

ANGIOGRAFI FLUORESIN PADA FUNDUS (FFA)

dan

**PENANGANAN RETINOPATI DIABETIKA
NON PROLIFERATIF (NPDR)**

Oleh :

Dr.Iwan Sovani SpM

Jakarta Eye Center , 16 April 1998

Program Fellowship Pendidikan Vitreo Retina

DAFTAR ISI

I. Pendahuluan.

II. Angiografi Fluoresin pada Fundus.

a. Prinsip Dasar FFA.

b. Tehnik pengambilan FFA.

c. Efek samping dan komplikasi Fluoresin.

d. Gambaran FFA Normal.

e. Gambaran FFA Abnormal.

III. Diagnosa dan Klasifikasi Retinopati Diabetika.

IV. Gambaran Klinis Retinopati Diabetika dan FFA.

V. Peranan FFA pada penanganan Retinopati Diabetika.

VI. Penutup.

VII. Daftar Pustaka.

I. PENDAHULUAN

Retinopati Diabetika merupakan penyebab kebutaan utama di negara maju dan negara berkembang. Di Amerika Serikat dan Inggris, keadaan ini menyebabkan kebutaan sebesar 10% dari seluruh kasus kebutaan baru setiap tahunnya.¹

Prevalensi Retinopati Diabetika lebih tinggi pada IDDM (Insulin Dependent Diabetes Melitus) sebesar 40% daripada NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Melitus) sebesar 20%, dan Retinopati Diabetika ini paling banyak menyebabkan kebutaan pada usia 20 - 65 tahun. IDDM banyak terjadi pada usia 10-20 tahun, sedangkan NIDDM pada 50-70 tahun.^{1,2,3}

Insidensi Retinopati Diabetika pada Diabetes Melitus dengan lama penyakit 5-- 10 tahun adalah 27%, sedangkan pada Diabetes Melitus lebih dari 10 tahun adalah 71% dan Diabetes Melitus lebih dari 30 tahun adalah 90-95%, jarang sekali Retinopati terjadi pada DM dibawah 5 tahun.^{1,2}

Di Indonesia, prevalensi Retinopati Diabetika pada DM berkisar 10 - 32 %.³

Angiografi Fluoresin pada Fundus (FFA) adalah suatu tehnik pemeriksaan yang sangat berharga untuk membantu diagnosa dan penanganan pengobatan penyakit vaskular retina dan makula.^{4,5}

Dalam referat ini akan dibicarakan mengenai Angiografi Fluoresin pada Fundus (FFA) dan penanganan Retinopati Diabetika Non Proliferatif (NPDR).

II. ANGIOGRAFI FLUORESIN PADA FUNDUS (FFA)

a. Prinsip Dasar FFA.

Angiografi pada Retina dimungkinkan karena karakteristik yang unik dari cairan Fluoresin. Fluoresin adalah suatu zat kimia yang tidak toksik dan dapat dipergunakan secara aman pada manusia. Zat kimia ini mengabsorpsi sinar biru dan memancarkan kembali sinar kuning kehijauan, kemudian dengan modifikasi sederhana kamera fundus retina, dapat dilakukan pemeriksaan angiografi.

Cairan Fluoresin dapat secara efektif mengalami fluoresensi pada PH darah normal (7.37 - 7.45). dan akan mengabsorpsi sinar warna biru dengan panjang gelombang 465 - 490 nm dan akan memancarkan efek fluoresensi sinar kuning kehijauan dengan panjang gelombang 500 - 600 nm.

Setelah cairan Fluoresin disuntikan kedalam tubuh melalui suntikan intravena, 80% Fluoresin akan terikat dengan protein darah dan tidak akan menimbulkan efek fluoresensi, akan tetapi 20% cairan Fluoresin yang bebas dalam darah yang tidak terikat akan menghasilkan efek fluoresensi dengan memancarkan sinar kuning kehijauan. Filter kuning hijau pada kamera fundus hanya akan meneruskan sinar fluoresensi kuning kehijauan pada film kamera.^{4,5,6}

b. Teknik pengambilan FFA.

Teknik pengambilan FFA dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

Dilakukan penjelasan pada penderita tentang FFA (“inform consent”), Lebarakan pupil penderita. Setelah cairan Fluoresin, peralatan suntikan dan kamera fundus disiapkan, dilakukan foto identifikasi penderita. Siapkan posisi penderita didepan kamera, luruskan dan atur fokus kamera, lakukan foto fundus berwarna/polaroid. Pindahkan tombol kekamera hitam putih untuk fotografi fluoresin, ambil foto “red free”.

Setelah persiapan suntikan intravena pada lengan penderita, masukkan cairan fluoresin dan secara bersamaan nyalakan pencatat waktu. Cairan Fluoresin dimasukkan dalam waktu 5 -6 detik, lakukan foto fundus dengan filter fluoresin pada saat mulai suntikan dan akhir suntikan. Setelah itu lakukan beberapa kali foto fundus dengan filter fluoresin setelah 8 detik pada orang muda atau setelah 12 detik pada orangtua. Ikuti rencana pengambilan foto sesuai kasus penderita, biasanya proses pembuatan foto adalah 5 sampai 10 menit setelah cairan Fluoresin dimasukkan. Setelah semua proses selesai, penderita diobservasi selama 20 menit sebelum pulang.^{4,5,6.}

c. Efek samping dan komplikasi suntikan Fluoresin.

Pada penyuntikan cairan Fluoresin, dapat terjadi bermacam-macam efek samping dan komplikasi. Persiapan penderita dan peralatan diperlukan untuk mengatasi hal-hal yang tidak diinginkan ini.

Insidensi efek samping adalah sama pada semua konsentrasi cairan Fluoresin yang dipakai. Cairan Fluoresin yang biasa dipergunakan adalah 5ml Fluoresin 10% atau 3ml Fluoresin 25%.

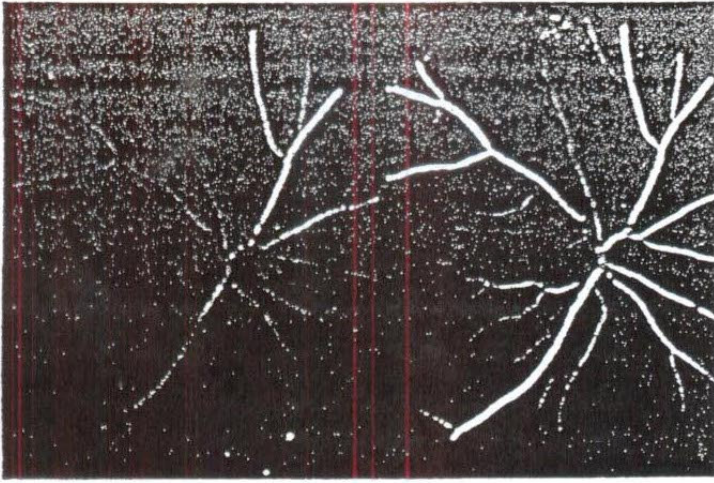
Hal-hal yang dapat terjadi adalah; mual, muntah, reaksi vasovagal (Shock, Myocardial infark) , reaksi alergi, reaksi anafilaksis, kelumpuhan saraf, kejang, tromboflebitis, pireksia dan kematian.^{5,7,8}

d. Gambaran FFA normal.

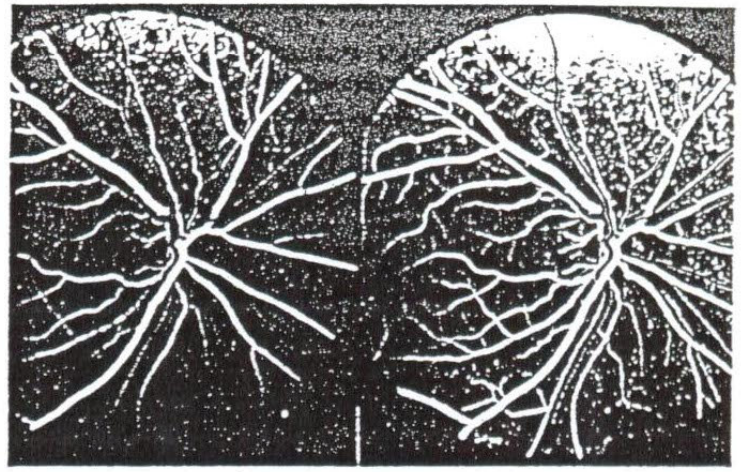
Fluoresin akan memasuki mata melalui Arteri Ophthalmikus, masuk kedalam sirkulasi khoroid melalui Arteri Siliaris Posterior Brevis dan masuk kedalam sirkulasi retina melalui Arteri Retina Sentralis.

Angiogram Fluoresin pada Fundus terdiri dari 5 fase;

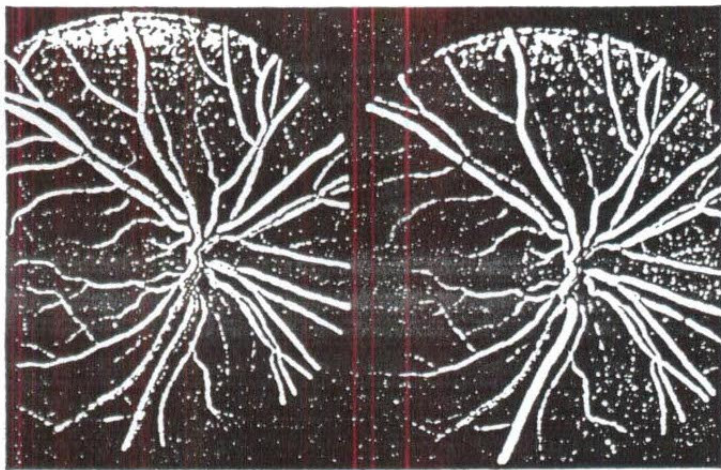
- fase prearterial, Fluoresin mengisi sirkulasi khoroid, belum mencapai sirkulasi retina, Terdapat gambaran “Choroidal flush” pada angiogram.⁹
- fase arterial, Fluoresin mulai mengisi sirkulasi arteri, terlihat 1 detik setelah fase prearterial.
- fase arteri vena, Fluoresin telah mengisi lengkap seluruh sirkulasi arteri dan mulai tampak pada sirkulasi vena.
- fase vena, Fluoresin mengisi lengkap sirkulasi vena.
- fase resirkulasi, Fluoresin kembali kesirkulasi retina setelah melalui sirkulasi ginjal sehingga gambarannya lebih buram.^{2,4,5,6.}



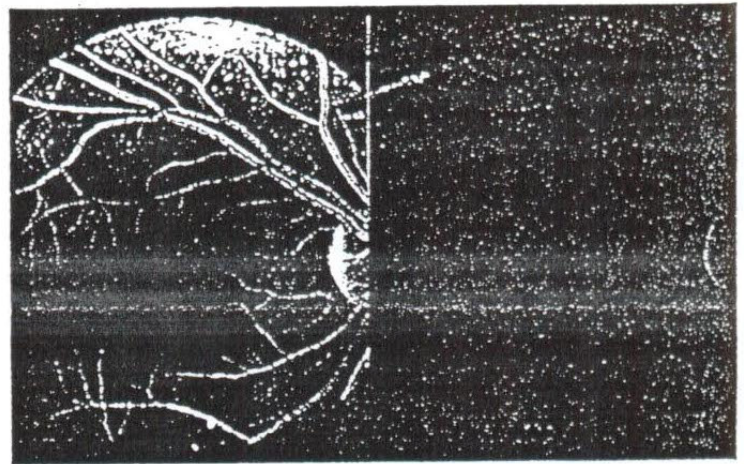
gbr 1: fase arterial (kiri), fase arteri-vena(kanan)



gbr 2: fase awal vena(kiri,kanan)



gbr 3: fase vena tengah dan akhir
Sumber : Kanski: Clinical Ophthalmology, Third edition, 1994



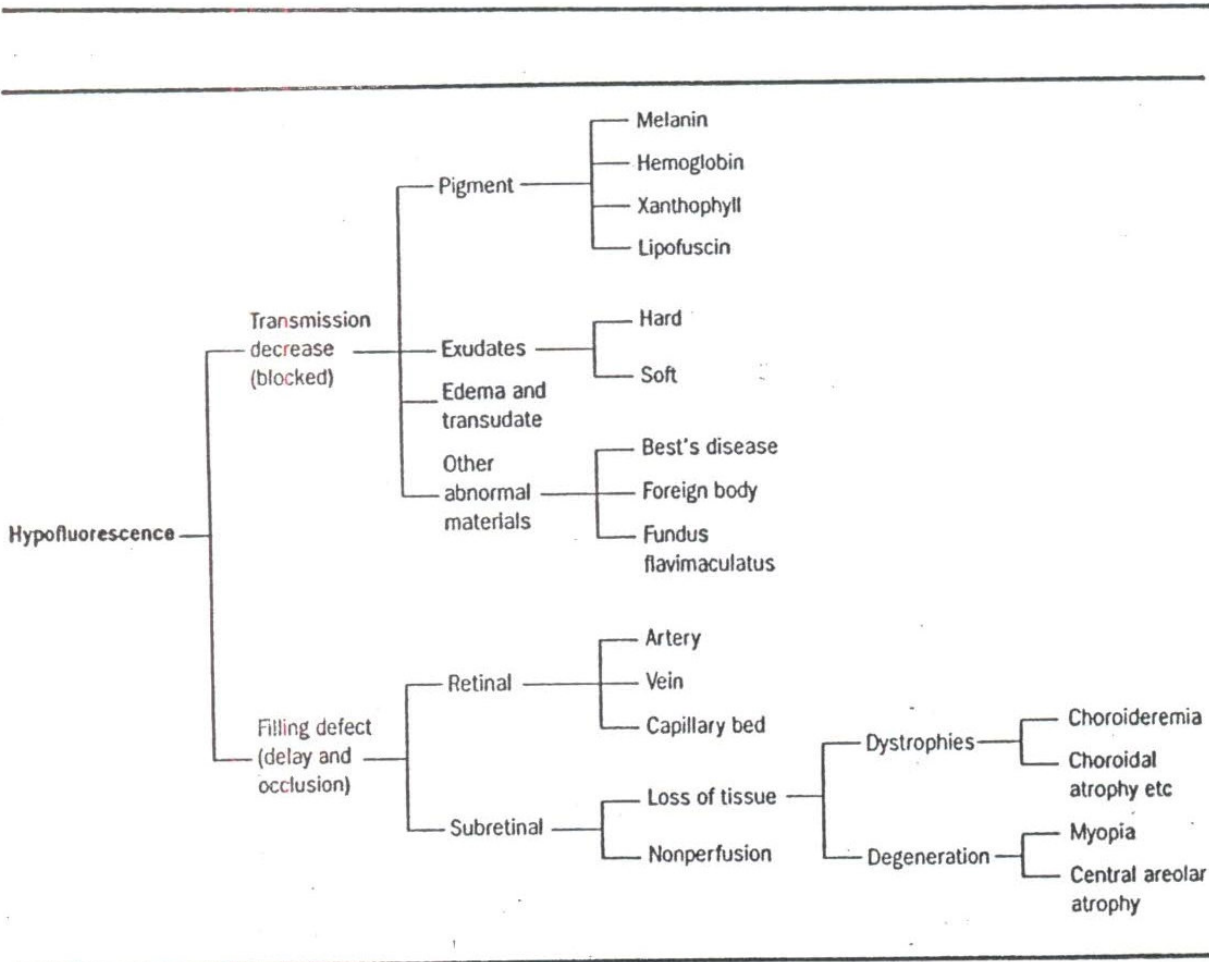
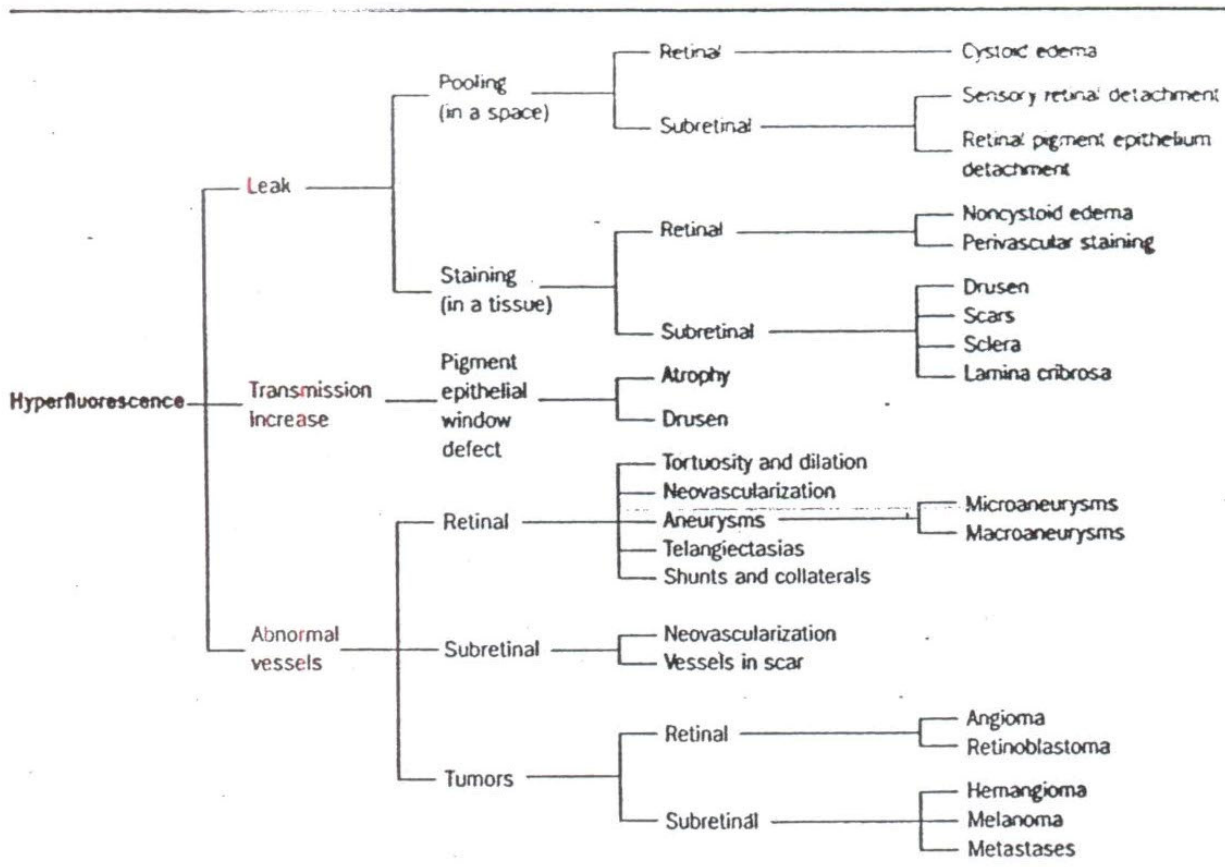
gbr 4 : fase akhir/resirkulasi

e. Gambaran FFA abnormal.

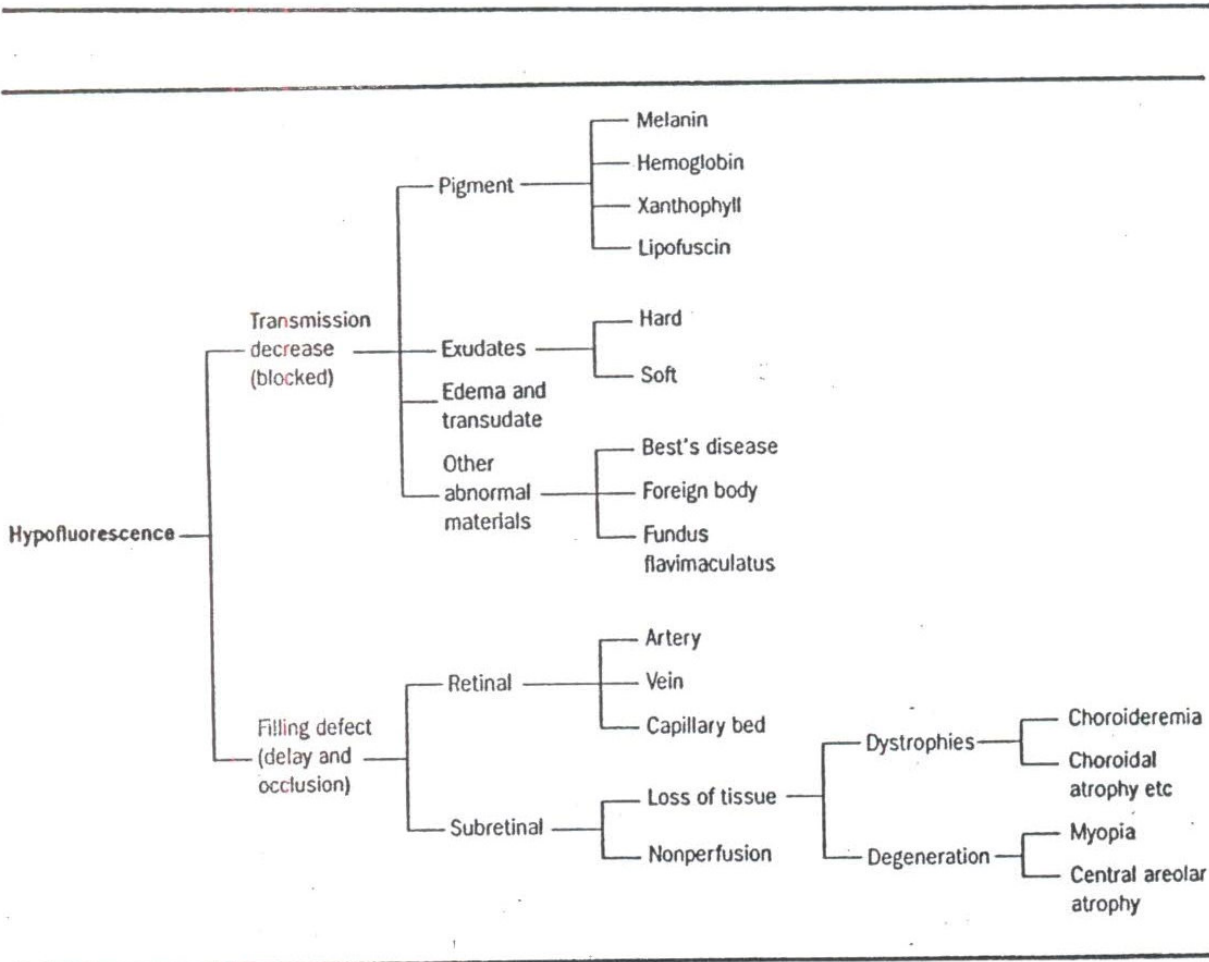
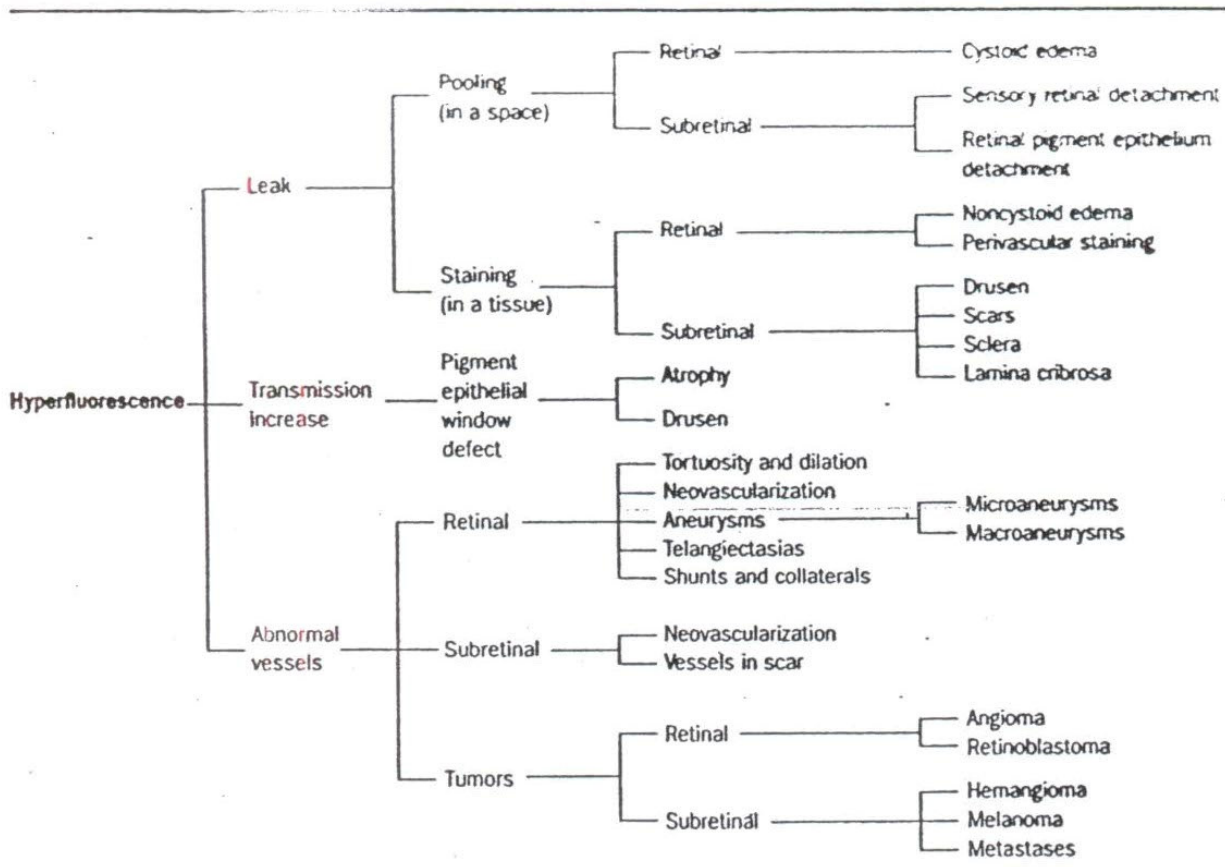
Untuk dapat menganalisa hasil angiogram Fluoresin dengan baik, kita harus mengenal kapan didapatkan gambaran fluoresensi terlalu banyak (“hiperfluoresensi”) atau terlalu sedikit (“hipofluoresensi”) dibandingkan dengan gambaran normal.

Gambaran Hiperfluoresensi;

- “Window defect”, terlihat gambaran hiperfluoresensi pada daerah tertentu, yang kemudian memudar, sedangkan bentuk dan ukuran tetap. Disebabkan karena atrofi atau hilangnya sel epitel pigmen retina (RPE) pada daerah tersebut, sehingga gambaran latar belakang fluoresensi khoroid normal menjadi jelas terlihat.
- “Pooling”, terlihat gambaran hiperfluoresensi yang perlahan-lahan semakin jelas dengan batas yang cukup tegas. Disebabkan karena akumulasi fluoresin dalam suatu rongga seperti pada subretinal atau “RPE detachment”
- “Leakage”, terlihat gambaran hiperfluoresensi yang semakin membesar diluar gambaran FFA normal. Disebabkan karena adanya kebocoran fluoresin melalui membran yang secara normal tidak dapat dilalui oleh fluoresin. Biasanya dapat terjadi karena kerusakan



Gambar 5 : Ringkasan gambaran FFA abnormal.
 Sumber : Berkow JW:Fluorescein and Indocyanin Green Angiography,second edition,AAO, 1997



Gambar 5 : Ringkasan gambaran FFA abnormal.
 Sumber : Berkow JW:Fluorescein and Indocyanin Green Angiography,second edition,AAO, 1997

pada "inner blood-retina barrier", dari neovaskularisasi di lapisan khoroid, neovaskularisasi di retina atau dari Nervus Optikus pada papil edema.

- "Staining" , terlihat gambaran hiperfluoresensi yang cukup lama dengan bentuk dan ukuran yang tetap. Disebabkan karena adanya akumulasi fluoresin karena suatu kebocoran kedalam suatu jaringan.^{2,4,6.}

Gambaran Hipofluoresensi;

- "Blocked Fluorescence" , hilangnya gambaran fluoresensi pada suatu daerah yang secara normal memperlihatkan adanya fluoresensi. Dapat disebabkan karena adanya peningkatan kepadatan pigmen, adanya materi yang tak tembus pandang seperti eksudat keras atau darah.

- "Filling defect" , hipofluoresensi yang disebabkan karena adanya sumbatan pada sirkulasi retina maupun khoroid.

- "Non Perfusion" , hipofluoresensi yang disebabkan karena hilangnya jaringan kapiler pada suatu daerah.^{2,4,6.}

III. DIAGNOSA DAN KLASIFIKASI RETINOPATI DIABETIKA.

Retinopati Diabetika dapat dibagi menjadi "Background", "Preproliferative" dan "Proliferative". (BDR , PPDR , PDR).^{1.}

- "Background Diabetic Retinopathy", Mikroaneurisma adalah perubahan pertama yang dapat dilihat pada retinopati diabetika. Hal ini terjadi akibat dilatasi pada suatu daerah pada dinding kapiler yang disebabkan karena hilangnya sel perisit sehingga dinding kapiler menjadi tipis. Pada awal penyakit Mikroaneurisma ini timbul pada kapiler vena, pada perjalanan penyakitnya akan terlihat pada kapiler arteri. Mikroaneurisma yang melemah akan mudah pecah dan menyebabkan perdarahan intra retina, perdarahan pada lapisan retina superfisial dan lapisan serabut saraf memberikan gambaran "flame / splinter shape", sedangkan perdarahan pada lapisan yang lebih dalam akan memberikan gambaran "dot / blot".

Makular edema adalah gejala yang penting pada BDR, karena dapat menyebabkan kebutaan . Eksudat keras dapat terjadi akibat akumulasi lipid disekitar kebocoran Mikroaneurisma disekeliling daerah kapiler nonperfusi.

- "Preproliferative Diabetic Retinopathy" , Pada stadium ini mulai terlihat gejala-gejala akibat hipoksia retina , termasuk perdarahan retina semakin banyak, Eksudat lunak ("Cotton Wool Spot"), "Venous Beading" , "Venous Loops" , IRMA ("Intraretinal microvascular abnormalities") dan daerah kapiler nonperfusi yang luas pada FFA.

- "Proliferative Diabetic Retinopathy" , Pada stadium ini terlihat adanya neovaskularisasi pada diskus dan retina (NVD/NVE) , perdarahan preretina atau vitreous serta adanya proliferasi jaringan fibrosa.^{1,8,10,11.}

Tingkatan Retinopati Diabetika.¹²

NPDR (Non Proliferative Diabetic Retinopathy)

“Mild NPDR” (NPDR ringan):

- minimal ditemukan 1 mikroaneurisma.

“Moderate NPDR” (NPDR sedang) :

- Mikroaneurisma/ perdarahan retina sedang.
- Terlihat adanya Eksudat lunak, “Venous Beading” dan IRMA.

“Severe NPDR” (NPDR berat):

- Mikroaneurisma /perdarahan retina pada 4 kwadran.
- Venous Beading pada 2 kwadran atau lebih.
- IRMA pada 1 kwadran atau lebih.

“Very Severe NPDR” (NPDR sangat berat):

- Gejala lebih berat daripada “Severe NPDR”, belum ada neovaskularisasi.

PDR (Proliferatif Diabetic Retinopathy).

“Early PDR” (PDR Dini):

- Sudah mulai terlihat adanya neovaskularisasi.

“High-risk PDR” (PDR resiko tinggi):

- NVD >1/3 - 1/2 daerah diskus, atau
- NVD dan Perdarahan preretina/vitreous., atau
- NVE >1/2 daerah diskus dan Perdarahan preretina/vitreous.

CSME (Clinically Significant Macular Edema).

- Penebalan retina pada lokasi < 500 u dari pusat makula , atau
- Eksudat keras pada lokasi < 500u pusat makula, bila berhubungan dengan penebalan retina diluar daerah 500u, atau
- Penebalan retina > 1DD(Diameter Diskus), lokasi < 1DD dari pusat makula.

IV. GAMBARAN KLINIS RETINOPATI DIABETIKA DAN FFA

- Mikroaneurisma; Pada gambaran FFA biasanya mikroaneurisma akan terlihat lebih banyak daripada yang terlihat pada ophthalmoskopi. Pada FFA jaringan kapiler retina biasanya akan terlihat lebih dulu daripada mikroaneurisma, hal ini disebabkan karena sirkulasi darah pada mikroaneurisma lebih lambat daripada kapiler, perlu waktu lebih lama Fluoresin mengisi mikroaneurisma. Bila mikroaneurisma terisi sel darah yang memadat, maka sirkulasi Fluoresin juga akan menurun.^{1,2,11}

Jalli,et al menemukan 33% mikroaneurisma terlihat hanya pada fase awal, 31% hanya terlihat pada fase akhir vena dan 36% pada kedua fase. Jumlah mikroaneurisma adalah jumlah antara pembentukan baru dan menghilangnya mikroaneurisma.¹³

Fluoresin juga membantu mengetahui apakah dinding mikroaneurisma masih cukup baik atau tidak, karena fluoresin akan menembus dinding mikroaneurisma yang sudah tidak baik/bocor. Akan tetapi FFA tidak dapat membedakan perdarahan dengan mikroaneurisma yang terisi bekuan darah, keduanya akan memberikan gambaran bercak hipofluoresensi .

- Edema retina; Gambaran hiperfluoresensi lama dengan batas kabur menunjukkan bahwa telah terjadi kebocoran cairan ke dalam retina/edema retina dari pembuluh darah retina yang abnormal atau mikroaneurisma yang bocor.

- Eksudat keras; Pada FFA akan terlihat daerah kapiler nonperfusi ditengah-tengah eksudat yang dikelilingi oleh mikroaneurisma. Pada fase lanjut akan terlihat kebocoran ke dalam retina pada daerah hipoperfusi dan eksudat.

- Pada PPDR dengan eksudat lunak, FFA akan terlihat daerah nonperfusi pada eksudat lunak/"Cotton Wool Spot", beberapa bulan kemudian neovaskularisasi akan timbul pada daerah hipoksia tersebut.

- "Venous Loops" biasanya selalu berhubungan dengan daerah kapiler nonperfusi yang luas.

- IRMA; Kadang-kadang sulit dibedakan dengan NVE, akan tetapi pada IRMA tidak terjadi kebocoran Fluoresin, biasanya pada NVE terjadi kebocoran hebat. Disekitar IRMA adalah daerah luas kapiler hipoperfusi.^{1,2,11.}

V. PERANAN FFA PADA PENANGANAN RETINOPATI DIABETIKA.

Didapatkannya gambaran CSME pada FFA daerah makula adalah hal yang sangat penting dideteksi untuk menentukan lesi yang dapat diterapi.

Faktor resiko yang terlihat pada FFA untuk menjadi progresif dari NPDR menjadi PDR pada ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) adalah :

- Kebocoran Fluoresin.

- Hilangnya jaringan kapiler.

- Dilatasi kapiler.

- (Foto Fundus berwarna): IRMA, "Venous Beading", Perdarahan/mikroaneurisma.

Eksudat keras dan lunak tidak mempunyai korelasi dengan progresifitas Retinopati Diabetika. Walaupun terdapat prediksi yang sangat kuat untuk menentukan progresifitas dari NPDR ke PDR dengan FFA, pemeriksaan rutin FFA tidak disarankan.^{1,8,12.}

Pemeriksaan periodik perlu dilakukan, dengan interval waktu pemeriksaan dapat ditentukan sesuai tingkatan 7 daerah pada foto fundus berwarna.^{7,12.}

Penelitian klinis secara nasional telah dilakukan di Amerika Serikat, menghasilkan informasi yang berharga untuk menentukan strategi yang tepat dalam penanganan Retinopati Diabetika:

DRS (Diabetic Retinopathy Study).

Menunjukkan penurunan 50% kehilangan penglihatan berat pada mata dengan NPDR berat atau PDR yang telah dilakukan PRP (Pan Retina Photokoagulasi laser).

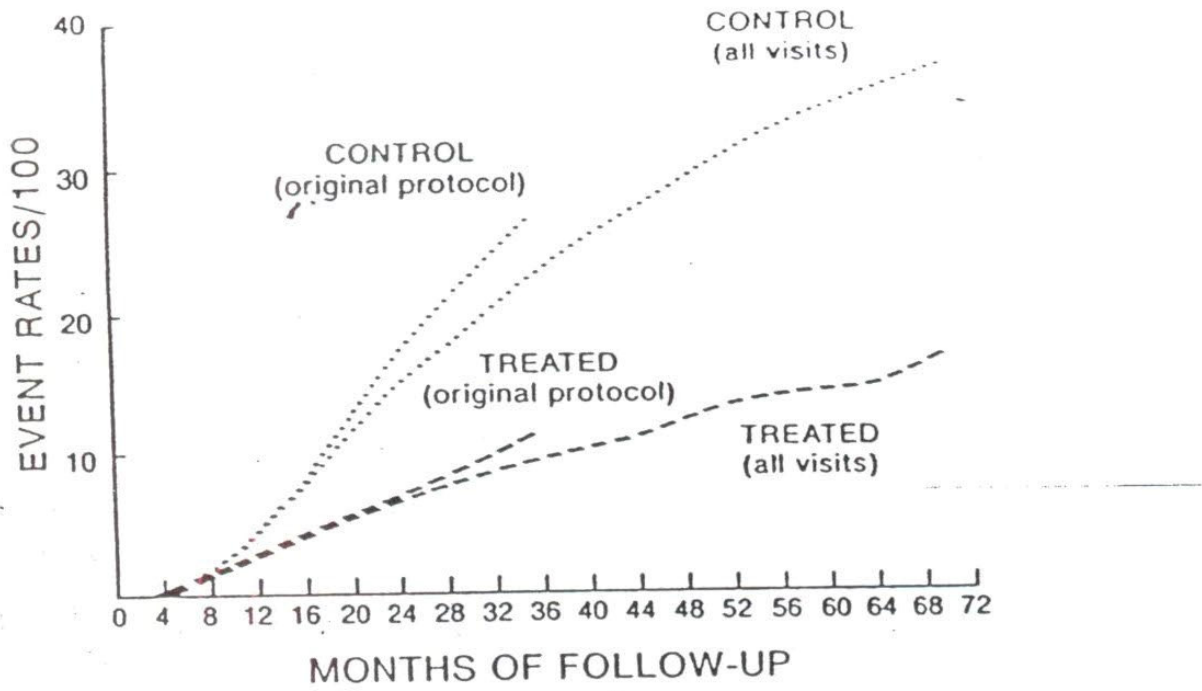
ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

Menunjukkan efektifitas penanganan dini Retinopati Diabetika:

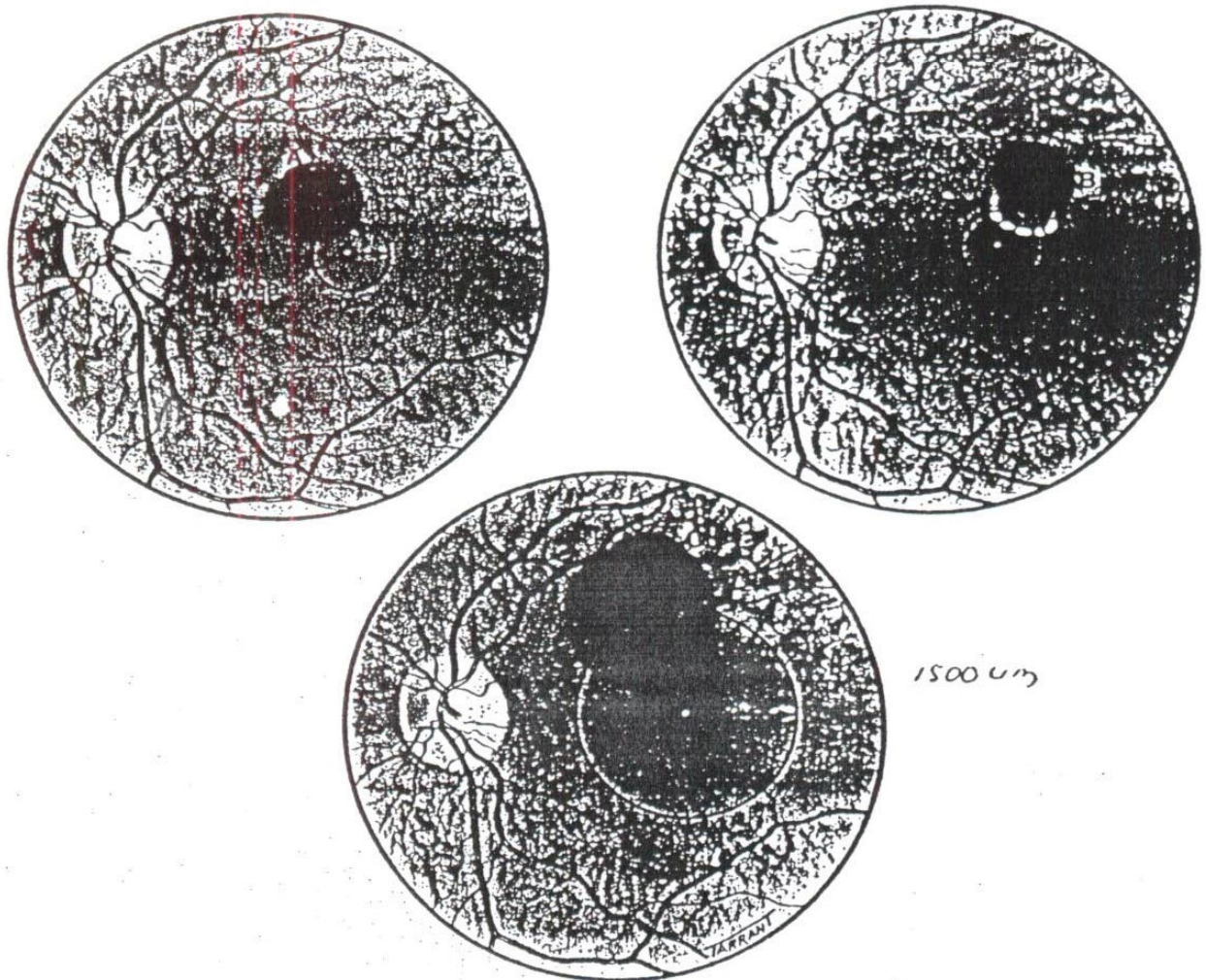
- Efektifitas terapi laser fotokoagulasi pada edema makula, memperlihatkan adanya penurunan 50% kehilangan penglihatan sedang pada CSME.

- Tindakan laser fotokoagulasi (PRP) tidak direkomendasikan pada NPDR ringan /sedang. PRP dilakukan pada NPDR berat atau yang mendekati PDR resiko tinggi.

- Pemberian aspirin tablet 650 mg perhari tidak mengubah progresifitas penyakit.



Gbr.6: Angka kumulatif kehilangan penglihatan berat selama periode pemeriksaan ETDRS
 Sumber: Basic and Clinical science course: Retina and Vitreous, AAO, 1997-1998.



Gbr.7 : CSME (Clinically significant macular edema)
 Sumber : Kanski : Clinical Ophthalmology, third edition, 1994

DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study).

Pada penelitian ini dilakukan evaluasi keuntungan melakukan vitrektomi pada perdarahan vitreous dini (1 - 6 bulan) dan lama (1 tahun).^{8,12}

	EARLY VITRECTOMY	LATE VITRECTOMY
Type I	35.6%	11.7%
Mixed	18.6%	17.4%
Type II	15.9%	18.1%

Gbr.8 : Hasil ketajaman penglihatan akhir >10/20 mata dengan perdarahan vitreous hebat.
Sumber : Basic and clinical science course: Retina and vitreous, AAO, 1997-1998.

Level of Retinopathy	Natural Course		Evaluation		Treatment Strategies		
	Rate of Progression to: PDR 1 Yr	HRC* 5 Yr	Color Fundus Photograph	FA†	PRP‡	Focal	Follow-up (mos)
Mild NPDR	5%	15%					
No macular edema			No	No	No	No	12
Macular edema			Yes	Occasionally	No	No	4-6
CSME			Yes	Yes	No	Yes	2-4
Moderate NPDR	12-27%	33%					
No macular edema			Yes	No	No	No	6-8
Macular edema (not CSME)			Yes	Occasionally	No	No	4-6
CSME			Yes	Yes	No	Yes	2-4
Severe NPDR	52%	60%					
No macular edema			Yes	No	Rarely	No	3-4
Macular edema (not CSME)			Yes	Occasionally	Occasionally after focal	Occasionally	2-3
CSME			Yes	Yes	Occasionally after focal	Yes	2-3
Very severe NPDR	75%	75%					
No macular edema			Yes	No	Occasionally	No	2-3
Macular edema (not CSME)			Yes	Occasionally	Occasionally after focal	Occasionally	2-3
CSME			Yes	Yes	Occasionally after focal	Yes	2-3
Non-high-risk PDR		75%					
No macular edema			Yes	No	Occasionally	No	2-3
Macular edema (not CSME)			Yes	Occasionally	Occasionally after focal	Occasionally	2-3
CSME			Yes	Yes	Occasionally after focal	Yes	2-3
High-risk PDR							
No macular edema			Yes	No	Yes	No	2-3
Macular edema			Yes	Yes	Yes	Usually	1-2
CSME			Yes	Yes	Yes	Yes	1-2

*HRC, high-risk characteristic proliferative retinopathy.
†FA, fluorescein angiography.
‡PRP, proliferative retinopathy photocoagulation.

Gbr.9 : Rekomendasi Pedoman umum penanganan Retinopati Diabetika.
Sumber : Aiello LM: dalam Jakobiec: Principles of ophthalmology, Saunders, 1994, vol2.

Laser fotokoagulasi pada Retinopati Diabetika.

Beberapa anjuran untuk melakukan tindakan laser fotokoagulasi¹²⁾

- Retinopati Diabetika yang mendekati PDR resiko tinggi disertai CSME, lebih baik dilakukan fokal fotokoagulasi pada CSME 6 - 8 minggu sebelum dilakukan PRP.
- Retinopati Diabetika NPDR ringan / sedang disertai CSME, mempunyai respon lebih baik dengan fokal fotokoagulasi dulu, untuk kemudian dilakukan PRP , kecuali proses menjadi NPDR sangat berat atau PDR resiko tinggi.
- Pada PDR resiko tinggi, penundaan PRP tidak dianjurkan.

VI. PENUTUP.

Telah dibicarakan mengenai Angiografi Fluoresin pada Fundus, baik prinsip, teknik dan interpretasi serta hubungannya dengan penanganan Retinopati Diabetika.

000000000

VII. DAFTAR PUSTAKA.

1. Benson WE, Tasman W, Duane TD : Diabetes Mellitus and the eye, dalam Duane's Ophthalmology on CD-ROM, Lippincot-Raven Publishers, 1997.
2. Kanski : Clinical ophthalmology, third edition. Butterworth-Heinemann, 1994 : chapter 11, 344-357
3. Damayanti D: Prevalensi dan faktor-faktor resiko Retinopati Diabetika pada penderita Diabetes Melitus di RSHS Bandung, tesis, 1993.
4. Berkow JW, et al : Fluorescein and Indocyanin Green Angiography, Technique and Interpretation, second edition, American Academy of Ophthalmology, 1997.
5. Schatz H, : Fluorescein angiography : basic principles and interpretation. Dalam Ryan SJ: Retina, Medical Retina. St Louis, CV Mosby, 1989: vol 2, chapter 57..
6. Friberg TR: Examination of the retina : Principles of Fluorescein angiography. Dalam Albert, Jakobiec : Principles and practice of ophthalmology. Saunders, 1994 : vol 2, chapter 51.
7. Bloom SM, Brucker : Laser surgery of the posterior segment, second edition. Philadelphia, Lippincot-Raven, 1997 : 39 - 100.
8. Basic and clinical science course, section 12: Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, 1997 - 1998 : 70 - 84.
9. Biesen VD, Hermens, Slaaf : Dye extravasation and the nature of Background fluorescence in sodium Fluorescein Angiography. Retina, vol 17:6, 1997.
10. Miller JW, D'Amico DJ : Proliferative Diabetic Retinopathy. Dalam Albert, Jakobiec : Principles and practice of ophthalmology, Saunders, 1994: vol 2, chapter 56.
11. Bresnick GH : Background Diabetic Retinopathy. Dalam Ryan SJ : Retina, Medical Retina. St Louis, CV Mosby, 1989 : vol 2, chapter. 71.
12. Aiello LM : Diagnosis, Management and treatment of Non Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular edema. Dalam Albert, Jakobiec : Principles and practice of ophthalmology, Saunders, 1994 : vol.2, chapter 55.
13. Jalli, Hellstedt, Immonen : Early versus late staining of microaneurysma in fluorescein angiography. Retina, vol 17 : 3, 1997