

Artikel Penelitian

Pengaruh Bevacizumab Intravitreal terhadap Best Corrected Visual Acuity dan Central Macular Thickness pada Diabetic Macular Edema

Arini Ghaisa Atsari, Weni Helvinda

Abstrak

Diabetic Macular Edema (DME) adalah penyebab utama kebutaan pada populasi diabetes. Salah satu patogenesis pada DME adalah karena peningkatan ekspresi VEGF. Bevacizumab adalah anti-VEGF yang dapat meningkatkan *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) dan mengurangi *Central Macular Thickness* (CMT) pada pasien DME. **Tujuan:** Mengetahui persentase jenis kelamin, usia, durasi DM tipe II, BCVA dan CMT sebelum dan setelah injeksi pada bulan pertama dan bulan ketiga pada pasien DME serta menganalisis pengaruh intravitreal bevacizumab anti-VEGF terhadap BCVA dan CMT pada DME di Rumah Sakit M Djamil Padang. **Metode:** Penelitian ini adalah studi retrospektif analitik berdasarkan rekam medis dari 16 pasien DME yang telah injeksi bevacizumab intravitreal pada tahun 2017. Data dianalisis secara statistik menggunakan uji *one way* Anova dengan $p < 0,05$ dianggap signifikan. **Hasil:** Pasien terdiri dari 11 wanita (68,8%) dan 5 pria (31,2%). Jumlah usia pasien terbanyak antara 51-55 tahun (43,8%) dan durasi terlama yang diketahui DM tipe II adalah 5-10 tahun (50,0%). Rata-rata BCVA (logMAR) sebelum injeksi intravitreal bevacizumab adalah 0,95, bulan pertama setelah injeksi adalah 0,68, dan bulan ketiga setelah injeksi adalah 0,55. CMT rata-rata sebelum injeksi bevacizumab intravitreal adalah 427,62, bulan pertama setelah injeksi 359,59, dan bulan ketiga setelah injeksi 318,12. **Simpulan:** Terdapat pengaruh bevacizumab anti-VEGF intravitreal terhadap BCVA dan CMT di DME di Rumah Sakit M Djamil Padang.

Kata Kunci: bevacizumab, BCVA, CMT, DME

Abstract

Diabetic Macular Edema (DME) is the leading cause of blindness in the diabetic population. The one of pathogenesis in DME because of increased expression of VEGF. Bevacizumab is an anti-VEGF can improve *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) and reduce *Central Macular Thickness* (CMT) in DME. **Objectives:** To determined the percentage of sex, age, duration of type II DM, BCVA and CMT before and after injection in the first and third months of DME and analyze the effect of intravitreal bevacizumab anti-VEGF on BCVA and CMT in DME at M Djamil Hospital Padang. **Methods:** It was an analytic retrospective study based on medical record of 16 patients of DME who had been injection of intravitreal bevacizumab in 2017. Data were statistically analyzed using one-way Anova test with $p < 0,05$ was considered significant. **Results:** The patients consisted of 11 females (68,8%) and 5 men (31,2%). The most common age was 51-55 years (43,8%) and the longest duration known of type II DM was 5-10 years (50,0%). The mean BCVA (logMAR) before injection intravitreal bevacizumab was 0.95, the first month after injection is 0,68, and the third month after injection is 0,55. The mean CMT before injection intravitreal bevacizumab was 427,62, the first month after injection is 359,59, and the third month after injection is 318,12. **Conclusion:** There is an influence of intravitreal bevacizumab anti-VEGF to BCVA and CMT in DME at M Djamil Hospital Padang.

Keywords: bevacizumab, BCVA, CMT, DME

Affiliasi penulis : Bagian Ilmu Kesehatan Mata FK UNAND/RSUP Dr. M. Djamil Padang

Korespondensi: helvindawenispm@gmail.com, Telp: 08116687349

PENDAHULUAN

Retinopati diabetik merupakan penyebab utama penurunan tajam penglihatan di dunia dan diperkirakan mencapai 3,66 milyar pada tahun 2030.¹ *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.²

DME dapat terjadi karena hiperglikemia yang mengakibatkan kebocoran plasma ke retina sentral sehingga terjadi kelebihan cairan interstisial di makula yang menghasilkan penebalan retina.¹ 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.²

Tanda dan gejala pasien DME yaitu penurunan tajam penglihatan secara perlahan dengan riwayat DM Tipe II.³ Pemeriksaan oftalmologi yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis DME yaitu visus, slit lamp, oftalmoskopi indirek, dan pemeriksaan penunjang seperti *optical coherence tomography* (OCT) dan *fluorescence angiography* (FFA).³ OCT merupakan pemeriksaan penunjang *gold standard* dalam mendiagnosis DME.⁴

Berdasarkan *early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS), terapi DME dengan hasil yang lebih baik adalah dengan injeksi anti-VEGF intravitreal.⁵ Selain itu, sejak tahun 2005 injeksi anti-VEGF intravitreal menjadi *1st line therapy* pada DME.⁵ Anti-VEGF merupakan anti angiogenesis sehingga dapat menurunkan edema makula secara signifikan.⁶ Terdapat 4 jenis anti-VEGF yaitu pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, dan aflibercept.⁶

Bevacizumab merupakan anti-VEGF *off label therapy* pada DME yang memiliki *full length humanized murine monoclonal antibody*.⁵ Bevacizumab dapat berikatan dan mencegah semua isoform dari VEGF-A sehingga dapat menurunkan edema makula.⁷ Efek bevacizumab pada pasien DME yaitu dapat meningkatkan *best corrected visual acuity* (BCVA) dan menurunkan *central macular thickness* (CMT).⁸

Menurut hasil penelitian Singer *et al* pada tahun 2016 hasil BCVA setelah 3 bulan injeksi anti-VEGF intravitreal pada pasien DME merupakan prediktor kuat hasil BCVA jangka panjang dalam 12 bulan setelah injeksi anti-VEGF intravitreal.⁵ Menurut hasil penelitian Saif *et al* tahun 2013 didapatkan hasil CMT menunjukkan penurunan maksimal pada 3 bulan setelah injeksi bevacizumab intravitreal pada pasien DME.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persentase jenis kelamin, usia, durasi DM tipe II, BCVA dan CMT sebelum dan setelah injeksi pada bulan pertama dan bulan ketiga pada pasien DME serta menganalisis pengaruh intravitreal bevacizumab anti-VEGF terhadap BCVA dan CMT pada DME di Rumah Sakit M Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini merupakan studi retrospektif analitik. Penelitian dilakukan di Poliklinik Mata Subbagian Vitreoretina RSUP DR M Djamil Padang pada bulan Februari sampai Maret 2018.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien DME yang telah mendapatkan terapi injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada tahun 2017 dan telah dilakukan pemeriksaan BCVA dan CMT sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 dan bulan ke-3. Semua populasi dijadikan sampel.

Kriteria inklusi penelitian yaitu pasien yang telah terdiagnosis DME dan telah mendapatkan terapi injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada tahun 2017, dan pasien yang telah dilakukan pemeriksaan BCVA dan CMT sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1, dan bulan ke-3. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian yaitu pasien yang telah terdiagnosis DME dan mendapatkan terapi injeksi anti VEGF bevacizumab intravitreal pada tahun 2017, tetapi tidak lengkap catatan rekam medisnya dan pasien yang tidak datang kontrol setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 atau bulan ke-3.

Definisi operasional pada penelitian yaitu terapi anti-VEGF bevacizumab adalah injeksi bevacizumab intravitreal dengan dosis 1,25 mg / 0,05 cc yang

diinjeksikan secara intravitreal \pm 3,5 - 4 mm dari limbus menggunakan jarum 27 G pada *syringe* 1 cc. BCVA adalah tajam penglihatan pasien DME satu mata atau dua mata dengan koreksi terbaik yang diperiksa menggunakan *snellen chart* dan dikonversi dalam bentuk LogMAR. CMT adalah ketebalan makula sentral yang diukur menggunakan OCT merk *Carl Zeiss* dalam satuan μ m. Pasien DME adalah pasien yang telah terdiagnosis DME oleh Dokter Spesialis Mata Subbagian Vitreoretina RSUP DR M Djamil Padang, dengan kriteria: anamnesis yaitu penurunan tajam penglihatan secara perlahan dengan riwayat DM Tipe II, hasil pemeriksaan visus yaitu $< 20/25$, gambaran funduskopi indirek DME fokal atau difus, dan hasil CMT pada OCT $\geq 275 \mu$ m.

Instrumen penelitian ini yaitu hasil pemeriksaan BCVA pada pasien yang telah didiagnosis DME sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 dan bulan ke-3 dalam rekam medik pasien. Selain itu, instrumen penelitian yaitu hasil pemeriksaan CMT pada pasien yang telah didiagnosis DME sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 dan bulan ke-3 dalam OCT pasien.

Pengumpulan data diperoleh dari rekam medis pasien yang telah terdiagnosis DME melalui anamnesis, pemeriksaan visus, oftalmoskop indirek, dan OCT di Poliklinik Mata Subbagian Vitreoretina RSUP DR M Djamil Padang dan telah mendapatkan terapi injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada tahun 2017. Setelah itu data dikelompokkan menurut usia, jenis kelamin, lama menderita DM Tipe II, pemeriksaan BCVA dan CMT sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 dan bulan ke-3.

Data deskriptif berupa variabel numerik disajikan dalam bentuk rerata standar deviasi, sedangkan variabel kaegorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Data diolah dengan komputerasi dan dianalisis secara SPSS dengan analisis uji *one way ANOVA* untuk uji signifikan. Tingkat statistik yang bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian telah dilakukan di Poliklinik Mata Subbagian Vitreoretina RSUP DR M. Djamil pada bulan Februari sampai Maret 2018 dengan jumlah subyek penelitian sebanyak 16 mata sesuai kriteria inklusi. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, dan lama menderita DM Tipe II. Pada penelitian ini terlihat bahwa kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia 51-55 tahun (43,8%) dan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan (68,8%). subyek penelitian berdasarkan lama menderita DM Tipe II. Pada penelitian ini terlihat bahwa lama menderita DM terbanyak yaitu 6-10 tahun (50%).

Pada penelitian ini pemeriksaan BCVA dengan menggunakan *snellen chart* yang telah dikonversikan dalam bentuk logMAR pada pasien DME sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal.

Tabel 1. Rerata BCVA pada pasien DME sebelum dan setelah injeksi Anti-VEGF Bevacizumab Intravitreal

Rerata BCVA (logMAR)		
Sebelum injeksi	Setelah injeksi	
	Bulan ke-1	Bulan ke-3
0.95 \pm 0.52	0.68 \pm 0.44	0.55 \pm 0.39

Pada Tabel 1 memperlihatkan peningkatan BCVA antara pasien DME sebelum injeksi dengan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal.

Tabel 2. Pengaruh terapi anti-VEGF Bevacizumab Intravitreal terhadap BCVA pada Pasien DME

Terapi anti-VEGF Bevacizumab Intravitreal	Rerata BCVA (logMAR)	p
Sebelum injeksi	0.95	0,045
Setelah injeksi bulan ke-1	0.68	
Setelah injeksi bulan ke-3	0.55	

Pada penelitian ini digunakan uji statistik *one way Anova*. Pada Tabel 2 memperlihatkan hasil uji statistik bahwa terdapat pengaruh yang bermakna antara terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal terhadap BCVA pada pasien DME ($p < 0,05$).

Tabel 3. Rerata CMT pada pasien DME sebelum dan setelah injeksi anti-vegf bevacizumab intravitreal

Sebelum injeksi	Rerata CMT (μm)	
	Setelah injeksi	
	Bulan ke-1	Bulan ke-3
427,62 \pm 135,93	359,56 \pm 116,79	318,12 \pm 112,84

Pada Tabel 3 memperlihatkan penurunan CMT antara pasien sebelum dan setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal.

Tabel 4. Pengaruh terapi anti-VEGF Bevacizumab Intravitreal terhadap CMT pada Pasien DME

Terapi anti-VEGF	Rerata CMT	p
Bevacizumab Intravitreal	(μm)	
Sebelum injeksi	427,62	0,047
Setelah injeksi bulan ke-1	359,56	
Setelah injeksi bulan ke-3	318,12	

Pada Tabel 4 memperlihatkan uji statistik *one way Anova* bahwa terdapat pengaruh yang bermakna antara terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal terhadap CMT pada pasien DME ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Telah dilakukan terapi injeksi bevacizumab intravitreal pada pasien DME tahun 2017 di RSUP DR M Djamil Padang yaitu sebanyak 16 mata. Penegakkan diagnosis DME melalui anamnesis, pemeriksaan oftalmologi meliputi visus, slit lamp, oftalmoskopi indirek, dan OCT. Pemeriksaan yang dilakukan setelah terapi injeksi bevacizumab intravitreal yaitu pemeriksaan BCVA dengan menggunakan *snellen chart* yang dikonversikan dalam bentuk logMAR dan pemeriksaan CMT dengan menggunakan OCT pada bulan ke-1 dan bulan ke-3 setelah injeksi.

Gambaran karakteristik subyek penelitian terdiri atas usia, jenis kelamin, dan lama menderita DM Tipe II. Kelompok usia terbanyak berada pada kelompok usia 51-55 tahun (43,8%). 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.¹⁰

Jenis kelamin subyek penelitian terbanyak pada pasien DME yaitu pada perempuan sebanyak 11 orang (68,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian Chen *et al* pada tahun 2016 yaitu jenis kelamin responden terbanyak pada pasien DME sebanyak 17 orang perempuan (65,0%).² Selain itu hasil penelitian Saif *et al* tahun 2013 menunjukkan 51 orang perempuan (60,0%) menderita DME yang akan dilakukan injeksi bevacizumab intravitreal.⁹ Hasil penelitian Ashraf *et al* dijelaskan bahwa jumlah responden terbanyak yang menderita DME yang akan diberikan terapi injeksi ranibizumab atau aflibercept yaitu perempuan sebanyak 9 pasien (64,0%).¹¹

Lama menderita DM Tipe II terbanyak pada subyek penelitian yaitu 5-10 tahun (50,0%). Menurut Massin dijelaskan bahwa 27% pasien DM Tipe II berkembang menjadi DME dalam waktu 9 tahun.⁴ Selain itu, menurut penelitian Cheung *et al* bahwa 20% pasien DM Tipe II berkembang menjadi DME dalam waktu 10 tahun.¹² Hasil penelitian Minami *et al* tahun 2017 menunjukkan rata-rata lama menderita DM tipe II pada responden DME yaitu ± 10 tahun.⁸ Hasil penelitian Khatri *et al* tahun 2017 juga menjelaskan durasi menderita DM Tipe II pada pasien DME yaitu ± 10 tahun (74,2%).¹³

Gambaran BCVA pada pasien DME dengan terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal di RSUP DR M Djamil Padang pada tahun 2017 menunjukkan rerata BCVA dengan menggunakan *snellen chart* yang telah dikonversikan dalam bentuk logMAR saat sebelum injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal yaitu 0.95, setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal bulan ke-1 yaitu 0.68, dan bulan ke-3 yaitu 0.55. Melalui uji statistik *one way ANNOVA* menunjukkan pengaruh yang bermakna antara terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal terhadap BCVA pada pasien DME ($p < 0,05$).

Menurut penelitian Maalej *et al* peningkatan secara klinis pada pasien DME setelah injeksi bevacizumab intravitreal yaitu peningkatan BCVA \geq 0.2 logMAR.¹⁴ Hal ini sesuai dengan penelitian bahwa rata-rata BCVA sebelum injeksi dengan setelah injeksi bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 yaitu meningkat 0.27 logMAR. Menurut penelitian Seethala *et al* tahun 2015 menunjukkan hasil bahwa anti-VEGF intravitreal telah dapat meningkatkan BCVA selama 1 bulan post injeksi sesuai dengan mekanisme kerja bevacizumab di intravitreal dan dikatakan maksimal dapat meningkatkan BCVA dalam waktu 3 bulan post injeksi.³ Menurut Maalej *et al follow up* tetap dilakukan sampai 6 bulan post injeksi.¹⁴ Selain itu, Joshi *et al* menjelaskan bahwa tetap diperlukan *follow up* BCVA sampai 1 tahun post injeksi.¹⁵

Gambaran CMT pada pasien DME dengan terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal di RSUP DR M Djamil Padang pada tahun 2017 menunjukkan rerata CMT yang didapatkan dengan menggunakan pemeriksaan OCT saat sebelum injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal yaitu 427,62 μ m, setelah injeksi anti-VEGF bevacizumab intravitreal bulan ke-1 yaitu 359,56 μ m, dan bulan ke-3 yaitu 318,12 μ m. Melalui uji statistik *one way ANNOVA* menunjukkan pengaruh yang bermakna antara terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal terhadap CMT pada pasien DME ($p < 0,05$).

Menurut Maalej *et al* peningkatan secara klinis pada pasien DME setelah injeksi bevacizumab intravitreal yaitu penurunan CMT dengan pemeriksaan OCT \geq 20%.¹⁴ Hal ini sesuai dengan penelitian bahwa rata-rata CMT sebelum injeksi dengan setelah injeksi bevacizumab intravitreal pada bulan ke-1 yaitu menurun 16%. OCT merupakan alat pemeriksaan yang bukan hanya digunakan untuk menegakkan diagnosis DME, tetapi dapat digunakan untuk monitoring respon terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal.¹⁵ Menurut penelitian Saif *et al* pada tahun 2013 dijelaskan bahwa penurunan CMT maksimal dapat terlihat pada 3 bulan post injeksi.⁹ Joyce *et al* juga menjelaskan jika dalam kurun waktu 3 bulan penurunan CMT dengan pemeriksaan OCT \leq 10%, maka dapat dikatakan pasien DME tidak berespon

dengan bevacizumab.¹⁶ Hal ini dapat disebut dengan DME refrakter sehingga dapat dilakukan penggantian pemberian terapi anti-VEGF intravitreal dengan agen yang lainnya seperti ranibizumab atau aflibercept.¹⁷

DME merupakan penyebab utama kebutaan pada pasien retinopati diabetik. Patogenesis DME bersifat multifaktorial.³ Penurunan tajam penglihatan dikarenakan penumpukan cairan ekstraselular pada retina akibat kerusakan BRB.⁴ Elemen seluler kapiler retina terdiri atas sel endotel dan perisit yang menjadi batas antara retina dan BRB. Pada keadaan normal terdapat satu sel perisit pada satu endotel.¹⁸ Faktor yang diduga bertanggungjawab untuk terjadinya kelainan mikrovaskuler adalah penebalan membrana basalis kapiler yang berakibat hilangnya hubungan antara perisit dengan endotel. Hal ini akan mengakibatkan hipoksia yang akan memicu peningkatan kadar VEGF.¹⁹

VEGF merupakan mediator penting dalam menghancurkan BRB, pembentukan angiogenesis, dan peningkatan permeabilitas.³ VEGF tidak hanya berperan dalam angiogenesis namun juga dapat merusak barrier vaskular karena dapat menyebabkan adhesi leukosit ke dinding vaskular.³ Bevacizumab intravitreal merupakan anti mediator VEGF-A dalam peningkatan permeabilitas retina sehingga dapat menurunkan permeabilitas vaskular.⁴ 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.²⁰ Bevacizumab merupakan anti-VEGF yang tersedia sebagai *off label therapy* pada DME, karena harga yang lebih murah dibandingkan ranibizumab dan aflibercept, tetapi mencapai peningkatan hasil BCVA yang sama dibandingkan dengan anti-VEGF intravitreal lainnya.¹⁵

SIMPULAN

Terdapat pengaruh terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal terhadap BCVA pada pasien DME di RSUP Dr M Djamil Padang. Terdapat pengaruh terapi anti-VEGF bevacizumab intravitreal terhadap CMT pada pasien DME di RSUP Dr M Djamil Padang.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Mata RS Dr.M.Djamil Padang yang telah membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- 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.
- Seethala A, Steven N, Manju S. Current treatments in diabetic macular edema. J of endocrinology and diabetes. 2015;23(4):1-6.
- Massin. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. J of diabetes care. 2010; 11 (11): 2484-5.
- Singer MC, Daniel SK, Jana W. Diabetic macular edema: it is more than just VEGF. J of F1000 research. 2016;27(5):1-6.
- Marashi A. Using anti-VEGF in diabeic retinopathy. J of adv ophthalmol vis syst. 2016;4(4):1-5.
- Raman R, Muna B. Diabetic macular edema. Sci J med & vis res foun. 2015;2(6):50-6.
- Minami Y, Tajiri N, Akihiro I. Short term effects of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema. J of BMC Ophthalmology. 2017; 13(2):1-6.
- Saif MYS, Ahmed TSS, Passant SS. Intravitreal bevacizumab in diabetic macular edema. J of research in ophthalmology. 2013;2(2):15-20.
- 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.
- Ashraf M., Ahmed AR, Hasan EK. Short term effects of early switching ranibizumab or aflibercept in diabetic macular edema cases with non response to bevacizumab. J of Ophthalmic Surgery Laser & Imaging Retina. 2016;12(12):230-6.
- Cheung N, Ian YW, Tien YW. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. J of diabetes care. 2013;17(12):900-5.
- Khatri A, Pratap K. Sagun NJ. Evaluation of effect bevacizumab on central subfield macular thickness in the injected and colateral (untreated) eye of patients with bilateral diabetic macular edema. J of BMJ open ophth. 2017;21(11):1-5.
- Maalej A, Wathek C, Khallouli A. Optical coherence tomography for diabetic macular edema: early diagnosis, classification, and quantitative assessment. J clinic experiment ophthalmol. 2012; 29(2):1-6.
- 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.
- Joyce K, Castro, Marie JVL. Clinical outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. Phillip J ophthalmol. 2014;4(7):78-83.
- Dar AJ, Qamar UI, Muhammad KH. Changes in visual acuity and macular thickness after intravitreal bevacizumab in vascular retinopathies. Pak Armed Forces Med J. 2013;9(5):24-8.
- Wiley HE, Frederick L. Non proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Stephen J Ryan Retina. 15th ed. USA: Elsevier; 2013. hlm 940-68.
- Stewart MW. Extended release anti-VEGF system: a strategy whose time has come or already gone. J of expert review of ophthalmology. 2016; 27 (5): 67-9.
- 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.