

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor sebagai Tatalaksana Terbaru Neovaskular Glaukoma

Istighfariza Shaqina¹; Rani Himayani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Glaukoma neovaskular merupakan suatu jenis glaukoma sekunder dimana mata mengalami neovaskularisasi iris yang progresif, peningkatan tekanan intraokuler dan dapat menyebabkan kebutaan. Glaukoma neovaskular memiliki hubungan yang erat dengan iskemia retina. Glaukoma ini dapat disebabkan oleh berbagai kondisi distemik dan kondisi okular lainnya. Etiologi yang paling umum ditemukan adalah *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) dan oklusi vena retina sentral. VEGF berperan dalam proses neovaskularisasi iris dan sudut iridokornea yang terjadi pada glaukoma neovaskular. Pemberian antibodi anti-VEGF kini telah menjadi modalitas terapi yang banyak digunakan untuk manajemen penyakit ini. Anti-VEGF dapat menyebabkan regresi pembuluh darah baru yang timbul pada iris dan sudut iridokornea. Namun, pemberian injeksi anti-VEGF dilakukan secara intravitreal memiliki risiko seperti perdarahan vitreal, katarak traumatik, ablasi retina, dan peningkatan tekanan intraokuler (sementara atau menetap). Selain itu, anti-VEGF memiliki waktu paruh yang pendek sehingga dapat menyebabkan reaktivasi proses neovaskularisasi dalam waktu 4-10 minggu setelah injeksi. Dengan demikian, terapi anti-VEGF sebaiknya dikombinasikan dengan modalitas terapi glaukoma neovaskular yang telah ada seperti *pan-retinal photocoagulation* (PRP) atau sebagai tambahan pada intervensi bedah karena dapat meningkatkan keluaran setelah intervensi.

Kata kunci: *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor*, glaukoma neovaskular, injeksi intravitreal, neovaskularisasi iris, VEGF.

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor as Recent Treatment of Neovascular Glaucoma

Abstract

Neovascular glaucoma (NVG) is a secondary glaucoma in which eyes undergoes iris and iridocorneal angle neovascularization, increased intraocular pressure and may cause blindness. Neovascular glaucoma has a strong association with retinal ischemia. This glaucoma can be caused by various systemic and ocular conditions. The most common etiologies are proliferative diabetic retinopathy (PDR) and central retinal vein occlusion. VEGF plays a role in the iris and iridocorneal angle neovascularization process in neovascular glaucoma. Administration of anti-VEGF antibodies now has become a therapeutic modality widely used for management of this disease. Anti-VEGF can cause neovascular regression that arise in iris and iridocorneal angle. However, intravitreal administration of anti-VEGF injection has risks such as vitreal hemorrhage, traumatic cataract, retinal detachment, and increased intraocular pressure (temporary or persistent). In addition, anti-VEGF has a short half-life that can cause reactivation of the neovascularization process within 4-10 weeks after injection. Thus, anti-VEGF therapy should be combined with modality of existing neovascular glaucoma therapy such as pan-retinal photocoagulation (PRP) or in addition to surgical intervention as it can increase output after intervention.

Keywords: *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor*, intravitreal injection, iris neovascularization, neovascular glaucoma, VEGF.

Korespondensi: Istighfariza Shaqina, alamat Jl.Perintis Kemerdekaan no. 201 Bandar Lampung 35128, HP 081278258587, e-mail istighfarizashaqina@yahoo.com

Pendahuluan

Glaukoma neovaskular (*neovascular glaucoma*/NVG) adalah glaukoma sekunder yang dapat menyebabkan kebutaan, ditandai dengan perkembangan neovaskularisasi iris, peningkatan tekanan intraokuler (TIO) dan, dalam banyak kasus, memiliki prognosis visus yang buruk. Dahulu, NVG disebut sebagai

glaukoma kongestif, glaukoma rubeotik atau glaukoma hemoragik diabetik. Pada tahun 1963, Weiss et al. mengajukan terminologi NVG.¹

Angka insidensi dan prevalensi NVG hingga kini belum dilaporkan secara akurat. Diperkirakan tingkat prevalensi NVG sekitar 3,9%.² Pada sebuah penelitian di Rumah Sakit

Cipto Mangunkusumo selama tahun 2005-2007 ditemukan insidensi glaukoma neovaskular mencapai 8%.³

Glaukoma neovaskular berhubungan erat dengan iskemia retina, yang biasanya sekunder dengan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) dan oklusi vena retina sentral.⁴ Sekitar 23-60% NVG terjadi setelah oklusi vena retina sentral,⁵ 32% terkait dengan PDR dan 13% terjadi setelah obstruksi arteri karotis. Glaukoma neovaskular lebih banyak ditemukan pada pasien usia lanjut yang memiliki faktor risiko kardiovaskuler seperti hipertensi dan diabetes, dan lebih agresif pada pasien yang memiliki sindrom *obstructive sleep apnea*.²

Vascular Endothelial Growth Factor atau VEGF berperan penting dalam memperantarai neovaskularisasi intraokular aktif pada pasien dengan penyakit iskemik retinal.¹ VEGF biasanya dilepaskan setelah iskemi retina, dan menyebar melalui aqueous humor ke segmen anterior mata sehingga terjadi neovaskularisasi iris, sudut iridokornea dan membran jaringan ikat. Kemudian, diikuti sinekia dari iris perifer dan *trabecular meshwork*, yang menyebabkan peningkatan TIO dan bahkan dapat terjadi kebutaan.⁴

Terapi glaukoma neovaskular saat ini masih belum memuaskan karena kompleksitas penyakit. Onsetnya mendadak dan menginduksi peningkatan tekanan intraokuler (TIO) yang dapat menyebabkan kebutaan jika tidak segera mendapatkan penanganan. Umumnya obat antiglaukoma tidak efektif menurunkan TIO pada NVG dan bedah antiglaukoma tradisional juga tidak dapat dilakukan karena banyaknya pembuluh darah baru di permukaan iris dan sudut iridokornea, dan cedera pembuluh darah ini dapat memicu perdarahan intraoperatif.⁴

Tatalaksana yang tepat diperlukan untuk mengelola glaukoma neovaskular untuk mencegah kebutaan. Pemberian anti-VEGF melalui injeksi intraokular telah dilaporkan dapat menyebabkan regresi neovaskularisasi yang terjadi.⁶ Oleh karena itu, artikel ini akan membahas peran anti-VEGF pada glaukoma neovaskular.

Isi

Glaukoma neovaskuler adalah bentuk yang berat dari glaukoma, yang terjadi akibat perkembangan pembuluh darah baru yang

menyebabkan obstruksi aliran aqueous humor, sekunder terhadap iskemia segmen posterior. NVG berhubungan dengan perkembangan membran fibrovaskular pada permukaan anterior iris dan sudut iridokorneal dari kamera okuli anterior. Invasi kamera okuli anterior oleh membran fibrovaskular awalnya akan menghambat aliran aqueous humor pada kondisi sudut terbuka dan selanjutnya berkontraksi untuk menghasilkan glaukoma sudut tertutup sinekia sekunder dengan TIO yang tinggi.¹

Iskemia retina telah dilaporkan menyebabkan peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang memicu kaskade angiogenik yang mendorong perkembangan neovaskularisasi iris dan sudut kamera anterior. Kadar VEGF pada aqueous humor berkorelasi erat dengan tingkat neovaskularisasi, dan inhibisi VEGF melalui injeksi antibodi monoklonal anti-VEGF intravitreal pada mata primata non-manusia dewasa telah dilaporkan dapat mencegah neovaskularisasi iris terkait dengan iskemia retina.⁶

Banyak penyakit sistemik dan kondisi mata yang menyebabkan glaukoma neovaskular, namun semuanya menunjukkan etiologi yang sama, yaitu iskemia retina. Hipoksia memicu kaskade pro-angiogenik yang menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah baru dengan gangguan permeabilitas. Penyebab NVG yang paling umum ditemukan adalah *proliferative diabetic retinopathy* dan oklusi vena retina sentral.²

Neovaskularisasi adalah proses yang melibatkan interaksi kompleks berbagai faktor angiogenik. Pembentukan pembuluh darah baru pada mata sangat dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara faktor pro-angiogenik (seperti VEGF) dan faktor anti-angiogenik lainnya (seperti *pigment-epithelium-derived factor*).⁷ Faktor pertumbuhan VEGF dan *insulin growth-1 factor* diproduksi secara lokal di mata manusia oleh berbagai sel termasuk sel Mueller, sel epitel pigmen retina, perisit kapiler retina, sel endotel dan sel ganglion. Neovaskularisasi ditemukan bersama dengan peningkatan *insulin growth-1 factor* dan induksi ekspresi VEGF pada sel glial retina. *insulin growth-1 factor* yang terakumulasi dalam

aqueous humor menyebabkan rubeosis iridis dan selanjutnya adhesi antara kornea dan iris bisa menghalangi aliran aqueous humor. Konsentrasi VEGF bisa menurun setelah regresi

neovaskularisasi iris. Epitel silier tak-berpigmen adalah lokasi penting dari sintesis VEGF pada pasien dengan NVG.¹

Tabel 1. Kondisi yang dapat menyebabkan glaukoma neovaskular.¹

Penyebab umum	Tumor okular	Penyakit sistemik	Penyebab lainnya
Oklusi vena retina sentral	Retinoplastoma	Juvenile myelomonocyticleukemia	Uveitis
Oklusi vena retina cabang	Melanoma uvea	Sistemik lupus eritematosus	Purtscher retinopati
Retinopati diabetikum proliferaatif	Medilloepithelioma badan silier	Juvenile xanthogranuloma	Gangguan ekspresi aquaporin
Obstruksi arteri karotis	Tumor vasoproliferaatif retina	Cryoglobulinemia tipe 1	Familial amyloid polyneuropathy
Oklusi arteri retina sentral	Metastasis okuler	Neurofibromatosis tipe 1	Arteritis dari retinitis sitomegalovirus

Untuk membedakan dalam pemberian terapi yang spesifik, glaukoma neovaskular diklasifikasikan menjadi tiga derajat berdasarkan karakteristik sudut, iris dan TIO. Derajat glaukoma neovaskular terdiri dari:^{2,6}

- *Stage 1*, terdapat bukti neovaskularisasi iris dan/atau sudut iridokornea, namun TIO normal.
- *Stage 2*, sudut kamera anterior terbuka, namun pertumbuhan jaringan fibrovaskular

di atas *trabecular meshwork* menekan aliran aqueous humor sehingga meningkatkan TIO

- *Stage 3*, jaringan fibrovaskular berproliferasi dan berkontraksi, memicu penutupan sudut progresif, TIO sangat tinggi (kadang dapat mencapai 60-70 mmHg) dan dapat ditemukan eversi tepi pupil.

Hifema dapat terjadi secara spontan pada stage 2 dan 3 akibat rupturnya pembuluh darah baru iris atau sudut iridokornea yang rapuh.⁶



Gambar 1. Neovaskularisasi iris.¹



Gambar 2. Neovaskularisasi sudut iridokornea.¹

Talaksana NVG terdiri dari dua komponen utama: (1) pengelolaan elevasi TIO dan (2) mengurangi iskemik, yang secara tradisional melalui *photocoagulation panretinal* (PRP). Jika diterapkan lebih awal, PRP dapat menginduksi regresi neovaskularisasi anterior dan posterior. Namun, respons terhadap PRP yang adekuat seringkali inkomplit, dan perawatan laser yang

efektif mungkin terhambat oleh adanya media berawan sekunder yang terjadi akibat edema kornea, hifema, katarak, dan/atau perdarahan vitreus. Selain itu, efek PRP sering memakan waktu beberapa minggu untuk diterapkan; selama periode ini, penutupan sudut dan kerusakan mata lebih lanjut dapat terjadi karena

peningkatan TIO yang terjadi secara terus menerus.⁶

Meskipun siklokrioterapi dan siklofotokoagulasi dapat secara efektif menurunkan TIO, atrofi okular dan kebutaan dapat terjadi pada banyak pasien NVG. Terapi yang saat ini sedang populer untuk NVG adalah injeksi antibodi anti-VEGF intravitreal. Melalui obat ini, diharapkan terjadi penurunan kadar VEGF intraokular dan regresi neovaskularisasi retina, sudut iridokornea dan iris. Selain itu, bevacizumab intravitreal telah digunakan secara luas untuk mencegah pembentukan sinekia ireversibel pada rubeosis awal dan untuk mengontrol TIO pada pasien dengan neovaskularisasi iris saja dan pada tahap awal NVG tanpa sudut tertutup.⁴

Efek VEGF pada pemulihan luka terkait dengan perannya dalam vaskularisasi dan fibrosis jaringan. Setiap isoform VEGF bekerja secara aktif pada pertumbuhan dan permeabilitas endotel vaskular normal dan patologis. Faktor pertumbuhan ini menyebabkan fibrosis dan deposisi kolagen pada pemulihan luka normal. Agen *antivascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) dapat digunakan untuk memodifikasi perjalanan penyakit glaukoma neovaskular. Anti-VEGF menginduksi regresi cepat dari neovaskularisasi segmen anterior. Selain itu, agen anti-VEGF juga digunakan untuk memodifikasi respon penyembuhan luka pada operasi glaukoma tradisional.⁸

Injeksi anti-VEGF dapat menyebabkan regresi neovaskularisasi iris dan sudut iridokorneal, dan kontrol tekanan intraokular saat sudut tetap terbuka. Namun, efek agen anti-VEGF sepertinya hanya menimbulkan regresi neovaskularisasi sementara di sudut kamera anterior serta penurunan TIO, umumnya antara empat sampai enam minggu.^{1,7} Pemberian anti-VEGF preoperatif juga mengurangi mencegah perdarahan masif selama operasi. Selain itu, anti-VEGF efektif untuk menghambat progresi penyakit pada pasien yang tidak dapat menjalani *complete pan-retinal photocoagulation* (PRP) karena berbagai alasan. Anti-VEGF dapat diulang jika diperlukan.⁴

Manajemen NVG yang paling efektif adalah PRP, efeknya dengan memperbaiki

keadaan sirkulasi darah retina dan mencegah pelepasan VEGF. Penekanan VEGF berkontribusi pada regresi neovaskular pada iridokornea dan iris. Dibandingkan terapi anti-VEGF, PRP secara radikal memperbaiki iskemia retina dan dengan demikian menghambat pelepasan VEGF, namun obat anti-VEGF yang diinjeksi intraokular hanya bertahan secara lokal dalam jangka pendek karena waktu paruhnya yang pendek (20 hari) sehingga anti-VEGF tidak menghambat pelepasan VEGF dalam jangka panjang. Reaktivasi proses neovaskularisasi dilaporkan terjadi antara 4-10 minggu post injeksi.^{6,9} Dengan demikian, terapi anti-VEGF sebaiknya dikombinasikan dengan PRP atau sebagai tambahan pada intervensi bedah karena dapat meningkatkan keluaran setelah intervensi. Angiogenesis terjadi ketika VEGF berikatan dengan reseptornya pada permukaan sel endotel, yang menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi pembuluh darah baru.⁹

Banyak efek samping dari agen anti-VEGF yang telah dilaporkan, antara lain perdarahan vitreus, cedera pada lensa, abasio retina, oklusi arteri retina sentral, perubahan morfologis pada fibroblast kornea, dan endoftalmitis. Peningkatan TIO, baik dalam jangka pendek atau jangka panjang, seringkali menjadi perhatian pada pasien dengan hipertensi okuli atau glaukoma sebelumnya. Pada terapi awal NVG, volume intraocular tambahan dari injeksi dapat memburuk TIO, sehingga membutuhkan parasintesis kamera okuli anterior atau terapi medis yang agresif.⁸

Terapi anti-VEGF juga saat ini sedang dikembangkan dalam bentuk topikal. Anti-VEGF drop dapat menembus jaringan kornea menuju kamera anterior. Sediaan ini juga lebih aman untuk diberikan pada pasien dibandingkan dengan injeksi intravitreal, yang memiliki risiko seperti perdarahan vitreus, katarak traumatik, ablasio retina, endoftalmitis dan peningkatan TIO sementara dan/atau jangka panjang.^{9,10}

Pada akhirnya, masih ada perdebatan tentang efektivitas anti-VEGF dalam tatalaksana NVG. Ada bukti yang menunjukkan bahwa pra-terapi dengan anti-VEGF sebelum operasi glaukoma untuk menurunkan TIO secara signifikan menurunkan frekuensi hifema. Tapi lebih jauh lagi penelitian masih diperlukan untuk mengevaluasi dampak jangka panjang

kontrol IOP, ketajaman penglihatan dan efektivitas biaya injeksi anti-VEGF. Penting untuk diingat bahwa injeksi intravitreal kontinyu anti-VEGF dapat menyebabkan peningkatan TIO baik sementara dan berkelanjutan.^{1,11}

Ringkasan

Glaukoma neovaskular adalah glaukoma sekunder akibat iskemia retina yang terjadi setelah berbagai kondisi sistemik atau okular. Penyebab utama glaukoma neovaskular adalah *proliferative diabetic retinopathy* dan oklusi vena retina sentral. VEGF berperan dalam

patogenesis penyakit ini melalui sifatnya sebagai faktor pertumbuhan pro-angiogenik. Pemberian anti-VEGF telah menjadi terobosan untuk terapi glaukoma neovaskular. Namun, karena injeksi anti-VEGF intravitreal memiliki masa kerja singkat maka sebaiknya terapi ini dikombinasikan dengan terapi lain seperti PRP atau intervensi bedah.

Simpulan

Anti-VEGF dapat dijadikan terobosan terbaru dalam pengobatan glaukoma neovaskular.

Daftar Pustaka

1. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, Dkk. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vitro*. 2016;2(2):26-35.
2. Esponda-Lammoglia C, Castaneda-Díez R, García-Aguirre G, Albis-Donado O, Jiménez-Román J. Chapter 15: Neovascular Glaucoma. Dalam: Rumelt S, editor. *Glaucoma-Basic and Clinical Aspects*. Rijeka: InTech; 2013
3. Artini W, Dame R. Glaucoma Caused Blindness with Its Characteristic in Cipto Mangunkusumo Hospital. *JOI*. 2011;7(5):189-93.
4. Sun YY, Yong L, Zhou P, Wu HJ, Hou XR, Ren ZR, Dkk. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1):150-7.
5. Ryu CI, Elfersy A, Desai U, Hessburg T, Edwards P, Gao H, Dkk. The Effect of Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy on the Development of Neovascular Glaucoma after Central Retinal Vein Occlusion: A Retrospective Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2014; 12(5):10-15.
6. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Journal Eye*. 2016;30(3):463-72.
7. Wang JW, Zhou MW, Zhang X, Huang WB, Gao XB, Wang W, Dkk. Short-term effect of intravitreal ranibizumab on intraocular concentrations of vascular endothelial growth factor-A and pigment epithelium-derived factor in neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):415-21.
8. Slabaugh M, Salim S. Use of Anti-VEGF Agents in Glaucoma Surgery. *Journal of Ophthalmology*. 2017;1(1):2-10.
9. Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(3): 27-36.
10. Waisbourd M, Shemesh G, Kurtz S. Topical Bevacizumab for neovascular glaucoma: a pilot study. *Pharmacology*. 2014;20(4):108-12.
11. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(2):127-33.