

Gambaran Karakteristik Dan Tajam Penglihatan Pada Pasien *Diabetic Macular Edema* (DME) Yang Mendapat Injeksi Bevacizumab Di Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar Tahun 2021

Handy Khairul Fikri¹, Christina Yosephine Yudiathy Bangun¹

¹Sabang Merauke Eye Center (SMEC), Pematang Siantar, Indonesia

*Korespondensi : Handy Khairul Fikri, E-mail: fikrihandy49@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Retinopati diabetik adalah komplikasi diabetes yang paling umum. *Diabetic Macula Edema* (DME) adalah komplikasi independen dari retinopati diabetik dan terjadi pada sekitar 6,8% pasien DM. Salah satu patogenesis pada DME adalah karena peningkatan ekspresi VEGF. Selama beberapa tahun terakhir, anti *Vaskular Endothelial Growth Factor* (anti-VEGF) telah menjadi terapi lini pertama. Bevacizumab adalah anti-VEGF yang dapat meningkatkan *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) dan mengurangi *Central Macular Thickness* (CMT) pada pasien DME.

Tujuan: mengetahui gambaran karakteristik pasien DME yang mendapat terapi injeksi intravitreal serta apakah terdapat perbaikan tajam penglihatan pasca operasi pada pasien (DME) yang mendapat terapi injeksi intravitreal di Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar tahun 2021.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan studi cross sectional secara retrospektif dengan mencatat data pasien DME yang mendapat injeksi bevacizumab intravitreal pada 1 Januari 2021 sampai 31 Desember 2021 yaitu sebanyak 20 sampel yang sudah disaring termasuk kriteria inklusi dan eksklusi, serta dilakukan uji normalitas *Shapiro-wilk* dan uji analisis menggunakan *paired T-test*.

Hasil: Jenis Kelamin laki-laki mempunyai jumlah yang lebih banyak (52.1%) daripada perempuan (47.9%). Rerata umur pasien yang mendapat injeksi bevacizumab intravitreal 62.12±9.22. Tajam penglihatan pasien mengalami perbaikan pada semua kelompok rawatan yaitu yang mendapat injeksi 1x, 2x dan 3x selama rawatan

Simpulan: terdapat perbaikan tajam penglihatan pada pasien yang menjalani injeksi bevacizumab intravitreal

Kata Kunci: *Diabetic macular edema* (DME), anti-VEGF, bevacizumab

PENDAHULUAN

Retinopati diabetik merupakan penyebab utama penurunan tajam penglihatan di dunia dan diperkirakan mencapai 3,66 milyar pada tahun 2030.¹ Retinopati diabetik adalah penurunan penglihatan yang terjadi akibat masalah vaskularisasi retina yang terjadi secara progresif.² Insidensi retinopati diabetik cukup tinggi, yaitu 40-50% dari penderita diabetes. Retinopati diabetik menjadi penyebab kebutaan tersering pada usia 20 hingga 74 tahun. Pada negara Amerika Serikat terdapat kebutaan 5.000 orang pertahun akibat retinopati diabetik

sedangkan di Inggris retinopati diabetik merupakan penyebab kebutaan nomor 4 dari seluruh penyebab kebutaan.^{3,4} *Diabetic macular edema* (DME) merupakan penyebab tersering penurunan tajam penglihatan pada pasien Diabetes Mellitus (DM) Tipe II dengan perkiraan insidensi 30% dari pasien retinopati diabetik.⁵

Salah satu patogenesis yang penting yaitu terjadi peningkatan ekspresi vascular endothelial growth factor (VEGF) sebagai mediator poten dalam peningkatan permeabilitas vaskular dan angiogenesis yang mengakibatkan kebocoran pembuluh

darah retina sehingga menyebabkan DME.^{6,7}

Saat ini, anti-VEGF dianggap sebagai pengobatan lini pertama pada DME. Namun, semua uji klinis besar telah menunjukkan bahwa hanya 33-45% pasien DME yang menggunakan anti-VEGF menunjukkan perbaikan visual 3 baris atau lebih.^{28,29,30}

Berdasarkan penelitian *The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) yang diterbitkan pada tahun 2007 menunjukkan hasil uji klinis fase II secara acak yang mengevaluasi efektivitas dan keamanan bevacizumab intravitreal (baik secara monoterapi ataupun kombinasi dengan fotokoagulasi) pada pasien DME menunjukkan bahwa bevacizumab menginduksi penurunan plasma VEGF dalam 4 minggu.^{31,32}

Anti-VEGF merupakan anti angiogenesis sehingga dapat menurunkan edema makula secara signifikan. Terdapat berbagai jenis anti-VEGF yang dipergunakan yaitu pegaptanib, brolucizumab, bevacizumab, ranibizumab, dan aflibercept.^{9,27}

Bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Fransisco, California, Amerika Serikat) merupakan suatu antibodi monoklonal rekombinan yang secara selektif mengikat dan menetralkan aktivitas biologis VEGF.^{10,11}

Bevacizumab merupakan anti-VEGF *off label therapy* pada DME yang memiliki *full length humanized murine monoclonal antibody*.⁸ Bevacizumab dapat berikatan dan mencegah semua isoform dari VEGF-A sehingga dapat menurunkan edema macula.¹² *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) membandingkan efektivitas antara 3 anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab, dan ranibizumab) sebagai terapi dan menunjukkan hasil yang mirip dalam perbaikan BCVA dalam 1 dan 2 tahun

(+13.3, +9.7 and +11.2 ETDRS dalam 1 tahun, dan +12.8, +10.0 and +12.3 ETDRS dalam 2 tahun)^{34,35} Bevacizumab juga mudah ditemukan sehingga banyak digunakan dan juga harga yang lebih murah dibandingkan dengan ranibizumab.³⁶

Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran karakteristik pasien diabetic macular edema (DME) yang mendapat terapi injeksi intravitreal di Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar tahun 2021 dan untuk mengetahui perbaikan tajam penglihatan pasca operasi pada pasien diabetic macular edema (DME) yang mendapat terapi injeksi intravitreal di Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar tahun 2021

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional analitik dengan pendekatan studi potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mencatat data pasien DME yang mendapat injeksi bevacizumab intravitreal pada 1 Januari 2021 sampai 31 Desember 2021.

Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien yang menderita DME. Populasi terjangkau adalah pasien DME yang datang berobat ke Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar selama periode 1 Januari 2021 sampai 31 Desember 2021. Sampel penelitian adalah semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu semua pasien DME yang datang berobat ke Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar dan mendapat injeksi bevacizumab intravitreal selama periode 1 Januari 2021 sampai 31 Desember 2021 dan eksklusi yaitu pasien dengan penyakit mata lain selain DME, catatan medis tidak lengkap serta pasien dengan follow up kurang dari dua bulan.

Definisi Operasional pada penelitian ini adalah Jenis kelamin yaitu jenis kelamin

yang tercantum dalam catatan medis. Umur yaitu usia yang tercantum dalam catatan medis saat pertama kali datang dan terdiagnosis dengan DME, dinyatakan dalam tahun. Diagnosis DME ditegakkan berdasarkan hasil funduskopi dan pemeriksaan OCT dengan ketebalan makula sentral > 300 mikron tanpa dijumpai *epiretinal membrane* (ERM). Jumlah injeksi yaitu jumlah injeksi yang diterima oleh pasien pada tiap mata selama waktu pengobatan, sesuai yang tercantum dalam catatan medis. Tajam penglihatan sebelum operasi adalah tajam penglihatan saat pasien pertama kali diperiksa sebelum mendapat injeksi bevacizumab intravitreal, sesuai dengan yang tercantum dalam catatan medis pasien. Tajam penglihatan diukur dengan menggunakan snellen chart atau E chart dengan jarak 6 meter atau dengan hitung jari, gerakan tangan, maupun bantuan senter dan selanjutnya hasil pengukuran dikonversi ke tabel logMAR. Tajam penglihatan pasca operasi yaitu tajam penglihatan satu hari, satu bulan dan dua bulan setelah mendapat injeksi bevacizumab intravitreal, sesuai dengan yang tercantum dalam catatan medis pasien. Tajam penglihatan diukur dengan menggunakan snellen chart, E chart dengan jarak 6 meter atau dengan hitung jari, selanjutnya hasil pengukuran dikonversi ke tabel logMAR.

Semua data yang diperoleh dimasukkan dalam tabel kerja dan dianalisis dengan program SPSS versi 16.0. Data mengenai karakteristik subyek dianalisis secara deskriptif. Data berskala kategorik dideskripsikan dalam bentuk frekuensi dan persentase, sedangkan untuk data berskala numerik dalam bentuk rerata dan standar deviasi. Kemudian dilakukan uji normalitas data dengan uji Shapiro-wilk untuk data tajam penglihatan logMAR sebelum dan

sesudah terapi. Hasil uji normalitas didapatkan data berdistribusi normal, sehingga selanjutnya analisis untuk mengetahui perbaikan tajam penglihatan logMAR dengan uji paired T-test.

HASIL

Selama periode 1 Januari 2021 sampai 31 Desember 2021 terdapat 20 sampel mata yang terdapat pada 17 orang, dimasukkan sebagai subyek penelitian

Tabel 1. Karakteristik Pasien Injeksi Bevacizumab Intravitreal

Karakteristik	N pasien (%)	N mata (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	9 (52.1%)	10 (50%)
Perempuan	8 (47.9%)	10 (50%)
Umur (rerata±SD)	62.12±9.22	
Jumlah injeksi selama rawatan		
1x Injeksi	10 (50%)	
2x Injeksi	7 (35%)	
3x Injeksi	3 (15%)	

Pada Tabel 1 tampak distribusi pasien yang mendapat injeksi bevacizumab intravitreal berdasarkan jenis kelamin, laki-laki mempunyai jumlah yang lebih banyak (52.1%) daripada perempuan (47.9%). Dari segi jumlah mata yang mendapat injeksi, laki-laki sama dengan perempuan yaitu 50% banding 50%. Ditinjau dari segi umur, rerata umur pasien yang mendapat injeksi bevacizumab intravitreal 62.12±9.22. Ditinjau dari jumlah injeksi selama rawatan, injeksi 1x merupakan yang terbanyak yaitu 10 mata (50%) dan paling sedikit yaitu 3x injeksi sebanyak 3 mata (15%)

Tabel 2. Tajam penglihatan pasien injeksi bevacizumab intravitreal sebelum injeksi, satu hari, satu bulan dan dua bulan pasca injeksi (yang mendapat 1x injeksi)

	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.22±0.40	1.12±0.32	0.10±0.17	0	0.22	0.10
*Post = 1 hari setelah injeksi						
	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.22±0.40	1.06±0.40	0.16±0.19	0	0.30	0.03
*Post = 1 bulan setelah injeksi						
	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.22±0.40	1.15±0.53	0.07±0.40	0	0.39	0.63
*Post = 2 bulan setelah injeksi						

Pada Tabel 2 tampak tajam penglihatan pasien yang mendapat injeksi 1x selama rawatan dalam skala logMAR mengalami perbaikan yang tidak signifikan secara statistik pada post 1 hari injeksi ($p=0.10$), mengalami perbaikan signifikan pada post injeksi 1 bulan ($p=0.03$), dan mengalami perbaikan yang tidak signifikan pada post injeksi 2 bulan ($p=0.63$)

Tabel 3. Tajam penglihatan pasien injeksi bevacizumab intravitreal sebelum injeksi, satu hari, satu bulan dan dua bulan pasca injeksi (yang mendapat 2x injeksi)

	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.13±0.41	1.09±0.40	0.04±0.11	0	0.14	0.35
*Post = 1 hari setelah injeksi						
	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.13±0.41	1.09±0.44	0.04±0.19	0	0.21	0.57
*Post = 1 bulan setelah injeksi						
	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.13±0.41	0.92±0.38	0.20±0.27	0	0.46	0.09
*Post = 2 bulan setelah injeksi						

Pada Tabel 3 tampak tajam penglihatan pasien yang mendapat injeksi 2x selama rawatan dalam skala logMAR mengalami perbaikan yang tidak signifikan secara statistik pada post 1 hari injeksi ($p=0.35$), post injeksi 1 bulan ($p=0.57$), dan post injeksi 2 bulan ($p=0.09$)

Tabel 4. Tajam penglihatan pasien injeksi bevacizumab intravitreal sebelum injeksi, satu hari, satu bulan dan dua bulan pasca injeksi (yang mendapat 3x injeksi)

	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.38±0.43	1.35±0.37	0.03±0.05	0	0.17	0.42
*Post = 1 hari setelah injeksi						
	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.38±0.43	1.33±0.35	0.05±0.08	0	0.26	0.42
*Post = 1 bulan setelah injeksi						
	Pre	Post*	Selisih	95% CI		P
				Batas bawah	Batas atas	
Tajam Penglihatan, logMAR (Rerata±SD)	1.38±0.43	1.20±0.55	0.18±0.20	0	0.68	0.25
*Post = 2 bulan setelah injeksi						

Pada Tabel 4 tampak tajam penglihatan pasien yang mendapat injeksi 3x selama rawatan dalam skala logMAR mengalami perbaikan yang tidak signifikan secara statistik pada post 1 hari injeksi ($p=0.42$), post injeksi 1 bulan ($p=0.42$), dan post injeksi 2 bulan ($p=0.25$)

PEMBAHASAN

Gambaran karakteristik subyek penelitian terdiri atas usia, jenis kelamin, dan jumlah injeksi yang diterima selama rawatan. Kelompok usia penderita didapatkan dengan rerata 62 tahun. Hal ini dijelaskan bahwa 4,1 juta usia > 40 tahun menderita retinopati diabetik. Insidensi DME di Amerika Serikat diperkirakan terus meningkat dengan perbandingannya yaitu 1 dari 25 orang pasien DM menderita DME dengan usia > 40 tahun.¹³

Dari hasil penelitian di Jerman, dari 30 pasien yang menjalani injeksi Bevacizumab, didapatkan laki-laki 18 orang (60%) dan perempuan 12 orang (40%).¹⁵ Penelitian lainnya di Iran, pada 28 penderita edema

makula diabetika yang diberikan injeksi bevacizumab didapatkan laki-laki sebanyak 17 orang (60,7%) dan perempuan 11 orang (39,3%).¹⁵

Penelitian ini mendapatkan 20 pasien yang menjalani injeksi bevacizumab intravitreal selama periode 1 Januari 2021-31 Desember 2021. Dari 20 pasien tersebut, jumlah pasien laki-laki lebih banyak (52.1%) dibandingkan perempuan (47.9%). Tidak ada penelitian yang menjelaskan secara pasti mengapa injeksi bevacizumab intravitreal lebih sering dilakukan pada pasien laki-laki, namun diduga dihubungkan dengan faktor risiko penyakit vaskular retina, yaitu jenis kelamin laki-laki, hipertensi dan merokok. Kebiasaan merokok banyak dimiliki oleh kaum laki-laki dibandingkan perempuan, sehingga kemungkinan lebih meningkatkan kejadian penyakit vaskular mata pada kelompok laki-laki.^{16,17}

Penelitian ini mendapatkan median jumlah injeksi pada masing-masing mata adalah 1 injeksi dengan rentang 1-3 kali injeksi pada masing-masing mata. Jumlah injeksi bevacizumab biasanya didasarkan pada kondisi klinis mata yang terkena, re-injeksi dilakukan pada kasus-kasus yang menunjukkan terjadinya rekurensi ataupun terapi tidak memberikan respon dengan sekali injeksi. Waktu paruh bevacizumab yang pendek juga menyebabkan diperlukannya re-injeksi untuk mempertahankan efeknya. Berbagai studi sebelumnya melaporkan dampak positif pada injeksi intravitreal dengan anti-VEGF pada PDR dalam artian memperlambat progresivitas sebelum semakin buruk.¹⁸⁻²⁰ Studi menunjukkan bahwa bevacizumab lebih efektif dibandingkan laser untuk meningkatkan tajam penglihatan 3 baris atau lebih setelah 1 tahun.²¹ Studi lain menunjukkan bahwa bevacizumab adalah

terapi yang efektif untuk pengobatan DME sebagai terapi primer.³³ Penelitian oleh Wu juga didapatkan indikasi paling sering dilakukannya injeksi Bevacizumab adalah retinopati diabetika dan CNV oleh berbagai sebab (AMD, myopia, idiopatik).⁶

Penelitian ini mendapatkan hasil terjadi perbaikan tajam penglihatan pada pasien-pasien yang menjalani injeksi bevacizumab intravitreal pada semua kelompok yang mendapat injeksi 1x, 2x dan 3x, dimana pada pemeriksaan awal kelompok yang mendapat injeksi 1x rerata tajam penglihatan pasien dengan skala logMAR 1.22 ± 0.40 mengalami perbaikan menjadi 1.12 ± 0.32 ($p=0.10$) pada satu hari setelah terapi, menjadi 1.06 ± 0.40 ($p=0.03$) satu bulan sesudah terapi dan menjadi 1.15 ± 0.53 ($p=0.63$) dua bulan sesudah terapi.

Kelompok yang mendapat injeksi 2x rerata tajam penglihatan pasien dengan skala logMAR 1.13 ± 0.41 mengalami perbaikan menjadi 1.09 ± 0.40 ($p=0.35$) pada satu hari setelah terapi, menjadi 1.09 ± 0.44 ($p=0.57$) satu bulan sesudah terapi dan menjadi 0.92 ± 0.38 ($p=0.09$) dua bulan sesudah terapi.

Kelompok yang mendapat injeksi 3x rerata tajam penglihatan pasien dengan skala logMAR 1.38 ± 0.43 mengalami perbaikan menjadi 1.35 ± 0.37 ($p=0.42$) pada satu hari setelah terapi, menjadi 1.33 ± 0.35 ($p=0.42$) satu bulan sesudah terapi dan menjadi 1.20 ± 0.55 ($p=0.25$) dua bulan sesudah terapi.

Penelitian yang dilakukan oleh Khan pada pasien DME juga diperoleh perbaikan tajam penglihatan dalam skala logMAR setelah injeksi bevacizumab intravitreal dari 0,726 sebelum injeksi menjadi 0,515 pada satu minggu post injeksi, menjadi 0,461

pada satu bulan post injeksi dan menjadi 0,452 pada bulan ketiga post injeksi.⁷

VEGF merupakan mediator penting dalam menghancurkan BRB, pembentukan angiogenesis, dan peningkatan permeabilitas. VEGF tidak hanya berperan dalam angiogenesis namun juga dapat merusak barier vaskular karena dapat menyebabkan adhesi leukosit ke dinding vascular.²³ Bevacizumab intravitreal merupakan anti mediator VEGF-A dalam peningkatan permeabilitas retina sehingga dapat menurunkan permeabilitas vascular.²⁴ Bevacizumab dapat berikatan dengan semua isoform dari VEGF-A. VEGF-A adalah faktor utama dalam angiogenesis fisiologis dan patologis yang dapat aktif melalui reseptor VEGF.²⁵ Bevacizumab merupakan anti-VEGF yang tersedia sebagai off label therapy pada DME, karena harga yang lebih murah dan banyak digunakan di negara berkembang.²⁶

KESIMPULAN

Pada penelitian dapat disimpulkan karakteristik pasien yang menjalani injeksi bevacizumab intravitreal di Klinik Spesialis Mata SMEC Siantar periode 1 Januari 2021 sampai 31 Desember 2021 adalah lebih banyak terjadi pada laki-laki (54,5%), dengan usia rata-rata 62.12 ± 9.22 tahun. Jumlah injeksi bevacizumab yang didapatkan tiap mata adalah median 1 (rentang 1-3) kali injeksi, dengan injeksi 1x sebanyak 10 mata (50%) dan paling sedikit yaitu 3x injeksi sebanyak 3 mata (15%)

Penelitian ini mendapatkan hasil terjadi perbaikan tajam penglihatan pada pasien-pasien yang menjalani injeksi bevacizumab intravitreal, dimana pada pemeriksaan awal kelompok yang mendapat injeksi 1x rerata tajam penglihatan pasien dengan skala logMAR 1.22 ± 0.40 mengalami perbaikan

menjadi 1.12 ± 0.32 ($p=0.10$) pada satu hari setelah terapi, menjadi 1.06 ± 0.40 ($p=0.03$) satu bulan sesudah terapi dan menjadi 1.15 ± 0.53 ($p=0.63$) dua bulan sesudah terapi.

Kelompok yang mendapat injeksi 2x rerata tajam penglihatan pasien dengan skala logMAR 1.13 ± 0.41 mengalami perbaikan menjadi 1.09 ± 0.40 ($p=0.35$) pada satu hari setelah terapi, menjadi 1.09 ± 0.44 ($p=0.57$) satu bulan sesudah terapi dan menjadi 0.92 ± 0.38 ($p=0.09$) dua bulan sesudah terapi.

Kelompok yang mendapat injeksi 3x rerata tajam penglihatan pasien dengan skala logMAR 1.38 ± 0.43 mengalami perbaikan menjadi 1.35 ± 0.37 ($p=0.42$) pada satu hari setelah terapi, menjadi 1.33 ± 0.35 ($p=0.42$) satu bulan sesudah terapi dan menjadi 1.20 ± 0.55 ($p=0.25$) dua bulan sesudah terapi.

KETERBATASAN

Pada penelitian ini, peneliti tidak melakukan pengecekan kepatuhan pengobatan DM dan pemeriksaan HbA1C yang merupakan gold standart dari pemeriksaan DM. Kondisi DM yang tidak stabil membuat pengobatan DME menjadi tidak efektif tidak memandang walaupun berkali-kali dilakukannya injeksi, selama penyebabnya dasarnya tidak terkontrol maka terapi dengan injeksi intravitreal tidak akan membuahkan hasil yang maksimal dan kemungkinan terjadinya rekurensi.

SARAN

Perlu dilakukan sistem skrining yang lebih baik untuk pasien-pasien yang datang ke klinik spesialis mata smec siantar seperti kepatuhan pengobatan DM baik secara oral maupun penggunaan insulin, pengecekan HbA1C secara berkala dan keteraturan

dalam kontrol ulang apakah membutuhkan re-injeksi ulang, sehingga data yang terkumpul lebih lengkap dan dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut

DAFTAR PUSTAKA

1. Diana V, Julia A. Anti-VEGF therapy as an emerging treatment for diabetic retinopathy. Dalam: Haller, editor (penyunting). Diabetic retinopathy. USA: Humana Press; 2009. hlm. 401- 17.
2. Rosenfield, M. Logan, N. Optometry Science Techniques And Clinical Management. Elsevier Health Sciences; 2009.
3. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW. Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI Jilid II. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
4. Ilyas, Sidarta dan Sri Rahayu Yulianti. Ilmu Penyakit Mata Edisi Kelima. Jakarta: FKUI; 2015.
5. Chen Y, Jianfang L, Xi Shen. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. J of BMC Ophthalmology. 2016; 16 (12):1-7
6. Wu, L., Martinez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J.F., Berrocal, M.H., Farah, M.E., et al. 2008. Twelve-month Safety of Intravitreal Injections of Bevacizumab (Avastin®): Results of the Pan-American Collaboration Retina Study Group (PACORES). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008, 246:81-87.
7. Khan, A., Choudhry, A.A., Siddiq, Z., Hussain, M. and Mubarak, B. 2012. Intravitreal Bevacizumab for Treatment Diabetic Macular Edema. Pak J Ophthalmol 2012, vol 28 (1): 3-9.
8. Singer MC, Daniel SK, Jana W. Diabetic macular edema: it is more than just VEGF. J of F1000 research. 2016;27(5):1-6
9. Marashi A. Using anti-VEGF in diabetic retinopathy. J of adv ophthalmol vis syst. 2016;4(4):1-5.
10. Shima, C. Sakaguchi, H., Gomi, F., Kamei, M., Ikuno, Y., Oshima, Y., et al. 2008. Complications in Patients after Intravitreal Injections of Bevacizumab. Acta Ophthalmol 2008; 86: 372-376.
11. Kimoto, K. and Kubota, T. 2012. Anti-VEGF Agents for Ocular Angiogenesis and Vascular Permeability. Journal of Ophthalmology vol 2012: 1-11.
12. Raman R, Muna B. Diabetic macular edema. Sci J med & vis res foun. 2015;2(6):50-6.
13. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. Diagnostic approach to retinal disease. Dalam: Cantor LB, editor (penyunting). American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 2. Singapore: FSC; 2014-2015. hlm 20-29.
14. Krohne, T.U., Eter, N., Holz, F.G. and Meyer, C.H. 2008. Intraocular Pharmacokineticsof

- Bevacizumab after a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 508-512.
15. Razmjou, H., Akhlaghi, M.R. and Tavakoli, M. 2012. Evaluation of Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) in Treatment of Diabetic Macular Edema. *Journal of Research in Medical Science*, March 2012 Special Issue (1): S79-S82
 16. Fang, K., Tian, J., Qing, X., Li, S., Hou, J., Li, J., et al. 2013. Predictors of Visual Response to Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ophthalmology* vol 2013: 1-9
 17. Kolar, P. 2014. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion – a Meta-Analysis of Published Clinical Data. Czech Republic. pp. 1-13.
 18. Lang GE, Stahl A, Voegeler J, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy—the PRIDE study. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(5):530–539. doi:10.1111/aos.14312
 19. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10085):2193–2203. doi:10.1016/S0140-6736(17)31193-5
 20. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145–1152. doi:10.1001/archophthalmol.2012.1043
 21. Irgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD007419.
 22. Wu, L., Martinez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J.F., Berrocal, M.H., Farah, M.E., et al. 2008. Twelve-month Safety of Intravitreal Injections of Bevacizumab (Avastin®): Results of the Pan-American Collaboration Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008, 246:81-87.
 23. Seethala A, Steven N, Manju S. Current treatments in diabetic macular edema. *J of endocrinology and diabetes*. 2015;23(4):1-6
 24. Massin. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *J of diabetes care*. 2010; 11 (11): 2484-5.
 25. Bafaraj AG, Njoud SA, Hadeah SA. Visual and anatomical outcomes after single injection of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with diabetic macular edema. *Annals of international medical and dental research*. 2017;3(5):7-10
 26. Joshi L, Asaf B, Oren TN. Intravitreal bevacizumab injections for diabetic macular edema – predictors of response: a retrospective study. *J Clin Ophthalmol*. 2016;10(10):2093-8.
 27. Kuo BL, Singh RP. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022 May 1;33(3):167-173. doi: 10.1097/ICU.0000000000000849. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35266896
 28. U. Schmidt-Erfurth, J. Garcia-Arumi, F. Bandello et al., “Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of retina Specialists (EURETINA),” *Ophthalmologica*, vol. 237, no. 4, pp. 185–222, 2017.
 29. D. J. Browning, M. W. Stewart, and C. Lee, “Diabetic macular edema: evidence-based management,” *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 66, no. 12, pp. 1736–1750, 2018.
 30. E. A. Urias, G. A. Urias, F. Monickaraj, P. McGuire, and A. Das, “Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: beyond VEGF,” *Vision Research*, vol. 139, pp. 221– 227, 2017.
 31. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, I. U. Scott, I. U. Scott, and A. R. Edwards, “A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 114, no. 10, pp. 1860–1867, 2007
 32. L. M. Jampol, A. R. Glassman, D. Liu et al., “Diabetic retinopathy clinical Research Network. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 125, no. 7, pp. 1054–1063, 2018.
 33. S.R Fransisco, B. Emmerson, F. Paulo, k. Michael, F.E. Michel, M. Mauricio. Anti-VEGF for the Management of Diabetic Macular Edema. A review Article. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Immunology Research*. 2014. Volume 2014, Article ID 632307
 34. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193–203.
 35. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351–9.
 36. D. F. Martin, M. G. Maguire, G.-S. Ying, J. E. Grunwald, S. L. Fine, and G. J. Jaffe, “Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 20, pp. 1897–1908, 2011.