihan.^{3,6}

Fase I ROP ditandai dengan kehilangan pembuluh darah. Pertumbuhan pembuluh darah retina normal yang akan terjadi dalam rahim melambat atau berhenti, dan ada hilangnya beberapa pembuluh yang berkembang. Pembuluh darah yang belum matang sangat rentan terhadap oksigen, sehingga fenomena ini diperkirakan karena pengaruh pemberian oksigen tambahan kepada bayi prematur akibat keadaan paru yang belum matang. Namun, ini mungkin juga disebabkan oleh hiperoksia relatif dari lingkungan ekstrasuterin. Seiring dengan waktu, retina avaskular pada bayi prematur menjadi semakin aktif secara metabolik dan tanpa adanya suplai darah, retina menjadi semakin hipoksia. Fase pertama adalah hilangnya pembuluh darah yang terjadi sejak lahir hingga *Premenstrual Age* (PMA) sekitar 30 minggu.^{3,6}

Fase kedua dari ROP ditandai dengan proliferasi vaskular yang diinduksi hipoksia dan dimulai antara sekitar 32 hingga 34

minggu PMA. Pembentukan pembuluh darah baru terjadi di perbatasan antara retina avaskular dan retina yang mempunyai vaskularisasi. Jika terjadi kebocoran pada pembuluh darah baru ini, maka dapat terjadi ablasi retina traksional yang akan menyebabkan kebutaan. Jika pertumbuhan pembuluh darah retina setelah kelahiran prematur dapat menjadi normal, fase kedua tidak akan terjadi. Oleh karena itu, jika kita bisa mengurangi proliferasi pembuluh darah abnormal pada fase kedua dan memfasilitasi vaskularisasi pada retina, ablasi retina akan dapat dicegah.^{3,6}

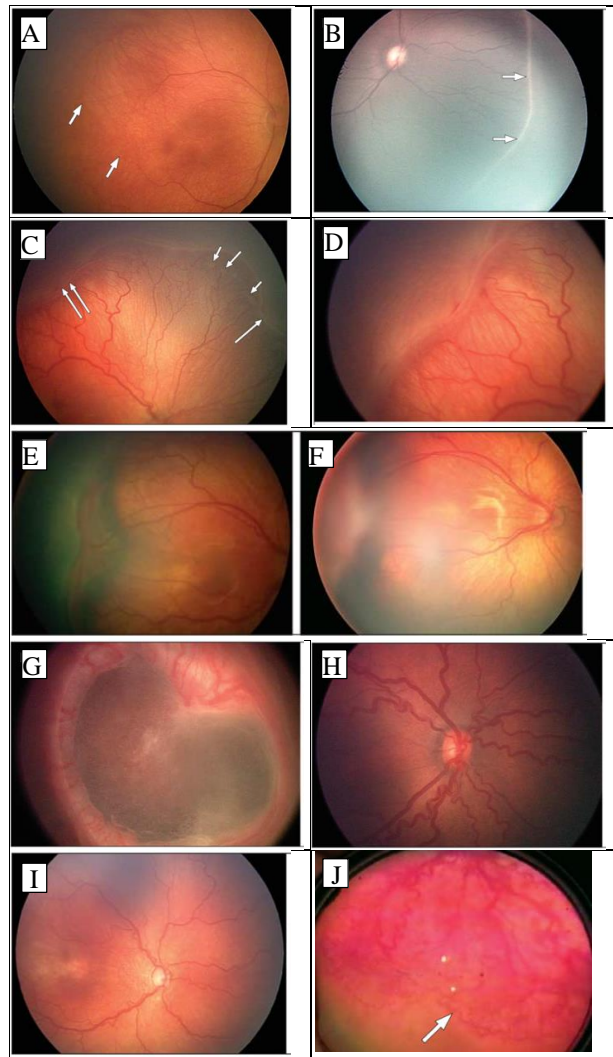
Untuk mencapai tujuan ini, perlu memahami faktor pertumbuhan yang terlibat dalam semua aspek ROP baik dalam perkembangan vaskuler retina normal maupun perkembangan neovaskularisasi. Terdapat dua fase pada patomekanisme terjadinya ROP, yang keduanya merupakan keadaan yang saling berkebalikan. Pada fase pertama, pertumbuhan retina dan pembuluh darah retina mengalami keterhambatan. Sedangkan pada fase kedua, pertumbuhan proliferasi pembuluh darah retina mengalami peningkatan dan tidak terkontrol. Faktor-faktor pertumbuhan yang mengendalikan kemungkinan besar akan kurang pada fase pertama dan lebih pada fase kedua. Oleh karena itu manajemen ROP lebih rumit dan membutuhkan waktu yang sesuai untuk setiap intervensi.^{3,6} Di Indonesia, ROP dapat dilakukan skrining jika bayi lahir dengan berat badan ≤ 1500 gram, usia kehamilan ≤ 34 minggu. Jika usia kehamilan ≥ 30 minggu, skrining dapat dilakukan 2-4 minggu setelah kelahiran, dan untuk usia kehamilan ≤ 30 minggu, diperiksa 4 minggu setelah kelahiran. Jika ada pertimbangan lain, bayi prematur dapat diperiksa setidaknya 1 kali sebelum pulang dari rawat inap rumah sakit.⁸

Klasifikasi ROP

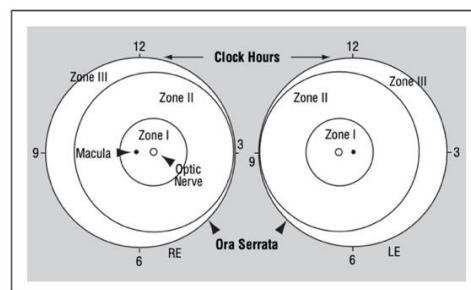
Menurut *International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP)*, klinis ROP dijabarkan sesuai Tabel 1, Gambar 1 dan 2.⁹

Tabel 1. Klasifikasi ROP berdasarkan ICROP.⁹

Lokasi	
Zona I	Area berbentuk lingkaran dengan radius dua kali jarak pusat diskus ke pusat makula.
Zona II	Area berbentuk lingkaran, dimulai dari tepi zona I sampai batas ora serata bagian nasal
Zona III	Sisa area berbentuk bulan sabit, dimulai dari tepi zona II sampai ora serrata bagian temporal
Ekstensi	
Digambarkan dalam jumlah arah jam	
Severitas	
Stadium 0	Retina imatur, tidak terdapat ROP
Stadium 1	<i>Demarcation line</i>
Stadium 2	<i>Ridge</i>
Stadium 3	Proliferasi fibrovaskular ekstraretina, neovaskularisasi
Stadium 4	Ablasio retina parsial (4A - ekstrafovea, 4B - fovea)
Stadium 5	Ablasio retina total
Plus Disease	
Terdapat peningkatan kelokan arteriolar dan dilatasi vena, paling sedikit 2 kuadran polus posterior	
Dapat disertai: pelebaran vaskularisasi iris, iris sulit dilatasi, kekeruhan vitreus	
Pre-plus Disease	
Dilatasi vena dan kelokan arteriolar pada polus posterior yang keparahannya belum sampai seperti abnormalitas pada <i>plus disease</i>	
Agresive Posterior ROP (APROP)	
Bentuk parah ROP didefinisikan sebagai zona I atau zona II dengan <i>plus disease</i> yang melibatkan semua 4 kuadran dari pembuluh retina polus posterior dan pada neovaskularisasi di perbatasan antara retina vaskular dan avaskular. Tanpa pengobatan, AP-ROP biasanya berkembang dengan cepat ke tahap 4 atau 5 ROP	



Gambar 1. Klasifikasi ROP berdasarkan stadium keparahan. (A) Stadium 0, (B) Stadium 1, (C) Stadium 2, (D) Stadium 3, (E) Stadium 4A, (F) Stadium 4B, (G) Stadium 5, (H) Plus Disease, (I) Pre-Plus Disease, (J) AP-ROP⁹



Gambar 2. Skema retina mata kanan dan kiri berdasarkan zona.⁹

Selain klasifikasi yang dikemukakan diatas, terdapat klasifikasi tambahan yaitu *Threshold* dan *Prethreshold Retinopathy of Prematurity*. *Threshold* didefinisikan sebagai ROP dengan luas area neovaskularisasi ekstraretina (stadium 3) seluas ≥ 5 arah jarum jam yang berurutan atau ≥ 8 arah jarum jam yang tidak berurutan disertai *plus disease* dalam zona I atau II. Sedangkan *prethreshold* merupakan istilah yang diajukan oleh *The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Study*. *Prethreshold disease* mencakup perubahan pada zona I dan II yang tidak memenuhi kriteria *threshold disease*. *Prethreshold disease* dibedakan menjadi ROP *prethreshold* risiko tinggi yaitu tipe 1 dan ROP *prethreshold* risiko lebih rendah yaitu tipe 2 (Tabel 2).^{10, 4}

Tabel 2. Tipe *Prethreshold* Berdasarkan ETROP¹⁰

Tipe 1 ROP
Zona I, stadium berapapun, dengan <i>plus disease</i>
Zona I, stadium 3, tanpa <i>plus disease</i>
Zona II, stadium 2 atau 3, dengan <i>plus disease</i>
Tipe 2 ROP
Zona I, stadium 1 atau 2, tanpa <i>plus disease</i>
Zona II, stadium 3, tanpa <i>plus disease</i>

Penelitian yang dilakukan oleh *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP)* pada tahun 1988 merekomendasikan pengobatan dengan krioterapi ketika ROP dalam tahap *threshold*. Saat ini, pedoman pengobatan ROP berdasarkan pada hasil penelitian ETROP, yang mengatakan bahwa pengobatan ROP dapat dilakukan pada tahap *prethreshold* tipe 1. Hal ini diharapkan agar pasien mendapatkan hasil anatomi dan visual yang lebih baik dengan melakukan laser fotokoagulasi atau injeksi intravitreal anti-VEGF. Pada ROP tipe 2, pemberian terapi tidak memberikan perubahan yang bermakna. Oleh karena itu, ROP tipe 2 dapat dilakukan observasi (*wait and see*) apakah keadaan berlanjut ke stadium yang lebih

parah atau tidak dengan pemeriksaan ulang tiap 1-2 minggu.¹⁰

TERAPI ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

Injeksi anti-VEGF intravitreal semakin banyak digunakan untuk terapi ROP tipe 1. Preparat ini menghambat aktivitas VEGF, yang merupakan faktor penting untuk pertumbuhan neovaskular pada bayi dengan ROP.¹¹

Jenis-Jenis Anti-VEGF

Terdapat empat jenis preparat anti-VEGF yang dapat diberikan pada bayi dengan ROP yaitu pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, dan aflibercept.

Pegaptanib

Pegaptanib merupakan nukleotida rantai tunggal yang terikat secara spesifik terhadap VEGF dan merupakan anti-VEGF yang pertamakali disetujui penggunaannya untuk pengobatan *age-related macular degeneration* (AMD) oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2004. Tetapi saat ini preparat ini sudah jarang digunakan karena efektivitasnya yang kurang dibandingkan dengan preparat anti-VEGF lain.^{12, 5}

Bevacizumab

Bevacizumab adalah antibodi monoklonal antiangiogenik yang pada awalnya dikembangkan untuk pengobatan kanker kolorektal yang metastasis dan telah digunakan untuk penatalaksanaan retinopati dengan hasil yang cukup baik. Dengan dosis 0.625 mg/0.025 mL, saat ini bevacizumab adalah terapi anti-VEGF intravitreal yang paling banyak diteliti untuk penatalaksanaan ROP stadium yang berat dan sejauh ini telah menunjukkan hasil yang cukup baik.^{12, 5}

Ranibizumab

Ranibizumab merupakan anti VEGF dengan fragmen antibodi monoklonal yang jauh lebih kecil, kemudian digunakan sebagai pilihan pengobatan yang lebih aman. Ranibizumab mengikat semua isoform VEGF-A dan telah menunjukkan keberhasilan dalam pengobatan ROP tipe 1. Ranibizumab memiliki waktu paruh yang lebih pendek sehingga toksisitas sistemik lebih minimal. Untuk ROP, anti-VEGF ini diinjeksi sebanyak 0.25 mg/0.025.^{12, 5}

Aflibercept

Aflibercept merupakan “VEGF trap” sebuah protein fusi yang mengikat VEGF-A dengan afinitas tinggi. Preparan ini telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan *wet Age Macular Disease* (AMD) pada tahun 2011 dan merupakan satu-satunya terapi antiangiogenik yang menghambat VEGF-A dan faktor pertumbuhan plasenta. Hingga saat ini, pemberian aflibercept untuk ROP masih terus dipelajari.^{12, 5}

Dari beberapa preparat anti-VEGF yang tersedia, bevacizumab dan ranibizumab adalah preparat yang sering digunakan untuk terapi ROP. Hal ini karena kedua preparat tersebut dapat menurunkan level VEGF lebih baik dibandingkan preparat lain sehingga lebih efektif dalam mengurangi keadaan akut pada ROP. Chen *et al* melakukan rangkaian penelitian komparatif menggunakan bevacizumab dan ranibizumab sebagai pengobatan utama untuk ROP. Hasilnya, kedua obat ini menunjukkan efikasi yang sama baik dalam hal regresi penyakit maupun tingkat kekambuhan.^{12, 13}

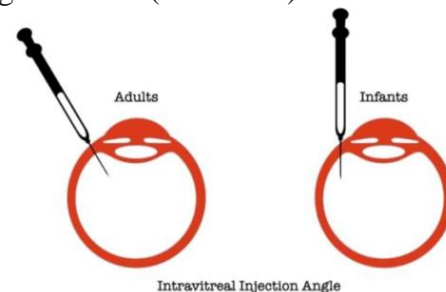
Injeksi Anti-VEGF Perioperatif pada ROP

Adanya neovaskularisasi merupakan salah satu faktor risiko utama kegagalan terapi bedah saat intraoperatif pada ROP stadium 4 atau 5 dengan ablasi retina.

Injeksi intravitreal anti-VEGF pada 1 minggu sebelum intervensi vitrektomi dapat mengurangi aktivitas neovaskularisasi pada retina karena pada kondisi mata yang lebih tenang akan memudahkan operator untuk melakukan tindakan dengan komplikasi yang lebih minimal. Hal ini diharapkan memberikan hasil akhir yang lebih baik karena waktu operasi yang lebih singkat, persentase *reattach* anatomi yang lebih tinggi, sehingga memiliki kemungkinan hasil visus yang lebih baik.^{14, 15}

Dosis dan Teknik Injeksi Anti-VEGF

Teknik injeksi intravitreal pada mata bayi sangat berbeda dengan yang mata orang dewasa. Ada pertimbangan tertentu sebelum melakukan injeksi anti-VEGF intravitreal pada anak, diantaranya adalah dosis, lokasi injeksi, ukuran jarum yang dipakai, dan arah penusukan jarum. Injeksi dilakukan dengan jarum ukuran 30 gauge di *pars plicata*, yang berjarak 1 mm di posterior limbus dengan dosis setengah dari dewasa. Berbeda dengan dewasa yang tegak lurus terhadap sklera, arah tusukan jarum pada bayi, disarankan agar sejajar dengan visual axis. Hal ini bertujuan untuk menghindari jarum mengenai lensa (Gambar 3).^{8, 16, 17}



Gambar 3. Perbedaan arah injeksi intravitreal pada dewasa dan bayi¹⁷

Untuk mencari dosis bayi, terdapat uji coba dengan 0,625 mg bevacizumab yaitu setengah dari dosis dewasa. Pertimbangan ini didasari atas volume cairan vitreus bayi pada lebih sedikit dibandingkan dewasa (1,6 ml dan 4,0 ml), luas permukaan retina (450 mm² dan 1240 mm²), dan berat badan

sekitar seperlima puluh orang dewasa. Diperkirakan bahwa 0,5–1,0 mg bevacizumab adalah 10.000 kali konsentrasi yang dibutuhkan untuk menetralkan konsentrasi VEGF pada mata.¹⁸

Jarak injeksi pada bayi prematur sekitar 0,75-1 mm dari limbus. Berbeda dengan dewasa yang di injeksikan di pars plana, injeksi ini berada pada pars plikata karena pars plana belum berkembang dengan baik.¹⁸

Di Indonesia, kriteria terapi ROP mengacu pada rekomendasi hasil *Workshop Pokja Nasional ROP dan Bayi Prematur 2010*. Adapun prosedur standar operasional untuk injeksi intravitreal anti-VEGF pada ROP adalah sebagai berikut:⁸

Persiapan Alat⁸

1. Obat anti-VEGF (Bevacizumab dosis 0.625 mg/0.025 mL atau Ranibizumab 0.25 mg/0.025 mL).
2. Spekulum palpebra pediatrik.
3. Kaliper.
4. Spuit 1 cc.
5. Jarum 30G.
6. Obat anestesi topikal/lokal (tetrakain HCl 0.5% atau lidokain 2%)
7. Obat tetes mata antibiotik.
8. Povidone iodine.
9. *Eye drape* steril.
10. Lembar informasi/kesiapan pasien.
11. Lembar persetujuan tindakan.

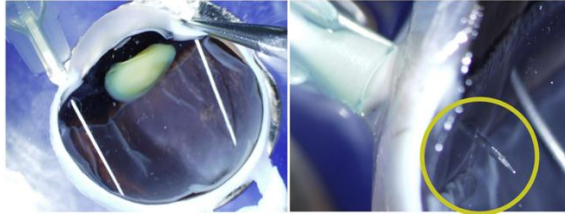
Langkah-langkah Injeksi Anti-VEGF intravitreal⁸

1. Mata pasien diberi obat tetes mata anestetik.
2. Dilakukan antiseptik daerah operasi dengan menggunakan povidone iodine 10% (campuran antara povidone iodine 1 cc yang dicampurkan dengan BSS 9 cc) dalam spuit 10 cc.

Larutan disemprotkan ke permukaan kornea, daerah konjungtiva dan fornix superior dan inferio. Dilakukan *swab* povidone iodine murni dengan menggunakan *cotton bud* steril di daerah margo superior dan inferior dan dilanjutkan secara sirkular pada palpebra superior dan inferior dari tengah ke arah luar.

3. Dilakukan pemasangan *eye drape* steril.
4. Obat anti-VEGF intravitreal diambil dari vial ke dalam spuit 1 cc. Setelah itu, jarum diganti dengan 30G dan disiapkan dalam keadaan jarum tertutup.
5. Pasang spekulum palpebra.
6. Dengan menggunakan kaliper, ukur tempat penyuntikan dengan jarum 1 mm dari limbus, ke arah N. Optikus.
7. Irigasi daerah suntikan dengan povidone iodine.
8. Dilakukan injeksi intravitreal melalui lokasi yang telah ditentukan.
9. Tarik jarum dengan perlahan sambil menekan luka injeksi dengan *cotton bud* steril secara lembut.
10. Berikan obat salep mata antibiotik.
11. Lepas spekulum palpebra, angkat *eye drape*.
12. Resepkan tetes mata antibiotik untuk 5 hari.
13. Sebaiknya pasien dikontrol 1 hari-1 minggu setelah injeksi.

Seiring dengan perkembangan zaman, terdapat pendapat yang mengatakan bahwa injeksi anti-VEGF pada bayi dengan ROP lebih baik dilakukan dengan jarum kecil (32G). Jarum berukuran 30G (12,7 mm) dapat menembus lensa dan bahkan melukai retina kontralateral. Dengan jarum 32G (4 mm), injeksi intravitreal dapat masuk ke vitreus tanpa mengenai lensa dan retina. (Gambar 4).¹⁹



Gambar 4. (A) Jarum 30G berukuran 12,7 mm menyentuh retina saat injeksi. (B) Jarum 32G berukuran 4 mm saat injeksi.¹⁹

Pada tahun 2020, Beck *et al* mempublikasikan sebuah protokol injeksi anti-VEGF intravitreal terbaru yang dikenal dengan SAFER (Tabel 3). Dengan adanya acuan ini diharapkan dapat mengurangi adanya kejadian yang tidak diinginkan pasca operasi.²⁰

Tabel 3. Protokol SAFER.²⁰

S: Short Needle	Jarum berukuran 32-gauge 4.0 mm
A: Antiseptic/Antibiotic	Antiseptik dengan povidon iodine 10% sebelum dan sesudah tindakan
F: Follow Up	2-7 hari setelah injeksi untuk melihat adanya komplikasi
E: Extra Attention to Detail	Menjaga lingkungan tetap bersih (sarung tangan, masker, kaliper, dan spekulum) Periksa apakah ada tanda konjungtivitis Tentukan jarak aman untuk injeksi 1 mm dari limbus dengan nonogram
R: Recheck	1-2 minggu setelah injeksi hingga vaskularisasi retina matur. Gunakan fluorescein angiogram pada bayi usia 60-65 PMA jika tidak tervaskularisasi. Laser jika diperlukan

Manfaat Penggunaan Anti-VEGF

Laser fotokoagulasi tidak dapat mempengaruhi kadar VEGF yang sudah ada dalam cairan vitreus, karena prosedur laser fotokoagulasi hanya menargetkan retina perifer dan menghambat produksi VEGF hanya pada retina yang avaskular. Namun,

preparat anti-VEGF mampu menetralkan VEGF dalam cairan vitreus secara langsung, dengan demikian hal ini memiliki respons yang lebih cepat daripada fotokoagulasi laser⁵

Keunggulan Pemberian Anti-VEGF dibanding Laser Fotokoagulasi²¹

1. Meningkatkan angka keberhasilan pada zona I atau ROP posterior agresif
2. Lebih baik untuk pasien dengan media keruh
3. Lebih mudah untuk pasien dengan kondisi sistemik yang tidak stabil
4. Memungkinkan pembuluh darah retina untuk vaskularisasi lebih lanjut menuju retina perifer

Anti-VEGF memiliki tingkat keberhasilan yang lebih baik pada kasus ROP zona I atau APROP bila dibandingkan dengan terapi laser. Pada tahun 2011, studi *Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP)* membandingkan hasil terapi monoterapi anti-VEGF bevacizumab dengan terapi laser pada bayi dengan ROP stadium 3 dengan *plus disease*, didapatkan bahwa tingkat rekurensi neovaskularisasi lebih tinggi terjadi pada kelompok pasca terapi laser dibandingkan kelompok pasca terapi injeksi anti-VEGF. Perbedaan kejadian rekurensi neovaskular pasca terapi ini bermakna secara signifikan pada kelompok ROP Zona I, yaitu 42% pada kelompok pasca terapi laser dan 6% pada kelompok pasca terapi anti-VEGF. Namun hal ini tidak bermakna secara signifikan pada kelompok ROP Zona II. Hasil ini memberikan gambaran bahwa manfaat pemberian anti-VEGF lebih selektif pada ROP stadium 3 dengan *plus disease* di zona I. Wu *et. al*, juga mengatakan bahwa mata ROP zona I, tidak ada yang berkembang menjadi ablasi retina setelah mendapat injeksi bevacizumab

intravitreal. ROP zona I ini ditemukan sebanyak 10% dari seluruh ROP tipe 1.^{21,16}

Untuk kondisi AP-ROP, Nicoara *et.al* melakukan penelitian retrospektif yang membandingkan hasil regresi APROP antara kelompok yang diberi terapi laser dengan kelompok anti-VEGF bevacizumab 0.625 mg/0.025 mL. Penelitian ini menunjukkan hasil regresi APROP yang lebih baik secara signifikan pada kelompok terapi anti-VEGF bevacizumab yaitu sebanyak 85.29% mata dibandingkan dengan kelompok terapi laser hanya sebanyak 75% mata. Pada kelompok anti-VEGF didapatkan pula pembuluh darah retina berhasil melanjutkan vaskularisasi sampai ke perifer. Salah satu kesulitan terapi laser pada kasus AP-ROP adalah batas yang tidak jelas antara area retina yang vaskular dan avaskular, sehingga terapi inisial dengan laser biasanya tidak adekuat.²²

Sebagian besar laser fotokoagulasi perlu dilakukan dalam bius total dengan intubasi, sehingga membutuhkan lebih banyak waktu dan tenaga. Sebaliknya, pemberian anti-VEGF adalah prosedur yang jauh lebih singkat dan dapat dilakukan tanpa perlu intubasi. Ini lebih mudah dan lebih aman untuk kasus dengan kondisi sistemik yang tidak stabil. Selain itu, injeksi intravitreal anti-VEGF masih dapat diberikan pada kasus dengan opasitas media. Akan sulit untuk menerapkan laser fotokoagulasi pada pasien dengan media yang keruh dan visualisasi retina yang buruk.^{5,21}

Injeksi anti-VEGF dapat memfasilitasi terjadinya pertumbuhan vaskularisasi retina lebih lanjut ke arah retina perifer, meningkatkan viabilitas retina, dan mengurangi kemungkinan gangguan lapang pandang permanen pada seperti yang terjadi pada terapi laser fotokoagulasi.^{5,21}

Salah satu hal yang perlu dipertimbangkan dari pemberian terapi anti-VEGF adalah kejadian reakupensi dari ROP. Studi BEAT-ROP menyatakan bahwa interval waktu dari pemberian terapi ke

kejadian reakupensi ROP pada kelompok anti-VEGF bevacizumab adalah 16.0 ± 4.6 minggu, sedangkan pada kelompok laser adalah 6.2 ± 5.7 minggu. Reakupensi ROP dapat terjadi akibat zona avaskular retina yang iskemik belum sepenuhnya dihambat oleh pemberian anti-VEGF. Oleh karena itu, pemantauan secara rutin dalam jangka waktu yang lebih lama perlu dilakukan. Quiram *et.al* menyarankan pemeriksaan berkala setiap 2 minggu sampai PMA 55-60 minggu pada bayi yang mendapatkan terapi anti-VEGF, yang dipastikan secara RetCam dan FFA. Bila terdapat vaskularisasi perifer yang inkomplit maka dapat dilakukan fotokoagulasi laser tambahan.

Workshop Pokja Nasional ROP dan Bayi Prematur 2010 menjelaskan bahwa pemeriksaan pertama dilakukan pada hari ke 5-7 setelah injeksi dan dilanjutkan setidaknya setiap minggu untuk mencari tanda penurunan aktivitas dan regresi. Tindakan akan diulang 10-14 hari setelah tindakan pertama, jika ROP gagal regresi. Hingga saat ini, masih belum ada keputusan yang mengatur jumlah maksimal pengulangan injeksi anti-VEGF serta terapi kombinasi dengan laser. Hal ini diserahkan kepada penilaian masing-masing operator. Pemberian injeksi anti-VEGF merupakan tindakan yang lebih baru dibandingkan dengan tindakan lain pada penatalaksanaan ROP. Oleh sebab itu, para ahli masih terus melakukan pengawasan dan mengamatan tentang tindakan ini hingga kini.^{8, 21, 23}

Komplikasi Okular dan Sistemik Anti-VEGF

Komplikasi mata yang mungkin terkait dengan injeksi intravitreal anti-VEGF adalah perdarahan vitreus, perdarahan preretina, *transient vascular sheathing*, katarak dan endoftalmitis. Dalam penelitian multisenter di Taiwan, data menunjukkan bahwa perdarahan vitreus atau perdarahan preretina terjadi pada 8% mata dan, *transient vascular*

sheathing pada 4% mata. Perdarahan vitreus atau preretina mengalami resolusi pada semua mata dan, *transient vascular sheathing* mengalami reperfusi selama follow up berikutnya.²⁴

Hal lain terkait terapi anti-VEGF adalah dampak sistemiknya terhadap bayi prematur. Pada awal kehidupan bayi masih mengalami proses perkembangan sistem saraf pusat, paru-paru, ginjal, dan tulang. Dampak sistemik ini sulit untuk dievaluasi karena pada bayi prematur dengan ROP seringkali juga didapati kelainan perkembangan organ lainnya secara bersamaan. Penelitian yang dilakukan oleh Cochrane menyimpulkan bahwa dampak jangka panjang dari anti-VEGF terhadap bayi prematur belum diketahui secara pasti, sehingga dibutuhkan studi lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih panjang.²⁵

SIMPULAN

ROP merupakan kondisi dimana VEGF pada mata sangat meningkat. Dengan injeksi anti-VEGF intravitreal, usaha untuk netralkan kadar VEGF dapat dilakukan secara langsung sehingga mempunyai respons yang lebih cepat. Selain itu, tindakan ini mempunyai angka keberhasilan lebih baik pada zona I atau ROP posterior agresif bila dibandingkan laser fotokoagulasi, dapat dilakukan pada media keruh, pengerjaan yang lebih mudah, serta memfasilitasi pertumbuhan pembuluh darah hingga ke perifer. Meskipun banyak keuntungan yang didapat, injeksi anti-VEGF merupakan tindakan yang lebih baru bila dibandingkan dengan tindakan lain pada penatalaksanaan ROP. Oleh sebab itu, pengamatan tentang kondisi jangka panjang pasca tindakan harus terus dilakukan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP DR. M. Djamil

Padang khususnya kepada dr. Kemala Sayuti, SpM(K) yang telah memberikan bimbingan dalam penulisan jurnal ini.

REFERENSI

1. World Health Organization. Prevention of Blindness and Visual Impairment [Internet]. World Health Organization. [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index3.html>
2. Edy Siswanto J, Sauer PJJ. Retinopathy of Prematurity in Indonesia: Incidence and Risk Factors. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(1):85–90.
3. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, Screening and Treatment of ROP: A Multi-Disciplinary Perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2018;62(November):77–119.
4. Smith LEH. Retinopathy of Prematurity: Pathophysiology of Disease. In: *Retinal Vascular Disease*. New York: Springer; 2007. p. 392–402.
5. American Academy of Ophthalmology. Growth and Development of the Eye. In: *2019-2020 Basic and Clinical Science Course - Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019. p. 179–84.
6. American Academy of Ophthalmology. Disorders of the Retina and Vitreous. In: *2019-2020 Basic and Clinical Science Course - Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019. p. 325–35.
7. An-Lun W, Wei-Chi W. Anti-VEGF for ROP and Pediatric retinal Diseases. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2018;7(3):145–51.
8. Sitorus RS, Djatikusumo A, Andayani G, Barliana JD, Yulia DE. Pedoman Nasional Skrining dan Terapi

- Retinopathy of Prematurity (ROP) pada Bayi Prematur di Indonesia. Jakarta: FKUI - PERDAMI – IDAI; 2011. 1–31 p.
9. Quinn GE. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited: An International Committee for The Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991–9.
 10. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1684–96.
 11. Wallace DK. Retinopathy of Prematurity: Anti-VEGF treatment for ROP: which drug and what dose? *J AAPOS [Internet].* 2016;20(6):476–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.08.013>
 12. Tran KD, Cernichiaro-Espinosa LA, Berrocal AM. Management of retinopathy of prematurity-use of anti-VEGF therapy. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2018;7(1):56–62.
 13. Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, et al. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Retinopathy of Prematurity: Comparison Between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina.* 2015;35(4):667–74.
 14. Xu Y, Zhang Q, Kang X, Zhu Y, Li J, Chen Y, et al. Early Vitreoretinal Surgery on Vascularly Active Stage 4 Retinopathy of Prematurity Through The Preoperative Intravitreal Bevacizumab Injection. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(4):e304–e310.
 15. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy After Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Retinal Detachment in Retinopathy of Prematurity. *Retina.* 2010;30(4):14–8.
 16. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An Updated Study of The Use of Bevacizumab in The Treatment of Patients with Prethreshold Retinopathy of Prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):150–158.e1.
 17. Loy MJ V, Lim JC, Manaysay RS. Vitreo-Retina Society of The Philippines: Consensus on Intravitreal Injection Technique Among Infants with Retinopathy of Prematurity. *Vitreo-Retina Society of The Philippines;* 2020.
 18. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. Are We There Yet? Bevacizumab Therapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F170–F174.
 19. Harper CA. 80 Years of Vision: An Evidence-Based Approach for the Treatment of Retinopathy of Prematurity Global Impact of ROP. In: *Orbis Cybersight Webinar.* Texas; 2020.
 20. Beck KD, Rahman EZ, Ells A, Mireskandari K, Berrocal AM, Armitage Harper C. SAFER-ROP: Updated protocol for anti-VEGF injections for retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin.* 2020;51(7):402–6.
 21. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603–15.
 22. Nicoară SD, Ștefănuț AC, Nascutzy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC. Regression Rates Following The Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with Bevacizumab Versus Laser: 8-year Retrospective Analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1192–209.

23. Pulido CM. Current understanding and management of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *World J Ophthalmol.* 2015;5(2):73.
24. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: A multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(1):176–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.018>
25. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs for Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(1)