



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/1914/2023  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
TATA LAKSANA RETINOPATI DIABETIKA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinopati Diabetika;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
3. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);

Memperhatikan : Surat Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia, Nomor 041/Perd.XVI/Sek/02/2023, tanggal 7 Februari 2023, Hal Penyampaian PNPk Tata Laksana Retinopati Diabetika;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA RETINOPATI DIABETIKA.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinopati Diabetika.

KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinopati Diabetika yang selanjutnya disebut PNPk Retinopati Diabetika merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

- KETIGA : PNPK Retinopati Diabetika sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Retinopati Diabetika sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Retinopati Diabetika sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Retinopati Diabetika dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Retinopati Diabetika dengan melibatkan organisasi profesi.


KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 25 Agustus 2023

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Biro Hukum  
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,  
  
Indah Febrianti, S.H., M.H.  
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/1914/2023  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN  
KEDOKTERAN TATA LAKSANA  
RETINOPATI DIABETIKA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
TATA LAKSANA RETINOPATI DIABETIKA

BAB I  
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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

Retinopati Diabetika (RD) 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 buta di dunia, sedangkan di Indonesia, RD merupakan komplikasi kedua terbanyak DM setelah nefropati. Angka ini akan meningkat secara cepat seiring dengan makin banyaknya penderita DM, sehingga WHO memasukkan RD sebagai salah satu program dalam inisiatif global '*Vision 2020: The Right to Sight*'.

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 lebih dari 21 juta orang.

Semakin lama seseorang menderita DM maka 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 pada awalnya, namun progresifitas RD dapat mengakibatkan kebutaan. Skrining awal dan kontrol teratur dapat menghindari 90% kebutaan akibat RD.

Prevalensi RD di dunia secara umum adalah 34,6%, sedangkan di Indonesia adalah 43,1% dengan angka *sight threatening* RD sebesar 26,1%. Sebagian besar dari penderita DM hidup dengan penghasilan yang rendah di negara yang belum/sedang berkembang. Di negara-negara berkembang, termasuk di Indonesia, penatalaksanaan DM belum sepenuhnya berjalan sesuai pedoman (Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia mengenai tatalaksana DM tipe 2), termasuk deteksi dini dan tata laksana Retinopati Diabetika. Panduan ini diharapkan akan menjadi acuan bagi seluruh praktisi pelayanan kedokteran di Indonesia.

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

## B. Permasalahan

1. Meningkatnya jumlah penyandang Diabetes Melitus (DM) dan berakibat meningkatnya jumlah penderita Retinopati Diabetika (RD), yang bila tidak dilakukan tatalaksana yang baik dapat menyebabkan gangguan penglihatan permanen yang menyebabkan penurunan kualitas hidup pada penyandang DM.
2. RD menyebabkan gangguan penglihatan dan kebutaan pada usia produktif.

3. Masih kurangnya kesadaran masyarakat mengenai pentingnya deteksi dini serta pemeriksaan berkala RD pada penyandang diabetes.
4. Masih terbatasnya jumlah tenaga kesehatan (baik dokter umum dan spesialis mata) serta sarana kesehatan di Indonesia jika dibandingkan dengan jumlah penduduk, dan umumnya masih terpusat di kota-kota besar.
5. Fasilitas atau alat untuk deteksi dini dan tata laksana RD tidak dapat dilakukan di fasilitas kesehatan layanan primer. Layanan ini umumnya terdapat di fasilitas layanan kesehatan sekunder dan tersier (termasuk rumah sakit khusus mata).
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.
7. Manajemen pasien RD memerlukan strategi yang berkesinambungan termasuk deteksi kontrol berkala, monitoring dengan pencitraan retina (contoh: foto retina), dan tata laksananya dapat membutuhkan biaya yang cukup besar.

### C. Tujuan

1. Tujuan Umum  
Menurunkan angka kebutaan yang disebabkan oleh Retinopati Diabetika (RD).
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 RD.
  - 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.

D. Sasaran

1. Dokter umum dan dokter spesialis mata untuk dapat melakukan deteksi dini atas kasus Retinopati Diabetika (RD) 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

### A. Pertanyaan Klinis Utama

Bagaimana diagnosis dan tata laksana terbaik RD berdasarkan bukti ilmiah?

### B. Telaah Kritis

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui 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*. Telaah kritis ini dilakukan oleh 11 pakar vitreo-retina, dan telah dijabarkan dalam Pedoman Tata laksana Retinopati Diabetika yang disusun oleh Kelompok Seminat Vitreo-retina Persatuan Dokter Spesialis Mata Indonesia.

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

Level	Type of evidence
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>

### BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Patofisiologi

Retinopati Diabetika (RD) merupakan suatu mikroangiopati pada arteriol prekapiler retina, kapiler dan venula, serta dapat mengenai pembuluh darah besar. Retinopati memiliki karakteristik sumbatan mikrovaskular dan kebocoran pembuluh darah.

Faktor-faktor yang diduga bertanggung jawab untuk terjadinya sumbatan mikrovaskular adalah: penebalan membran basalis kapiler, kerusakan pada sel endotel, dan proliferasi, perubahan pada sel darah merah yang menyebabkan transport oksigen yang buruk serta peningkatan agregasi trombosit. Akibatnya dapat terjadi nonperfusi kapiler yang pada akhirnya menyebabkan hipoksia retina, diawali dari daerah perifer midretina. Hipoksia akan merangsang faktor-faktor pembentukan pembuluh darah baru (*vasoformative substance*) di retina dan nervus optikus, serta pada iris (*rubeosis iridis*). Salah satu faktor *vaso-formative* yang paling penting dalam patogenesis retinopati diabetika adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

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.

#### B. Klasifikasi

Retinopati Diabetika (RD) dapat diklasifikasikan menjadi Retinopati Diabetika Nonproliferatif yang merupakan fase awal penyakit, dan Retinopati Diabetika Proliferatif yang terjadi pada tahap lanjut.

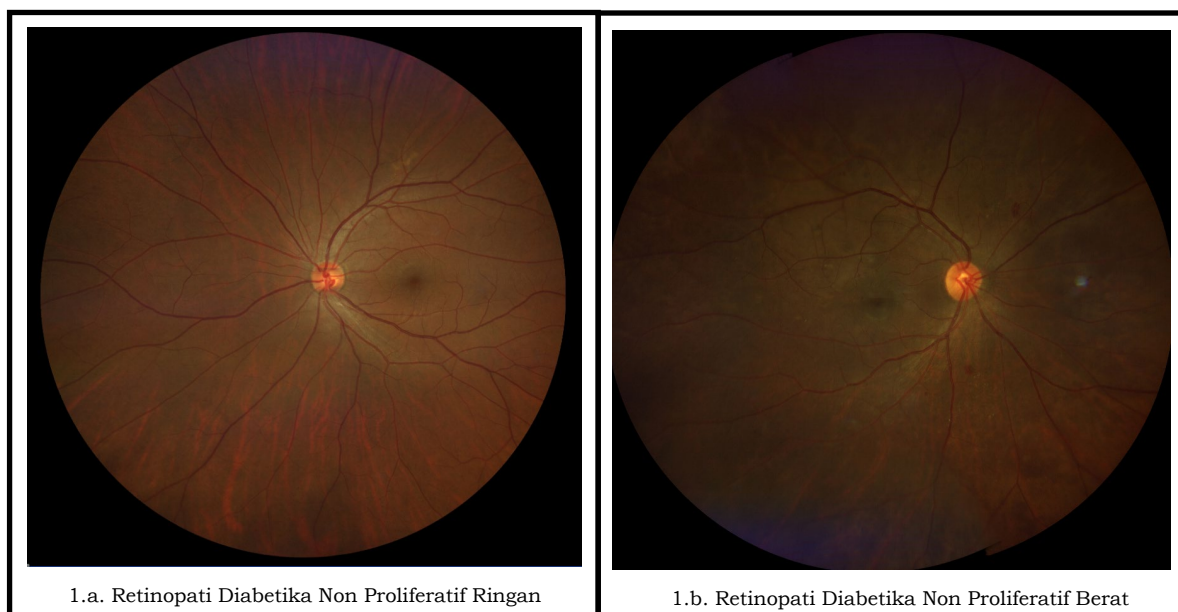
##### 1. Retinopati Diabetika Non Proliferatif/*Non Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR)

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

- a. Mikroaneurisma;
- b. Area nonperfusi kapiler;
- c. Infark *Nerve Fiber Layer* (NFL);
- d. Perdarahan *dot blot* pada daerah intraretina;
- e. Edema retina;
- f. Eksudat keras;
- g. Abnormalitas arteriol; dan/atau
- h. Dilatasi dan *beading* vena-vena retina.

Retinopati Diabetika Non Proliferatif 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 Preproliferative Retinopati Diabetika. Dapat ditemukan kelainan yang terdapat pada NPDR sedang ditambah dengan adanya satu dari tiga keadaan berikut (aturan 4:2:1 pada ETDRS):
  - 1) Perdarahan dot blot di empat kuadran retina.
  - 2) Venous beading di dua kuadran.
  - 3) 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 Proliferatif dalam satu tahun.



Gambar 1. Retinopati Diabetika Non Proliferatif Ringan dan Retinopati Diabetika Non Proliferatif Berat (Sumber: RS Cicendo)

2. Retinopati Diabetika Proliferatif/*Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR)

Tahap lanjut dari Retinopati Diabetika ini terjadi akibat pembentukan neovaskularisasi yang disebabkan iskemia retina pada penyakit diabetes. Dinding pembuluh darah baru yang tumbuh ini bersifat rapuh dan mudah mengalami kebocoran, sehingga dapat menyebabkan perdarahan. Jika perdarahan tersebut menyebar ke rongga tengah bola mata maka akan menyebabkan perdarahan vitreus. Neovaskularisasi retina ini juga menyebabkan terbentuknya jaringan fibrotik yang dapat menimbulkan traksi pada retina sehingga dapat terjadi ablasio retina traksional.

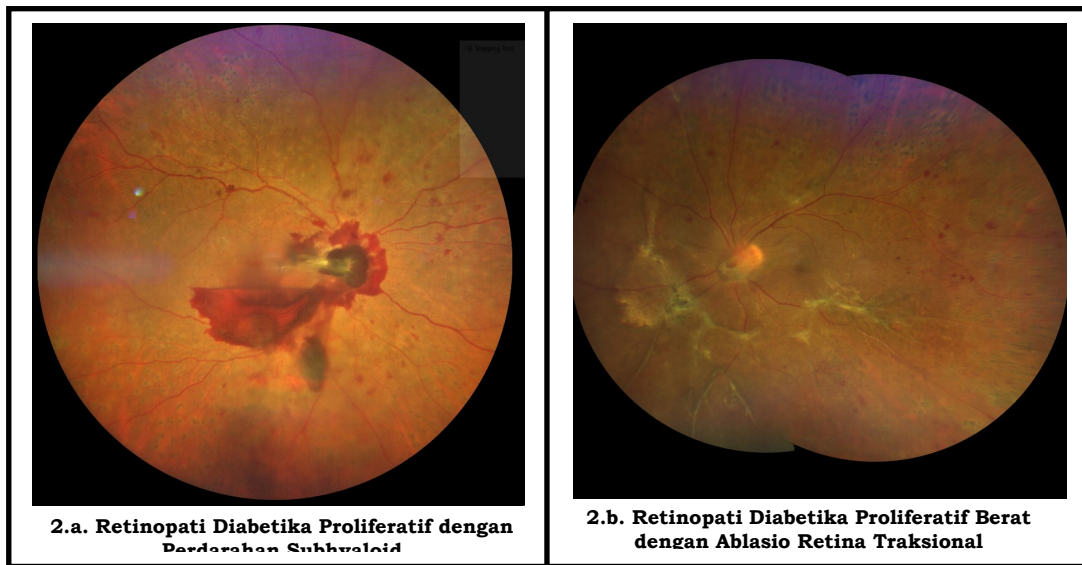
Perdarahan merupakan tanda utama PDR. Proliferasi jaringan fibrovaskular ini terbentuk melalui tiga tahapan:

- a. Pertumbuhan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) dengan jaringan fibrosa melewati *Internal Limiting Membrane* (ILM).
- b. Neovaskularisasi ini mengalami pembesaran dan pertumbuhan, dengan peningkatan komponen fibrosa.
- c. 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 *Neovascularization Disc* (NVD) atau di tempat lain *Neovascularization Elsewhere* (NVE):

- a. PDR Awal: Pembuluh darah baru terdapat pada diskus atau dalam jarak 1DD (*disc diameter*) atau NVE.
- b. PDR Risiko Tinggi: terdapat NV D > ¼ DD, atau NVD < ¼ DD dengan perdarahan vitreous, atau NVE > ½ DD dengan perdarahan vitreous.
- c. PDR *Advanced*: Kriteria pada PDR Risiko Tinggi ditambah dengan adanya Ablasio Retina Traksional yang melibatkan makula, dengan atau tanpa perdarahan vitreous.



Gambar 2. Retinopati Diabetika Proliferatif dengan Perdarahan Subhyaloid dan Retinopati Diabetika Proliferatif Berat dengan Ablasio Retina Traksional (Sumber: RS Cicendo)

3. Edema Makula Diabetika (*Diabetic Macular Edema-EMD*) dan *Clinically Significant Makular Edema* (CSME)

Edema retina yang mengancam atau melibatkan makula merupakan konsekuensi visual dari permeabilitas vaskular yang abnormal pada retinopati diabetika. Penebalan retina akibat edema makula diabetika 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 1-*disc area* apabila terdapat pada area dalam jarak 1-*disc diameter* dari bagian tengah makula.

Namun dalam praktek klinis 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.

Tabel 2. Klasifikasi Internasional Edema Makula Diabetika (*Diabetic Macular Edema – EMD*)

Edema Makula Diabetika (EMD)	Temuan yang dapat diamati pada <i>Dilated Ophthalmoscopy</i> *
Tidak ada EMD	Tidak terdapat penebalan retina atau eksudat keras pada macula
<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 macula 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*.

### C. Faktor Risiko

#### 1. *Modifiable*

##### a. Kadar Kadar HbA1C

Berdasarkan *The Diabetes Control and Complication*, menjaga kadar HbA1c <7 dapat menurunkan risiko terjadinya RD dan menurunkan progresivitas penyakit tersebut. Penurunan tiap 1% dapat menurunkan risiko terjadinya RD

sebesar 40%, menurunkan progresivitas menuju RD yang mengancam penglihatan sebesar 25%, dan menurunkan risiko terjadinya kebutaan sebesar 15%.

b. Tekanan darah sistolik

Penurunan setiap 10mmHg dapat menurunkan risiko terjadinya RD sebesar 35%.

c. Hyperlipidemia

Risiko RD dapat meningkat pada penderita dengan kadar trigiliserida yang tinggi, sementara risiko EMD meningkat pada penderita dengan peningkatan kadar LDL, kolesterol non-HDL, dan rasio HDL/LDL.

d. Body Mass Index (BMI)

Risiko RD meningkat pada BMI >31 (laki-laki) dan BMI >32 (perempuan).

2. *Non-modifiable*

a. Pubertas

Setelah pubertas, risiko terjadinya RD meningkat sebesar 30%.

b. Kehamilan

Kehamilan dapat meningkatkan progresivitas RD sebesar 2-3x. Selama masa post-partum, 29% penderita akan mengalami perbaikan atau regresi.

D. Diagnosis

1. Anamnesis

Anamnesis awal harus mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

a. Lamanya menderita Diabetes Melitus (DM).

b. Kontrol gula darah (kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam *postprandial* atau Hemoglobin A1c).

c. Pengobatan yang telah dilakukan.

d. Keadaan medis lain (misalnya obesitas, gangguan ginjal, hipertensi sistemik, pemeriksaan serum lipid, kehamilan).

e. Penyakit mata yang pernah diderita (trauma, injeksi ocular, operasi, termasuk terapi laser dan operasi refraktif).

2. Gejala klinis:
  - a. Asimtomatik (tidak ada gejala); bila kelainan pada retinopati diabetika belum menyebabkan gangguan pada makula atau media penglihatan.
  - b. Penglihatan buram.
  - c. *Floaters*.
  - d. Penglihatan mendadak terhalang (pada perdarahan vitreus).
  - e. *Flashes*.
  - f. Tirai bayangan (bila terjadi lepasnya retina).
  - g. Rasa sakit pada/sekitar mata (akibat tekanan bola mata meningkat pada glaukoma neovaskular).
3. Penegakan Diagnosis
  - a. Pemeriksaan awal harus meliputi:
    - 1) Ketajaman visual  
Ditentukan dengan memakai kartu *Snellen* dan hasilnya ditetapkan dalam angka metrik 6/6, 6/50 dsb. Pada beberapa penelitian sering juga dipakai kartu log MAR (*logarithm of the Minimum Angle of Resolution*) yang dianggap lebih menggambarkan ketepatan penilaian.
    - 2) *Slit lamp biomicroscopy*  
Dengan alat ini dapat dinilai kondisi segmen anterior dari bola mata. Seringkali pada penderita DM dapat ditemukan adanya Katarak atau neovaskularisasi iris.
    - 3) Tekanan Intra Okular (TIO)  
Kemungkinan terjadinya glaukoma pada penderita DM, perlu dideteksi sejak awal.
    - 4) Gonioskopi (atas indikasi).
    - 5) Funduskopi pupil lebar:
      - a) Evaluasi polus posterior.
      - b) Retina perifer dan vitreous.
      - c) Adanya edema macula.
      - d) NVD dan/atau NVE.
      - e) Tanda-tanda NPDR berat (perdarahan retina luas/mikroaneurisma, venous beading, dan IRMA).
      - f) Perdarahan vitreous atau preretinal.



b. Pemeriksaan Penunjang meliputi:

1) Foto Fundus

Foto fundus merupakan alat *diagnostic* penting dalam deteksi RD. Berguna pula untuk mendokumentasikan progresivitas penyakit serta respon terhadap terapi.

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

- a) Mikroaneurisma.
- b) Perdarahan intraretina.
- c) *Hard exudates*.
- d) Abnormalitas vena seperti dilatasi vena dan *tortuosity*.
- e) *Venous beading*.
- f) Neovaskularisasi.
- g) Perdarahan preretina.
- h) Neovaskular pada diskus optik (NVD) dan tempat lain */elsewhere* (NVE).
- i) Proliferasi fibrovaskular luas pada mata dengan *PDR Advanced*.

2) *Optical Coherence Tomography* (OCT)

OCT merupakan alat diagnostik sangat penting dalam mendiagnosis EMD. OCT dapat menghasilkan gambar beresolusi tinggi yang menggambarkan potongan lintang lapisan retina secara *in vivo* sehingga dapat menggambarkan ketebalan retina, melihat edema makula, serta dapat mengidentifikasi adanya traksi vitreomakula. OCT angiografi dapat digunakan untuk mengevaluasi area iskemik yang terjadi di makula.

Pemeriksaan OCT merupakan modalitas pencitraan yang praktis, *dye-free*, dan akurat untuk mengevaluasi kondisi makula. Pemeriksaan OCT perlu dilakukan pada kondisi:

- a) Penurunan visus pada kasus retinopati diabetika di derajat mana pun.
- b) Evaluasi perubahan dan perbaikan pengobatan emd maupun penyakit makula lainnya.
- c) Identifikasi adanya traksi vitreomakula.

3) *Angiography Retina*

Pemeriksaan *angiography* merupakan tes yang bernilai klinis untuk pasien tertentu dengan retinopati diabetika, digunakan untuk petunjuk dalam mengetahui letak kebocoran dan iskemia retina. Angiografi yang digunakan umumnya menggunakan zat fluorescein (FFA) dan tanpa zat fluorescein (OCT angiography).

FFA dapat memperlihatkan kebocoran dari pembuluh darah baru. Gambaran hiperfluoresens merepresentasikan mikroaneurisma dan kebocoran pembuluh darah Area hipofluoresens merepresentasikan daerah nonperfusi kapiler. Area non-perfusi yang didapatkan pada makula (*macular capillary nonperfusion*) sehingga memperlihatkan gambaran foveal avascular zone (FAZ) yang melebar, merupakan tanda terjadinya iskemia. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan penglihatan menetap.

4) *Ultrasonography (USG)*

USG merupakan salah satu pemeriksaan penunjang pada pasien diabetes dengan media yang keruh (umumnya karena katarak atau perdarahan vitreous) dan ablatio retina traksional.

E. Penatalaksanaan

1. Tata Laksana Umum

Retinopati Diabetika (RD) merupakan salah satu komplikasi yang terjadi akibat diabetes mellitus yang menahun dan tidak terkontrol. Penanganan sistemik pasien sangatlah diperlukan untuk mengendalikan penyakit yang mendasarinya, mengontrol faktor-faktor risiko sistemik di luar diabetes, menurunkan progresifitas retinopati, dan mendukung proses pengobatan pada bidang mata.

Rekomendasi:

1. Kontrol faktor-faktor resiko sistemik pada pasien dengan diabetik makulopati dengan mengontrol tekanan darah dan kontrol glikemik yang optimal
2. Kontrol glikemik yang baik adalah HbA1C kurang dari 7% atau gula darah puasa antara 80-130 mg/dl atau gula darah 2 jam postprandial antara 140-180 mg/dl (*level of evidence b*)
3. Kontrol metabolik lainnya seperti: Hipertensi (diastolik  $\leq$  90 dan sistolik  $\leq$  140), Dislipidemia (LDL  $\leq$ 100) dan TG  $\leq$  150, DL laki-laki  $\geq$  40 dan perempuan  $\geq$  50. (*level evidence b dan c*)
4. Terapi statin untuk Dislipidemia kecuali jika terdapat kontraindikasi medis, dengan pertimbangan penambahan fenofibrat untuk pasien diabetes tipe 2.
5. Skrining retinopati diabetika dilakukan saat pertama kali terdiagnosis pada penderita DM tipe 2, setelah 5 tahun terdiagnosis pada penderita DM tipe 1, dan segera setelah konsepsi atau pada awal trimester pertama pada penderita DM tipe 1 dan 2 yang sedang hamil. Skrining sebagai deteksi awal dilakukan oleh dokter spesialis mata dan dokter umum yang memiliki kompetensi untuk melakukan pemeriksaan segmen posterior dengan funduskopi.

*Level of evidence IV, Rekomendasi C*

## 2. Tata Laksana di Bidang Mata

### a. *Non-Proliferative* Retinopati Diabetika (NPRD)

*Mild Moderate* NPRD Sebagaimana yang direkomendasikan ETDRS, tidak ada indikasi terapi untuk mild moderate 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.

### b. *Severe* NPRD

Saat retinopati mendekati stadium proliferasi, terapi laser *scatter* harus dipertimbangkan untuk mencegah perkembangannya menjadi diabetik retinopati proliferasi resiko tinggi. Terapi fotokoagulasi laser pan-retina harus dipertimbangkan untuk retinopati diabetika NPRD (berat-sangat berat) pada kondisi:

- 1) Pasien usia tua dengan diabetes tipe 2.
- 2) Sulit untuk memeriksa retina.
- 3) Riwayat operasi katarak: kemungkinan terjadi inflamasi.
- 4) Satu mata terkena diabetik retinopati proliferasi.

- 5) Kunjungan klinis rutin tidak memungkinkan.
- 6) 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 skrining 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 khoroid post laser* dimana 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 kondisi atau pertimbangan tertentu

Rekomendasi:

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

*Level of evidence IV, Rekomendasi C*

### 3. *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR)

#### a. Terapi fotokoagulasi laser pan-retina

Terapi fotokoagulasi laser pan-retina merupakan terapi standar pada kasus PDR yang diindikasikan untuk meregresi pembuluh darah baru pada retina (NVD, NVE). Jika memungkinkan pan-retinal fotokoagulasi harus dilaksanakan pada hari yang sama atau dalam rentang waktu 2 minggu

setelah didiagnosa. Pemeriksaan fluoresen angiografi awal akan berguna untuk menilai perfusi makula, iskemia retina, dan aktifitas neovaskular dan dapat dipertimbangkan setelah terapi pan-retinal fotokoagulasi yang pertama.

Terapi awal dapat menghindari eksaserbasi edema makula yang telah ada atau traksi pada retina. Terapi laser *scatter* dititirasi 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. Terapi laser *scatter* konvensional *single shot* dapat dilakukan secara terbagi menjadi 3 sesi. Hal ini dilakukan untuk meminimalkan efek yang tidak diinginkan pada lapangan pandang saat ingin meraih regresi neovaskularisasi. Selain itu, hal ini dapat menurunkan risiko pembengkakan makula terutama pada kasus PDR yang sudah disertai dengan edema makula.

Terapi laser dengan *pattern scan* atau *multi-spot* dapat menjadi salah satu alternatif metode laser *scatter*. Dengan *pattern scan*, beberapa titik laser dapat dilakukan secara simultan sehingga dapat dilakukan dalam waktu yang lebih singkat dan lebih nyaman.

b. Terapi Injeksi Anti-VEGF

Selain dengan menggunakan terapi laser *scatter*, penanganan PDR dapat dilakukan dengan melakukan injeksi anti-VEGF intravitreal.

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 dengan pengujian acak terkontrol.

Pada tahun kedua, tajam penglihatan meningkat sebanyak 2,8 huruf dari penglihatan awal pada kelompok ranibizumab dibandingkan pada kelompok PRP yang sebesar 0,2 huruf dari penglihatan awal dengan perbedaan rata-rata 2,2 huruf antara kedua kelompok ( $p < 0,001$ ).

Hal ini menunjukkan bahwa terapi dengan ranibizumab 0,5 mg non-inferior dalam hal tajam penglihatan pada tahun kedua

dibandingkan dengan laser PRP untuk pasien PDR. Pada studi ini juga tidak di temukan 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 laser PRP.
2. Dapat digunakan injeksi anti-VEGF sebagai *adjuvant*.

*Level of evidence Ib, Rekomendasi A*

#### 4. *Advance PDR*

Beberapa retinopati sudah sangat lanjut sehingga terapi fotokoagulasi laser pan-retina terlihat hanya memberikan efek yang sangat sedikit pada perkembangan pembuluh darah baru, perkembangan traksi retinal *detachment*, perdarahan dan perkembangan neovaskularisasi segmen anterior. Pada kasus seperti ini, vitrektomi dini dapat mempertahankan penglihatan terutama pada pasien dengan diabetes tipe 1. Jika terjadi penundaan dalam pemberian fotokoagulasi laser pan-retina karena adanya perdarahan vitreous atau hal lain yang menyebabkan kesulitan dalam memvisualisasi retina, dapat dipertimbangkan untuk melakukan vitrektomi.

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

Vitrektomi dapat dipertimbangkan untuk dilakukan, apabila:

- a. Terdapat perdarahan vitreous yang hebat dan lama.
- b. Terdapat ablasio retina traksional yang melibatkan atau mengancam makula.
- c. Kombinasi ablasio retina traksional dan regmatogen.
- d. Edema macula difus yang berhubungan dengan traksi pada *hyaloid posterior*.
- e. Perdarahan vitreous signifikan yang berulang walaupun telah dilakukan PRP maksimal.

Tindakan operasi vitrektomi dapat dilakukan dengan teknik anestesi yang bervariasi, mulai dari anestesi lokal hingga anestesi umum. Dengan perkembangan teknik operasi, *instrument*, dan mesin operasi yang lebih baik, vitrektomi dapat berjalan dengan aman dan nyaman. Sebagian besar tindakan vitrektomi dapat dilakukan dalam anestesi lokal baik berupa anestesi subtenon, peribulbar, maupun retrobulbar. Evaluasi kondisi sistemik pasien selama operasi tetap dilakukan. Dokter anestesi dapat memonitor dan menjaga kestabilan kondisi pasien selama operasi berlangsung (*monitored anesthesia care*).

Meskipun demikian, pada kasus-kasus PDR lebih lanjut yang membutuhkan waktu operasi yang lebih lama atau pada pasien dengan kondisi sistemik yang tidak stabil, vitrektomi dapat dilakukan dalam anestesi umum. Evaluasi kondisi pasien, baik pada kondisi intraokular maupun kondisi sistemik dan psikis pasien diperlukan dalam menentukan teknik anestesi yang tepat untuk kebutuhan pasien. Sebagian besar pasien yang menjalani tindakan vitrektomi tetap memerlukan observasi sehingga seringkali dilakukan dalam rawat inap. Pada kondisi pasien yang lebih stabil dan anestesi lokal, tindakan vitrektomi dapat dilakukan dalam rawat jalan.

Kesimpulan:

1. Vitrektomi di indikasikan untuk pasien dengan PDR yang sudah parah.
2. Perkembangan proliferasi fibrovaskular pada pasien PDR dapat mengarah pada *retinal detachment*
3. Pembedahan vitrektomi dapat dilakukan untuk memulihkan penglihatan dengan mengambil perdarahan dan jaringan yang mengalami perdarahan.

Rekomendasi:

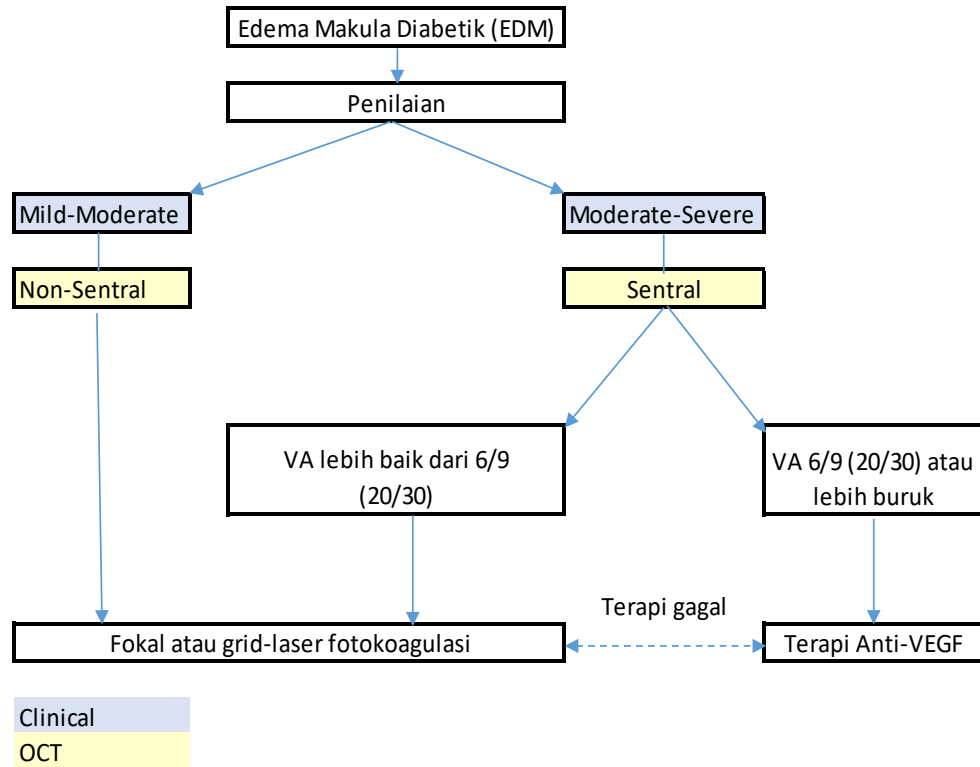
1. Pada pasien dengan advance PDR dilakukan vitrektomi sebagai terapi utama
2. Anti-VEGF dapat di pertimbangkan sebagai terapi tambahan

*Level evidence Ib, Rekomendasi A*

5. Edema Makula Diabetik (EMD)

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

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



Gambar 3. Diagram pengobatan EMD berdasarkan *Central-Involvement* dan *Vision*

EMD nonsentral harus diamati untuk melihat perkembangannya menjadi sentral EMD atau pertimbangkan laser fokal untuk melubangi mikroanerisme apabila penebalannya membahayakan fovea.

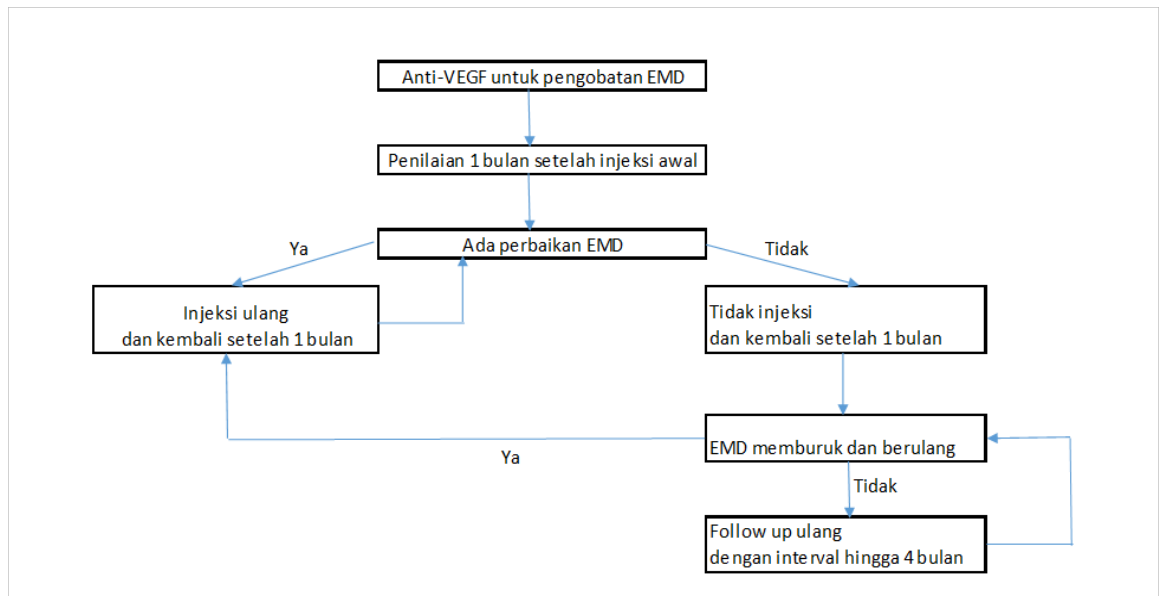
Sentral EMD dan *visual acuity* (lebih baik dari 6/9 atau 20/30): 3 pilihan pengobatan telah di evaluasi melalui uji klinis antara lain: (1) tindak lanjut dengan seksama menggunakan anti-VEGF untuk EMD yang semakin parah; (2) injeksi anti-VEGF intravitreal; atau (3) laser fotokoagulasi dengan anti-VEGF apabila perlu.

a. 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 vitreous dan retina meningkat pada pasien dengan retinopati diabetika. Injeksi intravitreal anti-VEGF terbukti lebih



baik dibandingkan laser fotokoagulasi pada macula. Anti-VEGF sebagai *first line treatment* saat ini sudah banyak diterapkan.



Gambar 4. Diagram pengobatan anti-VEGF berdasarkan DRCR.net  
Pengobatan ulang dan jadwal *follow up*

Tindakan injeksi anti-VEGF dapat dilakukan di ruangan semi-steril (*office setting*) maupun di kamar operasi, dengan tetap menjaga sterilitas dalam prosedur untuk mencegah terjadinya infeksi intraokular atau endoftalmitis. Pada sebagian besar kasus, injeksi anti-VEGF dilakukan dalam rawat jalan. Tindakan ini dapat dilakukan secara tersendiri maupun bersamaan dengan tindakan lain seperti operasi intraokular lainnya. Pada kondisi-kondisi tertentu, prosedur ini dapat dilakukan dalam rawat inap untuk memonitor kondisi sistemik maupun kondisi intraokular pasien, seperti tekanan intraokular terutama pada kasus *glaucoma neovascular* akibat PDR.

#### 1) Ranibizumab

Saat ini berdasarkan berbagai penelitian, Ranibizumab merupakan *first-line treatment* untuk edema makula diabetik. Ranibizumab sudah disetujui pemakaiannya oleh FDA di USA dan BPOM Indonesia.

DRCR.net pada *study PROTOCOL I* dilakukan pada tahun 2010, studi yang membandingkan ranibizumab 0,5 mg intravitreal dengan fokal/grid laser fotokoagulasi segera, ranibizumab 0,5 mg dengan laser fotokoagulasi tunda (minimal 24 minggu kemudian), triamcinolone 4 mg

intravitreal dengan laser segera, atau injeksi sham dengan laser segera.

Studi ini menunjukkan bahwa pada tahun pertama, ranibizumab 0,5 mg intravitreal dikombinasikan dengan laser fotokoagulasi segera atau tunda, menunjukkan perbaikan yang lebih superior pada *best corrected visual acuity* (BCVA) dibandingkan dengan laser monoterapi. Grup yang diterapi dengan triamcinolone 4 mg intravitreal dengan laser segera, tidak menunjukkan perbaikan BCVA yang signifikan dibandingkan dengan laser monoterapi. Namun, grup ini menunjukkan reduksi penebalan retina yang lebih baik pada OCT dibandingkan dengan grup laser. Pentingnya studi ini adalah keharusan untuk mengerti kriteria inklusi spesifik dan rejimen terapi yang diberikan. Pasien dengan edema makula diabetik, dengan ketajaman penglihatan baseline antara 78 dan 24 huruf (6/9 – 6/90) dan penebalan pada retina sentral pada OCT sebesar  $\geq 250\mu\text{m}$  akan diikutsertakan.

Saat dilakukan analisa subgrup pada pasien-pasien pseudofakik, terdapat perbaikan BCVA sama dengan grup ranibizumab pada pasien yang diterapi dengan triamcinolone 4 mg dengan laser, menemukan bahwa penemuan dini tidak adanya perbaikan BCVA yang signifikan pada semua grup triamcinolone mungkin merupakan hasil dari pembentukan katarak/operasi katarak atau keduanya pada pasien fakik.

Hasil yang sama didapat pada *follow up* selama 2 tahun. Terdapat perbaikan setidaknya 15 huruf pada sekitar 30% grup yang diterapi ranibizumab, versus 15% pada grup laser monoterapi, dan 21% pada grup triamcinolone. Terdapat kehilangan lebih dari 15 huruf pada 2% grup ranibizumab vs 8% pada grup laser dan triamcinolone. Pada yang tersedia data hingga 2 tahun, grup laser monoterapi menunjukkan rata-rata perbaikan +2 huruf, grup ranibizumab dan laser segera rata-rata mengalami perbaikan +7 huruf, dan grup ranibizumab

dengan laser tunda rata-rata mendapat perbaikan +10 huruf.

Regimen terapi DRCR.net untuk ranibizumab intravitreal:

- a) Pasien diberikan empat dosis 'loading' ranibizumab dalam interval 1 bulan.
- b) Terapi ulang diberikan pada tiap pemeriksaan bulanan pada pasien yang masuk 'kategori perbaikan': yaitu yang dengan ketajaman penglihatan <84 huruf disertai adanya perbaikan (reduksi 10% ketebalan retina sentral atau perbaikan 5 huruf lebih).
- c) Satu injeksi diberikan pada tiap poin keputusan untuk terapi ulang.
- d) Jika ketajaman penglihatan  $\geq 84$  huruf, atau ketebalan retina sentral  $< 250\mu\text{m}$ , terapi ulang dapat diberikan atas kebijaksanaan dokter. ('kriteria sukses')

Nilai tengah injeksi ranibizumab pada tahun pertama adalah 8 pada grup laser segera dan 9 pada grup laser tunda. Bagi pasien yang menyelesaikan *follow up* hingga 2 tahun, median terapi tambahan adalah 2 pada grup ranibizumab + laser segera vs 3 ranibizumab + laser tunda. Grup yang diterapi dengan ranibizumab secara keseluruhan berkurang derajat retinopatinya. Jika ranibizumab diberikan sebagaimana yang diaplikasikan dalam studi ini, data menunjukkan perlunya *follow up* mata setiap bulan pada terapi ini.

Studi RESOLVE (*Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema*) merupakan sebuah penelitian acak terkontrol, *double-masked*, *multicentre fase II* yang mengevaluasi keamanan dan efektifitas ranibizumab untuk terapi EMD selama 12 bulan. Pasien dirandomisasi menjadi 3 pilihan terapi: 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab atau injeksi sham dan mendapat 3 kali injeksi inisial. Lalu, semua pasien dapat mendapat terapi laser fotokoagulasi jika dibutuhkan tergantung pada kriteria terapi yang spesifik. Setelah bulan pertama, dosis ranibizumab dapat diberikan dua kali lipat dengan meningkatkan volume injeksi dari 0,05 ml menjadi 0,1 ml jika ketebalan retina

sentral  $>300\mu\text{m}$  atau  $>225\mu\text{m}$  dan reduksi edema retina dari pemeriksaan sebelumnya  $<50\mu\text{m}$ . Pada bulan ke 12, terapi ranibizumab mampu mencapai rata-rata 10,3 huruf dibandingkan grup sham, yang memiliki penurunan rata-rata 1,4 huruf ( $p<0,0001$ ). Ketebalan retina sentral rata-rata berkurang  $194,2\mu\text{m}$  dibandingkan dengan injeksi sham yaitu  $48,4\mu\text{m}$  ( $P<0.0001$ ).

Studi RETAIN merupakan studi acak terkontrol untuk melihat *non-inferiority* dari ranibizumab 0,5 mg *treat & extend* (T&E) dengan atau tanpa laser terhadap ranibizumab PRN untuk BCVA pada pasien dengan EMD.

Studi *single-masked* selama 24 bulan dengan pasien acak terkontrol. T&E+laser ( $n=121$ ), T&E ( $n=128$ ) atau PRN (kontrol;  $n=123$ ). Semua pasien menerima suntikan bulanan hingga BCVA stabil. Investigator menentukan pengobatan ulang PRN dan adaptasi dari interval pengobatan pada kelompok T&E berdasarkan penurunan stabilitas BCVA stability karena EMD. Hasilnya, kedua regimen T&E non-inferior pada PRN berdasarkan rata-rata perubahan BCVA dari *baseline* hingga bulan 1-12 (T&E+laser: +5,9 dan T&E: +6,1 vs PRN: +6,2 huruf; kedua  $p<0,0001$ ). Rata-rata BCVA berubah pada bulan ke 24 seperti halnya kelompok lainnya (+8,3, +6,5 dan +8,1 huruf, secara berurutan). Lebih dari 70% pasien mempertahankan BCVAnya pada interval pengobatan  $\geq 2$  bulan hingga 24 bulan. Keamanan juga kurang lebih sama dengan yang dicantumkan dalam informasi produk.

T&E merupakan pilihan pengobatan yang layak untuk pasien EMD, dengan tujuan penurunan beban pengobatan. Dibutuhkan sedikit lebih banyak injeksi dibandingkan PRN, mungkin dikarenakan regimen T&E yang diterapkan lebih spesifik.

## 2) Bevacizumab

Bevacizumab tidak memiliki lisensi untuk penggunaan intraokular, namun menunjukkan hasil perbaikan penglihatan yang lebih baik dibandingkan dengan terapi laser saja pada pasien yang memiliki kesamaan kriteria

pada penelitian yaitu keterlibatan sentral pada EMD, ketebalan retina sentral pada OCT minimal 250  $\mu\text{m}$ , dengan ketajaman penglihatan 78-24 huruf akibat EMD.

Studi BOLT (*a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema*) melihat temuan dalam satu tahun perbandingan injeksi bevacizumab dan ETDRS yang termodifikasi MLT pada pasien dengan CSME.

Desain studi prospektif, acak terkontrol, *masked*, *single-center*, 2-tahun, 2-arm uji klinis dengan total 80 pasien dengan *center-involving* CSME dan paling sedikit 1 kali MLT.

Rata-rata baseline ETDRS BCVA adalah 55.7+/-9.7 (*range* 34-69) pada kelompok bevacizumab dan 54.6+/-8.6 (*range* 36-68) pada kelompok laser. Rata-rata ETDRS BCVA pada 12 bulan adalah 61.3+/-10.4 (*range* 34-79) pada kelompok bevacizumab dan 50.0+/-16.6 (*range* 8-76) pada kelompok laser ( $P = 0.0006$ ). Lebih lanjut, kelompok bevacizumab mendapatkan median 8 ETDRS *letters*, dimana kelompok laser kehilangan 0.5 ETDRS *letters* ( $P = 0.0002$ ) median. Studi ini merupakan bukti bahwa bevacizumab dapat di gunakan untuk pasien dengan *central* CSME tanpa *advanced macular ischemia*.

### 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 edema makula diabetik melaporkan hasil yang positif pada tahun pertama. Studi VISTA dan VIVID membandingkan efikasi dan keamanan dari terapi injeksi aflibercept (IAI) dengan *macular laser fotokoagulasi* untuk EMD selama 3 tahun dengan 872 *pasien central-EMD*. Hasil studi menunjukkan rata-rata BCVA yang didapat dari baseline hingga minggu ke 148 dengan IAI 2q4, IAI 2q8, dan *control laser control* adalah 10.4, 10.5, dan 1.4 *letters* ( $P < 0.0001$ ) pada VISTA and 10.3, 11.7, dan 1.6 *letters* ( $P < 0.0001$ ) pada VIVID,

secara berurutan. Proporsi mata mendapatkan  $\geq 15$  huruf dari baseline pada minggu 148 sebanyak 42.9%, 35.8%, dan 13.6% ( $P < 0.0001$ ) pada VISTA and 41.2%, 42.2%, dan 18.9% ( $P < 0.0001$ ) pada VIVID, secara berurutan. Peningkatan visual terjadi pada kedua IAI regimen pada minggu ke 52 dan 100 dan terjaga pada minggu ke 148, dengan efikasi yang serupa pada kelompok IAI 2q4 and IAI 2q8 *groups*. Pengobatan dengan IAI juga mempunyai hasil positif pada nilai DRSS. Selama 148 minggu, kejadian efek samping sesuai dengan profil keamanan IAI.

Sebuah studi *head to head* oleh DRCR.net yang membandingkan efikasi ketiga anti-VEGF (PROTOCOL T) aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab untuk pengobatan EDM pada 660 pasien dengan ketajaman visual antara 10/32 dan 20/320. Dengan randomisasi aflibercept 2.0 mg (224 pasien), bevacizumab 1.25 mg (218 pasien), dan ranibizumab 0.3 mg (218 pasien).

Hasilnya, dalam 1 tahun, rata-rata nilai *visual acuity* meningkat 13.3 dengan aflibercept, 9.7 dengan bevacizumab dan 11.2 dengan ranibizumab. Meskipun hasil pada aflibercept lebih baik di bandingkan kedua obat lainnya ( $P < 0.001$  untuk aflibercept vs. bevacizumab dan  $P = 0.03$  untuk aflibercept vs. ranibizumab), secara klinis hal ini tidak berarti karena perbedaan yang ada dikendalikan oleh mata dengan *visual acuity* yang buruk sebagai baselinenya ( $P < 0.001$  untuk interaksi). Pada saat visual acuity di mulai pada nilai 78-69 (setara dengan 20/32 hingga 20/40 yaitu sebanyak 51 partisipan), rata-rata peningkatan dengan aflibercept menjadi 8.0, bevacizumab menjadi 7.5 dan ranibizumab menjadi 8.3 ( $P > 0.50$  untuk setiap perbandingan pasangan). Pada nilai awal *visual acuity* kurang dari 69 (kira-kira 20/50 atau lebih buruk), rata-rata peningkatan dengan aflibercept menjadi 18.9, bevacizumab menjadi 11.8 dan ranibizumab menjadi 14.2 ( $P < 0.001$  untuk aflibercept vs. bevacizumab,  $P = 0.003$  untuk aflibercept vs. ranibizumab, dan  $P = 0.21$  untuk ranibizumab vs. bevacizumab).

Dengan kata lain, efek perbaikan penglihatan mata pada terapi anti-VEGF dengan aflibercept, bevacizumab, atau ranibizumab bergantung pada baseline dari *visual acuity*.

4) Brolucizumab

Brolucizumab merupakan fragmen antibody monoclonal terkecil (26 kDa) dengan fragmen antibody rantai tunggal, yang dapat mengikat 3 isoform utama VEGF-A, mencegah interaksi dengan reseptor VEGFR-1 dan VEGFR-2. Pada awalnya obat ini telah disetujui sebagai salah satu terapi pada penyakit degenerasi makula. Studi-studi mulai berkembang untuk menilai efikasi brolucizumab pada kasus EMD.

Studi KESTREL dan KITE menilai efikasi dan tingkat keamanan pemberian brolucizumab dibandingkan dengan aflibercept pada pasien-pasien dengan edema makula diabetic. Studi ini merupakan studi acak, *double-masked*, multisenter, *active-controlled* dengan menilai perubahan yang terjadi selama 100 minggu. Pada studi KESTREL dilakukan randomisasi menjadi 3 terapi: brolucizumab 3mg, brolucizumab 6 mg, dan aflibercept 2mg (n=566). Sementara pada studi KITE, subjek dirandomisasi menjadi 2 pilihan terapi, yaitu brolucizumab 6mg dan aflibercept 2mg (n=360). Pada kelompok brolucizumab, subjek mendapatkan penyuntikan tiap 6 minggu selama 5 kali dilanjutkan penyuntikan tiap 12 minggu hingga akhir studi. Pada kelompok aflibercept, subjek mendapatkan penyuntikan tiap 4 minggu selama 5 kali dilanjutkan penyuntikan tiap 8 minggu. Pada minggu ke-52, perbaikan tajam penglihatan pada kelompok brolucizumab tidak lebih rendah (non inferior) dibanding kelompok aflibercept (KESTREL: +9.2huruf vs +10.5 huruf, KITE: +10.6 huruf vs 9.4 huruf);  $p < 0.001$ ). Selain itu, subjek kelompok brolucizumab lebih banyak mengalami perbaikan edema hingga ketebalan fovea  $< 280 \mu\text{m}$  dan lebih sedikit memiliki sisa cairan di makula baik pada intraretina maupun subretina. Insidensi efek samping serius yang terjadi pada

studi KESTREL yaitu: 3.7% pada brolocizumab 3mg, 1.1% pada brolocizumab 6 mg, dan 2.1% pada aflibercept, dan studi KITE yaitu: 2.2% pada brolocizumab 6mg dan 1.7% pada aflibercept. Sari studi ini disimpulkan bawah brolocizumab 6mg dapat memberikan perbaikan tajam penglihatan dan perbaikan anatomi pada penderita EMD.

5) Faricimab

Faricimab merupakan antibodi bispesifik dengan fragmen yang dapat mengikat VEGF-A dan angiopoetin-2 (Ang-2). Obat ini sudah disetujui oleh *U.S Food and Drug Administration* (FDA) sebagai salah satu pilihan terapi pada kasus edema makula diabetik dan penyakit degenerasi makula.

Salah satu studi mengenai faricimab adalah Studi *YOSEMITE and RHINE* yang merupakan studi acak, *double-masked*, non inferior yang dilakukan pada 353 tempat. Subjek (*YOSEMITE* n=940, *RHINE* n=951) dirandomisasi menjadi 3 terapi: faricimab 6mg tiap 8 minggu, faricimab 6mg dengan interval yang disesuaikan pada kondisi tiap subjek (*personalised treatment interval/PTI*), dan aflibercept 2mg tiap 8 minggu, hingga minggu ke-100. Pada akhir studi didapatkan pada kelompok faricimab mengalami perbaikan tajam penglihatan yang non inferior dibanding kelompok aflibercept (*YOSEMITE*: 10.7 huruf pada faricimab tiap 8 minggu vs 10.9 huruf pada aflibercept, *RHINE*: 11.8 pada kelompok faricimab tiap 8 minggu vs 10.3 pada aflibercept. Insidensi efek samping yang terjadi juga tidak berbeda jauh diantara grup subjek tersebut.

Penelitian mengenai obat anti-VEGF dan obat lainnya dalam menangani kasus edema makula diabetik masih terus berkembang dan memberikan hasil-hasil yang semakin baik dalam perbaikan tajam penglihatan pasien.

b. Terapi laser fotokoagulasi

Terapi Laser fotokoagulasi merupakan standar terapi untuk diabetik makula edema sejak awal 1980, sebelum memasuki era injeksi intra-vitreal. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) merupakan tonggak penelitian yang menetapkan laser



fotokoagulasi sebagai terapi untuk diabetik makulopati. Sebanyak 2244 pasien diikutsertakan secara acak untuk mendapat terapi fokal dan *grid laser* fotokoagulasi segera atau terapi fotokoagulasi tunda.

Pada pasien dengan edema makula dengan ketajaman penglihatan normal, data ETDRS menunjukkan adanya pengurangan insiden kehilangan penglihatan ekuivalen 2 baris *Snellen* dari 10% menjadi 5%.

Pada mata dengan *Clinically Significant Macular Edema* (CSME), angka kehilangan penglihatan sedang berkurang dari 24% menjadi 12% dalam 3 tahun. Mata tanpa CSME memiliki angka kehilangan penglihatan lebih sedikit tanpa diterapi. CSME didefinisikan sebagai salah satu atau lebih dari kriteria berikut:

- 1) Penebalan retina pada atau dalam 500 $\mu$ m dari fovea.
- 2) Eksudat kasar pada atau dalam 500 $\mu$ m dari fovea yang berdekatan dengan retina yang menebal.
- 3) Area pada retina yang menebal dalam jarak satu diskus, setidaknya dalam satu disc diameter dari fovea.

Meskipun pasien dengan penglihatan sentral normal dan CSME diikutsertakan dalam studi, namun keuntungan yang jelas dari terapi dirasakan pada pasien dengan ketajaman penglihatan sebelum terapi <6/9 dan yang paling merasakan keuntungannya adalah yang dengan ketajaman penglihatan 6/12 dan 6/24.

Hal yang penting untuk diketahui adalah bahwa meskipun telah dilakukan fotokoagulasi, pasien masih mungkin kehilangan penglihatan, meskipun lebih lambat.

Terapi lainnya yaitu laser *mikropulse subthreshold* dikembangkan sebagai terapi yang secara teoritis untuk menghindari kerusakan neurosensor bagian dalam retina, juga mengurangi komplikasi potensial seperti skotoma parasentral dan meluasnya luka post-terapi laser. Teknik ini pertama kali dijelaskan pada akhir tahun 1990 dan sejak saat itu terdapat beberapa data penelitian randomisasi yang membandingkan teknik ini dengan terapi laser ETDRS yang dimodifikasi.

Vujosevic et al. melakukan penelitian prospektif randomisasi pada 62 mata dari 50 pasien lalu diberikan terapi fotokoagulasi *diode subthreshold micropulse* atau modifikasi ETDRS untuk EMD, dan dilakukan evaluasi mikroperimeter dan fundus *autofluorescence* (FAF) sebelum dan sesudah terapi.

Pada *follow up* bulan ke 12, tidak terdapat perbedaan yang signifikan baik pada *best-corrected visual acuity* atau ketebalan sentral retina diantara kedua grup terapi ( $p = 0.48$  dan  $p = 0.29$ ). Fundus *autofluorescence* dilakukan pada grup mikropulsa. Laser mikropulsa dapat memberikan pendekatan terapi laser yang baru, tidak agresif bagi clinically significant EMD.

Dalam praktek klinis, hasil dari terapi laser fotokoagulasi untuk EMD tidak sebaik dalam studi penelitian. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi hasil terapi laser antara lain peralatan laser, faktor pasien, dan operator laser. Laser retina seharusnya dilakukan oleh operator yang berpengalaman untuk menjaga konsistensi hasil terapi.

c. 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.

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

Pada bulan ke-4, ketajaman penglihatan rata-rata lebih baik pada grup triamcinolone 4 mg dibandingkan dengan grup triamcinolone 1mg dan grup laser ( $p < 0.001$ ). Dalam 1 tahun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata ketajaman penglihatan diantara semua grup. Pada tahun ke-2, ketajaman penglihatan rata-rata lebih baik pada grup laser dibandingkan

dengan 2 grup lainnya. Hasil OCT yang diparalelkan dengan ketajaman penglihatan, grup triamcinolone 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 pseudofakik dimana katarak bukan merupakan faktor *confounding*, 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 ketajaman penglihatan dari *baseline* hingga 3 tahun +5 pada grup laser dan 0 pada masing-masing grup triamcinolone. Probabilitas untuk melakukan operasi katarak pada tahun ke-3 yaitu 31% pada grup laser, 46% pada grup triamcinolone 1mg, 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. EMD non sentral harus diamati untuk melihat perkembangannya menjadi sentra EMD
2. Injeksi intravitreal anti-VEGF terbukti lebih baik dibandingkan laser fotokoagulasi pada macula.

Rekomendasi:

1. EMD non-sentral diterapi dengan menggunakan fokal atau *grid-laser* fotokoagulasi
2. Ranibizumab merupakan *first-line treatment* untuk EMD.
3. Focal laser menjadi pilihan apabila injeksi intravitreal anti-VEGF tidak tersedia atau apabila tindak lanjut bulanan tidak di mungkinkan.
4. Bevacizumab dan aflibercept merukakan alternatif lainnya setelah ranibizumab.
5. Laser dapat di gunakan lebih awal pada área dengan penebalan retina yang menetap pada mata yang tidak responsif dengan terapi anti-VEGF
6. Terapi dengan triamcinolone intravitreus perlu di pertimbangkan pada mata pseudopakik.

*Level of evidence Ib, Rekomendasi A*

## BAB IV

### KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

#### A. Kesimpulan:

1. Pasien dengan diagnosis DM dan belum pernah mendapatkan pemeriksaan mata diharuskan melakukan skrining 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 EMD sementara terapi laser fotokoagulasi merupakan pilihan terapi untuk *non-central* EMD.

#### B. Rekomendasi:

1. *Sub-threshold micropulse* laser dapat dipertimbangkan pada kasus non-foveal EMD.
2. Injeksi anti-VEGF intravitreal diindikasikan pada EMD yang memerlukan terapi serta sebagai adjuvant 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 *guidelines* yang berlaku oleh dokter spesialis mata yang memiliki kompetensi.
5. Vitrektomi dilakukan atas indikasi sesuai *guidelines* yang berlaku dan dilakukan oleh dokter spesialis mata yang telah memiliki kompetensi.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Biro Hukum  
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,  
  
Indah Febrianti, S.H., M.H.  
NIP 197802122003122003