

**PENGARUH INJEKSI ANTI-VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (ANTI-VEGF)
TERHADAP GRADE TRANSLUSENSI DAN
PANJANG PTERIGIUM PRIMER**

Tesis
Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Mendapatkan Gelar Dokter Spesialis Mata



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**

PADANG

2016

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pterigium adalah pertumbuhan jaringan berbentuk segitiga yang bersifat degeneratif, fibrovaskular, hiperplasia, proliferasif yang tumbuh dari limbal konyungtiva menuju ke permukaan kornea. Pterigium dapat terjadi di medial, lateral atau medial-lateral di fisura palpebra.^{1,2,3}

Pterigium terdistribusi luas di seluruh dunia dengan prevalensi yang sangat besar.⁴ Prevalensi berbeda-beda sesuai geografi, ras, umur dan jenis kelamin.^{5,6} Pterigium lebih sering ditemukan di daerah panas dan kering,⁵ hal ini sesuai dengan peta distribusi pterigium dari Cameron yang secara geografis terlihat peningkatan prevalensi pterigium di sekitar khatulistiwa (37° LU dan 37° LS) sebesar 22,5% dan akan terus menurun sampai 2% pada daerah 40° LU dan LS.^{5,6} Penelitian oleh *Barbados Eye Study* di kepulauan Karibia, mendapatkan prevalensi pterigium 23,4% pada orang kulit hitam, pada ras campuran 23,7% dan 10,2% pada ras kulit putih.⁷ Insiden pterigium meningkat dengan bertambahnya umur,⁶ terutama pada usia 20-49 tahun,^{3,5,6} berdasarkan jenis kelamin prevalensi pterigium pada laki-laki lebih tinggi dari wanita.⁸

Resiko timbulnya pterigium di daerah tropis 44x lebih tinggi dibandingkan daerah non tropis.⁴ Di Indonesia yang beriklim tropis, prevalensi pterigium pada usia >40 tahun adalah 18% dan usia <40 tahun 16 %, laki-laki 12% dan perempuan

22%. Hasil survei morbiditas oleh Kementerian Kesehatan Indonesia^(dikutip dari 9) tahun 1993-1996 menyebutkan angka kejadian pterigium sebesar 13,9%, menempati urutan ke-2 penyakit mata.

Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2007 melaporkan dari 17932 responden, di Sumatera Barat ditemukan prevalensi pterigium pada kedua mata sebanyak 1679 (9,4%) responden, merupakan prevalensi tertinggi dan terendah di DKI Jakarta (0,4 %). Prevalensi pterigium satu mata di Sumatera Barat sebesar 3,3 %, dan yang paling tinggi dipropinsi Sulawesi Tengah yaitu 4,0%.¹⁰ Laporan Survei Kebutaan dan Kesehatan Mata di Sumatera Barat 2008 menyebutkan morbiditas mata akibat pterigium adalah 21,7%, merupakan morbiditas kedua setelah kelainan refraksi.¹¹

Pterigium telah dikenal sejak ribuan tahun yang lalu,⁴ namun sampai saat ini patogenesisnya belum sepenuhnya dimengerti, berbagai studi menyebutkan peran faktor-faktor lingkungan seperti sinar ultra violet (UV), iritasi kronis, dan adanya inflamasi.¹⁰ Penelitian lain memperlihatkan adanya peran genetika, stres oksidatif, kelainan pada limbus, *growth factor* (GF) dan sitokin, *abberant apoptosis*, *exuberant wound healing*, respon imunologis dan adanya infeksi virus sebagai patogenesisnya.^{12,13}

Secara garis besar terapi pterigium adalah medikal dan bedah. Terapi medikal biasanya menggunakan lubrikan dan topikal steroid. Terapi bedah adalah terapi yang dianggap paling baik, tetapi belum memuaskan karena tingkat rekurensi yang cukup tinggi, sehingga pencarian terapi yang aman, efektif dan dengan teknik

yang sederhana masih tetap berlanjut.¹⁴ Berbagai macam terapi adjuvan diaplikasikan untuk mendapatkan hasil maksimal, seperti penggunaan radiasi sinar Beta, penggunaan *Thiotepa*, *Mitomycin C* (MMC), tetap belum memuaskan karena kurang efektif dan banyaknya komplikasi yang timbul.¹

Meski belum jelas patogenesisnya, formasi dan progresifitas pterigium tergantung pada neovaskularisasi dan kelainan sel stem.¹² Jin dan kawan - kawan 2003 (dikutip dari 13) melaporkan peningkatan level kandungan *Pigment Epithelium Derived Factor* (PEDF) dan inhibitor angiogenik yang menurun secara nyata serta peningkatan level *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada pterigium. Aspiotis dan kawan - kawan (2007)¹⁵ yang menyebutkan tingginya kadar VEGF di jaringan pterigium dan rendahnya kadar *Thrombospondin-1* (TSP-1), serta laporan Detorakis dan kawan - kawan (2010)¹⁶ yang menyimpulkan kadar VEGF lebih tinggi di jaringan pterigium dibandingkan konyungtiva normal, mendorong para ahli mengembangkan anti-VEGF sebagai terapi pterigium. Mereka berpendapat anti-VEGF berperan dalam menginduksi regresi pembuluh darah dan memperlambat atau mencegah progresifitas pterigium.¹⁷

Humeric (2013)¹⁸ melaporkan anti-VEGF dinilai efektif dalam meregresi pembuluh darah baru yang masih dalam pertumbuhan dibandingkan pembuluh darah yang sudah matur. Dijelaskan bahwa injeksi anti-VEGF pada pterigium rekuren awal memperlihatkan perbaikan derajat injeksi konyungtiva, penurunan kecepatan pertumbuhan jaringan fibrovaskular dan regresi neovaskular di konyungtiva-limbal.

Salah satu anti-VEGF yang banyak dipakai sekarang adalah *Bevacizumab*, merupakan suatu antibodi *Monoclonal Humanized Recombinant* yang mengikat secara kompetitif dan menghambat semua isoform VEGF, menghambat interaksi reseptor VEGF, sehingga dapat memblokir peningkatan permeabilitas vaskuler dan angiogenesis. Diperkenalkan pertama kali tahun 1993 sebagai agen anti-kanker dan penggunaannya telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat untuk penggunaan intravena pada pasien kanker kolorektal dengan metastatik.¹⁹

Bevacizumab di Bagian Mata pertama kali digunakan pada kelainan di segmen posterior, seperti *Age-related Macular Edema* (AMD), glaukoma neovaskular, retinopati diabetik dan obstruksi vena retina sentral. *Bevacizumab* awalnya diberikan secara sistemik, tapi karena efek sampingnya banyak dan manfaat yang hampir sama antara pemberian secara sistemik dan intravitreal menyebabkan *Bevacizumab* kemudian diberikan secara intravitreal untuk penggunaan di bagian mata.²⁰ Akhir-akhir ini *Bevacizumab* dikembangkan juga untuk terapi kelainan di segmen anterior seperti; neovaskularisasi kornea dan pterigium. Hasil pengobatan memperlihatkan regresi pembuluh darah secara signifikan. Felipe dan kawan – kawan (2007)¹⁴ melaporkan terjadi regresi vaskular dan ketebalan pterigium setelah injeksi *Bevacizumab* subkonyungtiva, hal serupa disampaikan juga oleh Tafti dan kawan - kawan (2009)²¹ yang mendapatkan ukuran pterigium berkurang dan obat ditoleransi baik.

Anti-VEGF juga telah digunakan di Bagian Mata Rumah Sakit Umum Pusat

(RSUP). DR. M. Djamil pada pasien-pasien dengan kelainan segmen posterior seperti: retinopati diabetikum, *central serous retinopathy*, glaukoma neovaskular, dalam hal ini anti-VEGF diberikan secara intravitreal. Penggunaan anti-VEGF untuk segment anterior, seperti pterigium dan neovaskularisasi di kornea belum pernah dilakukan, padahal keunggulan anti-VEGF dalam menekan progresifitas dan meregresi pembuluh darah baru tentu dapat dimanfaatkan untuk menolong pasien. Anti-VEGF dapat dijadikan pilihan pada pasien dengan neovaskularisasi kornea, menolak tindakan operasi, usia masih muda.

1.2 Rumusan Masalah

Prevalensi pterigium tinggi di Sumatera Barat karena terletak di daerah tropis. Teori tentang faktor-faktor yang menjadi penyebab munculnya pterigium antara lain; sinar UV, kerusakan sel stem dan DNA, faktor herediter dan stres oksidatif. Semua faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan munculnya sitokin, *Matrix Metalloproteinases* (MMPs), *Growth Factor* (GF) yang dalam perjalanannya dapat memicu angiogenesis.¹² Hal ini didukung oleh beberapa penelitian yang menemukan lebih tingginya kadar VEGF di jaringan pterigium dibandingkan konyungtiva normal.¹⁵ Perlunya VEGF untuk pembentukan angiogenesis dibuktikan juga ketika VEGF diinhibisi, ternyata pembuluh darah immatur tidak berkembang dan tidak terjadi proliferasi serta pertumbuhan sel endotel.²⁰ Anti-VEGF juga berperan dalam menginduksi regresi pembuluh darah dan memperlambat atau mencegah progresifitas pterigium.¹⁷ Humeric (2013)¹⁸ melaporkan anti-VEGF dinilai efektif dalam meregresi

pembuluh darah baru yang masih dalam pertumbuhan dibandingkan pembuluh darah yang sudah matur.

Pengobatan pterigium sampai saat ini, masih belum memuaskan baik medikamentosa maupun surgikal karena angka rekurensi yang masih tinggi dan komplikasi yang muncul akibat terapi adjuvan, mendorong para ahli untuk melakukan pencarian terapi yang efektif untuk menekan pertumbuhan pterigium, salah satunya adalah pengembangan anti-VEGF. Anti-VEGF akan menghambat ikatan VEGF terhadap reseptornya pada permukaan sel endotel. Pengobatan anti-VEGF terhadap pasien tumor memperlihatkan netralisasi aktifitas biologis VEGF yang berakibat angiogenesis berkurang dan pertumbuhan tumor terhambat. Hal ini kemudian mendorong penggunaan anti-VEGF untuk terapi pterigium. Berbagai penelitian muncul tentang penggunaan anti-VEGF terhadap pterigium, hasil penelitian tersebut sebagian besar memperlihatkan translusensi dan ukuran pterigium berkurang setelah diinjeksikan anti-VEGF.^{13,14} Resiko toksik, efek samping yang hampir tidak ada, aplikasi yang mudah dan dapat dikerjakan pada pterigium yang belum indikasi operasi, merupakan keunggulan anti-VEGF dari pada terapi lainnya. Uraian-uraian diatas mendorong peneliti untuk meneliti bagaimana “Pengaruh Injeksi anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (anti-VEGF) Terhadap *Grade* Translusensi dan Panjang Pterigium Primer”, disamping itu pengobatan pterigium dengan menggunakan anti-VEGF ini belum pernah dilakukan di RSUP. DR. M.Djamil Padang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh injeksi anti-VEGF subkonyungtiva di badan pterigium terhadap pterigium.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan *grade* translusensi pterigium setelah injeksi anti-VEGF subkonyungtiva di badan pterigium pada hari ke 7 dan hari ke 30.
2. Mengetahui perbedaan panjang pterigium setelah injeksi anti-VEGF subkonyungtivadi badan pterigium pada hari ke 7 dan hari ke 30.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Memberikan pemahaman lebih jauh tentang manfaat injeksi anti-VEGF terhadap *grade* translusensi dan panjang pterigium.

1.4.2 Bidang Klinik

1. Injeksi anti-VEGF subkonyungtiva di badan pterigium dapat dimanfaatkan untuk pterigium yang belum indikasi untuk operasi.
2. Melalui injeksi anti-VEGF subkonyungtiva di badan pterigium diharapkan pertumbuhan pterigium akan berkurang, sehingga tak perlu lagi dioperasi.
3. Mencegah rekurensi apabila terpaksa dilakukan ekstirpasi pterigium

1.4.3 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

