



Keberhasilan Pengobatan Dry Age-Related Macular Degeneration dengan AREDS 2

Success in Treating Dry Age-Related Macular Degeneration with AREDS 2

Ni Putu Dian Apriandary^{1*}, Miranda Howen²

¹Dokter Umum, RSUD Gema Santi Nusa Penida, Klungkung, Bali, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Age-related macular degeneration (AMD) adalah penyebab utama kehilangan penglihatan ireversibel. Hasil penelitian terkait suplemen AREDS2 dalam 5 tahun mengonfirmasi formula AREDS2 (vitamin C, vitamin E, lutein, zeaxanthin, zinc, dan copper) secara signifikan mengurangi risiko progresi dari *intermediate* AMD menuju *advanced* AMD. Analisis baru menunjukkan suplemen AREDS2 dapat memperlambat ekspansi atrofi geografis (GA) menuju fovea pada *advanced dry* AMD, serta berpotensi mempertahankan penglihatan sentral. Suplemen ini direkomendasikan untuk pasien *intermediate* AMD dan *advanced* AMD, bukan pada AMD tahap awal. Formula AREDS2 tidak mencegah timbulnya AMD atau mengembalikan penglihatan yang telah hilang. Peran utamanya adalah mengurangi risiko progresi penyakit pada pasien yang dipilih secara tepat. Lutein dan zeaxanthin lebih disarankan daripada β -carotene karena β -carotene dapat meningkatkan risiko kanker paru, terutama pada perokok aktif dan mantan perokok. Penggunaan jangka panjang perlu mempertimbangkan stadium AMD, riwayat merokok, penyakit penyerta, dan potensi interaksi dengan obat lain. Pemantauan oftalmologis secara berkala tetap diperlukan untuk menilai perkembangan penyakit dan mendeteksi perubahan menjadi AMD neovaskular.

Kata Kunci: Age-related macular degeneration, Age-Related Eye Disease Study 2, AMD, AREDS2, dry AMD, wet AMD.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of irreversible vision loss. Recent 5-year follow-up findings confirm that AREDS2 formula (vitamins C and E, lutein, zeaxanthin, zinc, copper) significantly reduces the risk of progression from intermediate to advanced AMD. New analyses suggest AREDS2 supplements may slow geographic atrophy (GA) expansion towards the fovea in late-stage dry AMD, potentially preserving central vision. The supplement is recommended for patients with intermediate or advanced AMD, not in early stages. The AREDS2 formula does not prevent the onset of AMD or restore vision that has already been lost. Its main role is to reduce the risk of disease progression in appropriately selected patients. Lutein and zeaxanthin are preferred to β -carotene because β -carotene increases the risk of lung cancer, particularly among current and former smokers. Long-term use should be based on the AMD stage, smoking history, comorbidities, and potential interactions with other medications. Regular ophthalmological monitoring remains necessary to assess disease progression and detect conversion to neovascular AMD.

Keywords: Age-related macular degeneration, Age-Related Eye Disease Study 2, AMD, AREDS2, dry AMD, wet AMD.



© 2026 Ni Putu Dian Apriandary.

Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

<https://doi.org/10.55175/cdk.v53i09.2127>

e-ISSN: 2503-2720

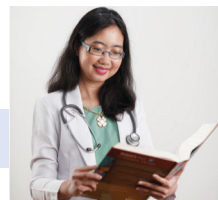
PENDAHULUAN

Kemampuan penglihatan mulai memburuk bertahap sesuai dengan makin bertambahnya usia, dan kemampuan penglihatan

dipengaruhi oleh banyak faktor kesehatan.¹ Age-related macular degeneration (AMD) menjadi masalah penglihatan yang paling sering dialami pada usia tua. Degenerasi

makula merupakan gangguan kronis yang berefek pada hilangnya penglihatan sentral pada mata.²

*Correspondence Author aprilidian90@gmail.com



Jumlah penderita AMD global diperkirakan dapat mencapai 288 juta jiwa pada tahun 2040. Diperkirakan sekitar 1,75 juta orang berusia 40 tahun keatas di Amerika Serikat mengalami AMD.³ Sebanyak 1 dari 100 orang berusia 65–75 tahun mengalami AMD dan sebanyak 10 hingga 20 dari 100 orang berusia lebih dari 85 tahun mengalami AMD.² Jumlah penderita AMD di Indonesia diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan bertambahnya angka harapan hidup.⁴ AMD dapat mengarah pada kebutaan permanen.⁵ Kondisi ini menjadi salah satu tantangan global yang harus dihadapi dengan tepat, tatalaksananya perlu mempertimbangkan faktor usia dan kemampuan individu terkait faktor ekonomi serta kepatuhan individu dalam menjalani proses penyembuhannya. Formula AREDS2 mengandung antioksidan vitamin C (500 mg), vitamin E (400 IU), dan β -carotene (15 mg), dikombinasi dengan zinc (80 mg) dan copper (2 mg cupric oxide).⁶ Sebuah studi pengobatan dengan AREDS2 menunjukkan bahwa terapi kombinasi vitamin dan mineral ini dapat mengurangi risiko perkembangan penyakit AMD sebesar 25% selama 5 tahun serta menurunkan risiko hilangnya penglihatan sebesar 19% selama 5 tahun.⁷

TINJAUAN UTAMA

AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)

Definisi

Age-related macular degeneration (AMD) merupakan kelainan degenerasi makula yang ditandai oleh degenerasi *retinal pigment epithelium* (RPE), membran Bruch, dan kelainan pembuluh darah koriokapilaris yang menimbulkan gangguan penglihatan sentral pada usia 50 tahun.⁸ American Academy of Ophthalmology (AAO) menjelaskan bahwa AMD merupakan kelainan makula dengan satu atau lebih gambaran berikut:⁹

1. Drusen dengan diameter $\geq 63 \mu\text{m}$ (ukuran sedang).
2. Kelainan RPE dengan gambaran hipopigmentasi atau hiperpigmentasi.
3. Atrofi geografis (GA), *choroidal neovascularization* (CNV) eksudatif, *polypoidal choroidal vasculopathy* (PCV), *pseudodrusen reticular*, atau proliferasi angiomas pada retina.

Klasifikasi AMD adalah sebagai berikut:¹⁰

1. No AMD (AREDS kategori 1) dengan

karakteristik tidak ada atau sedikit drusen (diameter $< 63 \mu\text{m}$).

2. Early AMD (AREDS kategori 2) dengan karakteristik kombinasi drusen multipel berukuran kecil dan sedang (diameter $63\text{--}124 \mu\text{m}$) atau abnormalitas RPE ringan.
3. Intermediate AMD (AREDS kategori 3) dengan karakteristik beberapa gambaran dibawah ini:
 - Intermediate drusen yang ekstensif.
 - Ditemukan paling sedikit satu drusen ukuran besar (diameter $> 125 \mu\text{m}$) atau adanya atrofi geografik yang tidak melibatkan makula.
4. Advanced AMD (AREDS kategori 4) dengan karakteristik adanya atrofi geografik yang melibatkan makula dan atau ditemukannya gambaran *neovascular AMD* serta *subretinal hemorrhage* yang mengarah pada kondisi AMD eksudatif atau wet AMD.

Etiologi dan Faktor Risiko

AMD merupakan penyakit multifaktorial yang mencakup interaksi kompleks antara faktor okular, gaya hidup individu, hormonal, lingkungan, dan faktor genetik.¹¹ Merokok secara signifikan meningkatkan risiko AMD, beberapa studi menunjukkan bahwa jumlah paparan rokok berkaitan dengan peningkatan angka kejadian AMD.^{9,12} Berhenti merokok pada pasien AMD berkaitan dengan penurunan risiko progresivitas penyakit AMD. Berdasarkan hal tersebut, berhenti merokok sangat direkomendasikan untuk pasien dalam proses pengobatan AMD.⁷ Selain merokok, rendahnya kadar antioksidan dalam tubuh menjadi faktor risiko progresivitas AMD.⁷

Peningkatan risiko AMD juga ditemukan pada individu dengan asupan lemak jenuh dan kolesterol lebih tinggi, serta pada mereka yang memiliki indeks massa tubuh lebih tinggi.¹³ Penelitian telah menunjukkan bahwa penurunan risiko AMD dikaitkan dengan tingginya asupan makanan yang kaya akan asam lemak tak jenuh dan omega-3, seperti ikan. Asupan makanan ini dapat menurunkan mediator inflamasi melalui imunomodulasi, sehingga mengurangi perkembangan AMD menjadi *advanced AMD*.¹⁴

Faktor genetik menjadi salah satu faktor risiko AMD pada usia tua. *Complement factor H* (CFH) Y402H *polymorphism* berkaitan kuat

dengan kejadian AMD.¹⁵ Sebuah penelitian menunjukkan hubungan antara varian CFH (*homozygous*) dengan faktor risiko lain meningkatkan progresivitas menjadi *advanced AMD*.¹⁶

Selain faktor genetik, warna iris biru atau terang dilaporkan memiliki hubungan terhadap peningkatan insiden *advanced AMD* dibandingkan dengan warna iris yang cenderung gelap. Individu yang memiliki warna iris gelap mungkin memiliki melanin lebih banyak pada koroid dan retina. Melanin di area ini akan melindungi retina dari kerusakan oksidatif akibat radikal bebas yang dipicu oleh paparan cahaya.¹⁷

Patofisiologi

Berbagai faktor berperan dalam perubahan retina terkait dengan AMD, termasuk kerusakan akibat stres oksidatif, gangguan metabolisme lemak, kematian sel (apoptosis), perubahan struktur pada bagian luar sel fotoreseptor, gangguan fungsi saluran ion pada sel RPE, perubahan respons sistem imun, serta kelainan dalam struktur matriks ekstraseluler.¹⁸ Komposisi matriks ekstraseluler bervariasi di berbagai bagian retina, dan gangguan dalam proses pembentukan, pengurangan, atau pembuangan komponennya dapat memicu kerusakan atau perubahan patologis pada jaringan retina yang berkaitan dengan perkembangan AMD.¹⁸

Struktur yang secara langsung terlibat dalam AMD meliputi sel fotoreseptor di *outer retina*, *retinal pigment epithelium* (RPE), Bruch's *membrane*, dan koriokapilaris. Proses terjadinya AMD dapat dipicu dari berbagai perubahan struktur tersebut akibat penuaan terutama pada sel RPE. Di area makula, penuaan sel RPE mengganggu keseimbangan enzim dalam *extracellular matrix* (ECM).⁸ Selain itu, sel RPE yang sudah tua merangsang sistem imun untuk menghasilkan VEGF (*vascular endothelial growth factor*), yang memicu pembentukan pembuluh darah baru akibat kalsifikasi, kerusakan, dan proses fagositosis membran Bruch, yang semuanya berkontribusi pada timbulnya AMD dan progresivitasnya.¹⁹

Selain itu, stres oksidatif merupakan faktor utama dalam perkembangan penyakit AMD. Telah diketahui secara luas bahwa



retina membutuhkan pasokan oksigen sangat tinggi, sehingga retina merupakan lingkungan ideal untuk pembentukan *reactive oxygen species* (ROS).²⁰ Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap tingginya produksi ROS di retina antara lain tingginya konsumsi oksigen oleh kompleks *outer retina* dan RPE, paparan cahaya terus-menerus, banyaknya zat *photosensitizer* di retina dan RPE, serta kandungan tinggi asam lemak tak jenuh ganda di membran segmen luar fotoreseptor yang sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif.²¹ Jika produksi ROS melebihi kapasitas sistem antioksidan tubuh, stres oksidatif yang ditimbulkan dapat memicu perkembangan AMD menuju *advanced AMD*. Kondisi ini ditandai dengan kerusakan saraf, terutama kematian sel fotoreseptor, yang menyebabkan hilangnya penglihatan secara permanen. ROS kadar tinggi dapat merusak DNA mitokondria, memicu kematian sel dengan merusak membran luar mitokondria dan melepaskan protein tertentu ke dalam sitoplasma akibat cedera mitokondria.²² Penelitian menunjukkan adanya hubungan positif antara kerusakan mitokondria, penurunan jumlah mitokondria, dan massa mitokondria, dengan tingkat keparahan AMD.²³ Akibatnya, RPE tidak lagi mampu memenuhi kebutuhan energi fotoreseptor yang akhirnya dapat mengalami apoptosis.²⁴ Keseimbangan antara sel dan jaringan yang terganggu menimbulkan respons tubuh dengan memunculkan reaksi peradangan. *Toll-like receptors*, reseptor heterodimerik, dan komponen komplemen akan mendeteksi sinyal kerusakan atau infeksi dan memicu reaksi berantai kompleks dalam sel.⁵ Gabungan antara stres oksidatif dan

peradangan ini akan memperburuk kondisi retina.²⁵

Diagnosis

AMD secara klinis terbagi menjadi dua tipe utama, yaitu *dry AMD* (non-eksudatif) dan *wet AMD* (eksudatif). *Dry AMD* ditandai oleh adanya drusen dan atrofi epitel pigmen retina, memerlukan pemeriksaan visualisasi struktur retina secara detail untuk menilai tingkat keparahan serta perkembangan kondisi *dry AMD* tersebut.²⁶ *Wet AMD* merupakan penyakit makula degeneratif retina yang cukup sering dijumpai dan bersifat progresif, ditandai dengan terbentuknya neovaskularisasi koroid. Kondisi ini terutama menyerang populasi lanjut usia dan menyebabkan penurunan penglihatan secara bertahap.²⁷

Pada *dry AMD* tahap *early* hingga *intermediate*, gangguan penglihatan biasanya berkembang perlahan. Pemeriksaan fundus dapat menemukan drusen berwarna kuning di bawah retina serta perubahan pigmen pada RPE, baik berupa peningkatan pigmen (hiperpigmentasi) maupun penurunan pigmen (hipopigmentasi). Drusen bisa berukuran kecil dan memiliki batas jelas (keras), atau lunak dengan batas yang kabur. Pada beberapa kasus, drusen dapat bergabung menjadi ukuran lebih besar dan memicu pelepasan RPE yang disebut *drusenoid RPE detachments* (PED). Pada stadium lanjut/*advance* dari *dry AMD*, terjadi kerusakan permanen RPE yang disebut atrofi geografis. Jika kondisi ini melibatkan area sentral makula, pasien akan mengalami penurunan penglihatan berat (Gambar 1).⁸

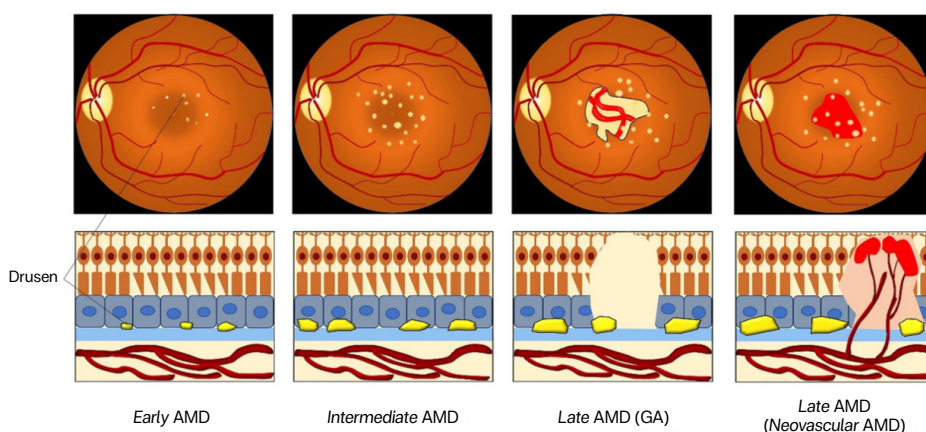
Berbagai teknik pencitraan seperti *fluorescein angiography* (FA), *optical coherence tomography* (OCT), *indocyanine green angiography* (ICGA), dan pencitraan fundus dikembangkan untuk mendeteksi degenerasi makula terkait usia (AMD). Masing-masing metode ini memiliki kelebihan untuk diagnosis AMD. Pencitraan fundus mencakup fotografi berwarna dan monokrom, pencitraan autofluoresensi, serta angiografi fundus akan memberikan gambaran yang membantu identifikasi AMD.¹⁹

OCT-A (angiografi berbasis OCT) dinilai sangat berguna untuk melihat jaringan pembuluh darah abnormal. Pemeriksaan FA juga bisa digunakan untuk mendeteksi kebocoran dari lesi, meskipun FA saat ini tidak lagi menjadi metode wajib untuk semua kasus AMD.²⁶ Penyakit AMD berkembang bertahap, perpindahan ke AMD neovaskular (*nAMD*) merupakan progresi dari *dry AMD* lanjut, sedangkan kemunculan atrofi geografis mencerminkan peralihan dari non-eksudatif menuju bentuk eksudatif atau *wet AMD*. Dengan kemampuan prediksi perkembangan AMD, pemantauan rutin, deteksi dini, intervensi pengobatan bisa dilakukan lebih cepat, pada akhirnya dapat mempertahankan atau memperbaiki fungsi penglihatan pasien.²⁷

Tata Laksana AMD

Dry AMD

Pasien *dry AMD* dianjurkan untuk menjalani pemeriksaan rutin berkala guna mendeteksi dini perburukan menuju tahap lanjut atau berkembang menjadi AMD neovaskular. Jika AMD masih berada pada tahap awal/*early* di kedua mata, intervensi medis belum perlu. Saat ini, belum ada bukti kuat bahwa konsumsi suplemen antioksidan dan mineral dapat mencegah perkembangan penyakit ke tahap *intermediate* atau *advanced* pada pasien AMD awal. Meskipun demikian, pasien tetap perlu di edukasi untuk pemeriksaan ulang setahun sekali guna memantau perkembangan penyakit. Individu berada pada tahap *intermediate* atau *advanced* AMD pada salah satu mata, penggunaan suplemen seperti yang direkomendasikan oleh studi AREDS sangat disarankan; bagi individu dengan AMD lanjut di kedua mata, suplemen ini juga bisa menjadi pilihan, terutama jika tajam penglihatan di salah satu mata masih setidaknya 20/100.⁸



Gambar 1. Gambaran klinis perkembangan dari *early AMD* menjadi *advanced AMD*.¹⁰
Keterangan: AMD: Age-related macular degeneration; GA: Geographic atrophy.



Formulasi suplemen pada studi AREDS yang pertama mencakup konsumsi harian vitamin C 500 mg, vitamin E 400 IU, β -carotene 15 mg, serta zinc oxide 80 mg dan cupric oxide (tembaga) 2 mg untuk mencegah kekurangan copper. Pada pembaruan AREDS2, β -carotene dihilangkan dari formula karena dapat meningkatkan risiko kanker paru, terutama pada perokok. Sebagai gantinya, ditambahkan lutein (10 mg) dan zeaxanthin (2 mg); formula AREDS2 terbukti membantu memperlambat progresi AMD. Formulasi baru ini juga mengandung omega-3 1 gram per hari, yang berperan menjaga kesehatan retina secara keseluruhan.⁸

Wet AMD

Anti-VEGF diberikan pada pasien wet AMD melalui injeksi ke dalam vitreus mata.²⁸ Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat VEGF, sehingga menurunkan permeabilitas pembuluh darah. Terapi ini efektif mencegah kebutaan serta mengurangi kerapatan kapiler koroid.²⁸

Pada pasien wet AMD, tindakan laser photocoagulation merupakan terapi pertama yang terbukti efektif, dengan mekanisme membentuk jaringan parut untuk menutup robekan RPE atau choroidal neovascularization (CNV) di area ektramakular seperti ektrafoveal, juxtafoveal, ataupun subfoveal. Namun, karena metode ini hanya menargetkan neovaskularisasi yang sudah terbentuk, akan muncul risiko komplikasi berupa atrofi koroid serta kerusakan jaringan retina yang masih normal.²⁹

Meskipun fotokoagulasi lesi CNV ektramakular mampu menurunkan angka kehilangan penglihatan berat dalam dua tahun awal, metode ini masih mempunyai angka kekambuhan dan persistensi hingga 50%.⁷ Setelah lima tahun pemantauan, sekitar 48% pasien yang mendapat terapi fotokoagulasi mengalami penurunan tajam penglihatan ≥ 30 huruf pada ETDRS, berarti penurunan tajam penglihatan $\geq 0,6$ logMAR dibandingkan 62% pada kelompok tanpa terapi. Karena keterbatasan tersebut, penatalaksanaan CNV kemudian beralih menggunakan photodynamic therapy (PDT).⁷ Photodynamic therapy (PDT) memanfaatkan verteporfin sebagai agen photosensitizer, diberikan melalui injeksi intravena dengan

dosis 6 mg/m² dan diinfus selama 10 menit menuju area CNV. Selanjutnya, obat ini diaktivasi menggunakan penyinaran laser dengan panjang gelombang 689 nm selama 15 menit. Aktivasi tersebut memicu reaksi photosensitizer dengan air, menghasilkan oksigen dan radikal bebas yang kemudian menimbulkan oklusi neovaskular melalui aktivasi platelet serta proses trombosis.³⁰

Terapi PDT terbukti efektif mencegah moderate vision loss (penurunan tajam penglihatan hingga kurang dari 15 huruf atau penurunan 3 baris pada grafik ETDRS atau 0,3 logMAR), terutama pada kasus lesi subfoveal klasik berdasarkan temuan fluorescein fundus angiography (FFA). Kombinasi PDT dengan anti-VEGF (seperti ranibizumab) juga menunjukkan hasil yang lebih baik dengan memberikan peningkatan ketajaman penglihatan dalam jangka panjang.³¹

Suplemen AREDS 2

Definisi

Studi AREDS pertama yang datanya diterbitkan sekitar tahun 2001,³² menunjukkan bahwa formula suplemen mengandung antioksidan (vitamin C, E, dan β -carotene) bersama zinc dan copper dapat mengurangi risiko progresi dari AMD tahap intermediate ke advance sebesar 25% setelah lima tahun. Studi pemantauan AREDS selama 10 tahun juga mengungkapkan manfaat berkelanjutan, dengan penurunan risiko sebesar 25%–30%.³³

Studi multisenter Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) di berbagai pusat kesehatan di beberapa negara bagian di Amerika Serikat tahun 2012 merupakan penelitian klinis lanjutan fase III dengan desain randomized, double-blind, dengan kontrol plasebo, menggunakan pendekatan faktorial 2 $\times$ 2.³⁴ Formula AREDS2 mengganti β -carotene dengan lutein dan zeaxanthin (Tabel 1). Keputusan ini didasarkan pada kekhawatiran peningkatan risiko kanker paru pada perokok yang menggunakan β -carotene,³⁴ serta potensi manfaat lutein dan zeaxanthin untuk kesehatan makula.³⁴ AREDS2 juga menggunakan dosis zinc lebih rendah (25 mg zinc dibandingkan 80 mg pada AREDS pertama).^{6,28}

Perubahan ini dinilai lebih aman dan tetap

efektif mengurangi risiko progresi AMD, terutama mengingat risiko komplikasi kanker paru terkait β -carotene.⁹ Hasil AREDS2 dan pemantauan selama 10 tahun menunjukkan bahwa lutein/zeaxanthin adalah pengganti ideal, mempertahankan atau bahkan meningkatkan efektivitas dalam memperlambat progresi AMD tanpa meningkatkan risiko kanker paru.²⁸

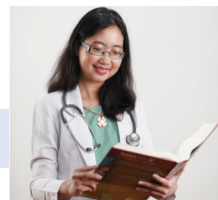
Tabel 1. Dosis suplemen antioksidan vitamin dan mineral pada studi AREDS2.⁹

Suplemen	Dosis Harian
Vitamin C	500 mg
Vitamin E	400 IU
Lutein/zeaxanthin	100 mg/2 mg
Zinc oxide	80 mg atau 25 mg
Cupric oxide	2 mg

Mekanisme Kerja Suplemen AREDS2

Vitamin C adalah antioksidan bersifat larut dalam air bekerja bersama glutathione menarik radikal bebas yang merusak sel fotoreseptor retina dan RPE. Asam dehidroaskorbat terbentuk setelah vitamin C berhasil menangkap radikal bebas. Glutathione memiliki kemampuan mencegah asam dehidroaskorbat kembali menjadi vitamin C dengan mempertahankan jumlah antioksidan yang cukup di dalam sel.²⁹ Penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin C, dehydroascorbic acid, atau glutathione rendah menurunkan kemampuan sel-sel RPE manusia untuk meregenerasi vitamin saat mengalami stres oksidatif.²⁹ Oleh karena itu, vitamin C ditambahkan dalam suplemen AREDS 2 untuk menyediakan cadangan vitamin C di luar sel yang dapat masuk ke dalam sel ketika terjadi stres oksidatif.³⁰

Vitamin E juga merupakan antioksidan larut lemak dan berperan penting dalam mengurangi efek oksidatif asam lemak tak jenuh ganda. Asam lemak tak jenuh ganda merupakan komponen utama photoreceptor outer segment (POS) retina. Setiap hari, asam lemak ini dilepaskan dari membran segmen luar dan kemudian dicerna oleh RPE untuk didaur ulang. Jika asam lemak ini tidak didaur ulang dengan baik, mereka dapat menumpuk dan memicu pembentukan radikal bebas.^{31,32} Vitamin E ditambahkan ke dalam suplemen AREDS2 untuk membantu mengurangi stres



oksidatif yang disebabkan oleh penumpukan asam lemak tersebut.³²

Lutein dan *zeaxanthin* adalah jenis karotenoid hidrokarbon tak jenuh termasuk golongan polien, senyawa ini terkumpul di bagian makula retina, memberikan warna kuning pada area tersebut. Struktur kimianya memiliki banyak ikatan rangkap yang memungkinkan *lutein* dan *zeaxanthin* memiliki aktivitas antioksidan yang kuat.³⁵ Selain itu, *lutein* dan *zeaxanthin* juga terkonsentrasi di lapisan retina sebelum cahaya mencapai reseptor, sehingga membantu melindungi sel reseptor dari kerusakan akibat cahaya biru berdurasi pendek (400–525 nm).³⁶ Beberapa penelitian bahkan menunjukkan kemampuan *lutein* dan *zeaxanthin* dalam memutus rantai reaksi radikal bebas bisa lebih kuat dari pada vitamin E.³⁵

Bagian makula yang memiliki konsentrasi pigmen tertinggi cenderung lebih tahan terhadap degenerasi.³⁷ Pasien AMD umumnya memiliki kadar pigmen makula yang lebih rendah, yang berkaitan dengan rendahnya kadar *lutein* dan *zeaxanthin* dalam darah.³⁸ Oleh karena itu, penderita AMD sangat disarankan untuk memperoleh *lutein* dan *zeaxanthin* dari makanan, terutama dari sayuran hijau berdaun, atau melalui suplemen.³⁹

Peran *zinc* dalam memperlambat perkembangan AMD dikaitkan dengan berbagai mekanisme. Salah satu teori menyebutkan bahwa *zinc* dapat merangsang proses autofagi, yang merupakan proses penghancuran dan daur ulang komponen sel rusak atau tua, dengan cara bertindak sebagai faktor transkripsi yang meningkatkan ekspresi gen untuk protein yang membantu proses fagositosis.⁴⁰ Proses autofagi terganggu pada penderita AMD, sehingga terjadi penumpukan produk metabolik dan sisa-sisa sel yang tidak terbuang dengan baik.⁴¹ Pada pasien AMD, kadar *zinc* dalam jaringan RPE dan koroid menurun sekitar 24%. Oleh karena itu, menambahkan *zinc* dalam pola makan atau melalui suplemen dianggap sebagai strategi yang efektif dan relatif murah untuk memperlambat perkembangan AMD.⁴²

Mengingat stres oksidatif memainkan peran penting dalam proses terjadinya AMD, asupan

copper dapat memengaruhi perkembangan AMD dengan cara memengaruhi tingkat stres oksidatif. Pada penderita AMD, ditemukan bahwa kadar *copper* di jaringan RPE dan koroid menurun.⁴³ Kekurangan *copper* di dalam sel dapat memicu apoptosis atau kematian sel pada RPE dan sel retina.⁴⁴

Efektivitas Jangka Panjang AREDS2 dalam Mengurangi Risiko Progresi ke Advanced AMD

Saat ini, studi berkaitan dengan komposisi suplemen pada studi AREDS 2 sedang dikembangkan untuk memberikan manfaat terbaik pada pengobatan AMD.⁴⁵ Pada kondisi *early* AMD, penelitian menunjukkan tidak ada manfaat klinis jelas pemberian suplemen AREDS/AREDS2 untuk mencegah perkembangan dari *early* menjadi *intermediate/advanced* AMD.⁷ Berdasarkan hal tersebut, pemberian suplemen rutin pada tahap sangat dini/*very early* umumnya tidak direkomendasikan hanya untuk pencegahan progresi.⁴⁶

Studi AREDS terdahulu⁷ mendapatkan manfaat suplementasi antioksidan dosis tinggi (vitamin C, vitamin E, β -carotene) dan *zinc* dalam mengurangi progresivitas *intermediate* AMD menjadi *advanced* AMD sebesar 25%.⁷ Studi AREDS2 menunjukkan perlambatan progresivitas AMD dan kebutaan pada pemberian suplemen antioksidan, vitamin dan *zinc*.³⁴ Studi AREDS2 yang dipantau selama 10 tahun, menegaskan manfaat berkelanjutan formula AREDS2 dalam mengurangi risiko progresi ke *advanced* AMD.³⁴ Formula AREDS2, yang mengandung vitamin C, vitamin E, *lutein*, *zeaxanthin*, *zinc*, dan *copper*, tidak mencegah timbulnya AMD atau menyembuhkan kondisi tersebut, tetapi secara signifikan dapat membantu menjaga penglihatan pada individu dengan *intermediate* AMD.²⁸

Selain itu, hasil penelitian AREDS2 menunjukkan bahwa *lutein/zeaxanthin* adalah pengganti yang tepat dan lebih aman untuk β -carotene dalam suplemen AREDS2. Analisis selama 10 tahun menunjukkan bahwa penggunaan β -carotene hampir menggandakan risiko kanker paru, dengan *odds ratio* (OR) 1,82 (interval kepercayaan 95% [CI], 1,06–3,12; $p = 0,02$).³⁴ Sebaliknya, tidak ada peningkatan risiko kanker paru

yang signifikan secara statistik dengan *lutein/zeaxanthin* (OR 1,15; CI 95%, 0,79–1,66; $p = 0,46$).³⁴ Jika dibandingkan langsung dengan β -carotene, *lutein/zeaxanthin* menunjukkan potensi asosiasi yang bermanfaat dengan perlambatan progresi menuju *advanced* AMD, dengan *hazard ratio* untuk progresi ke *advanced* AMD sebesar 0,85 (CI 95%, 0,73–0,98; $p = 0,02$).²⁸

Pengurangan dosis *zinc* dari 80 mg (formula AREDS pertama) menjadi 25 mg (dalam AREDS2) juga tidak terbukti bermanfaat maupun berbahaya terhadap progresi AMD, *hazard ratio* untuk *zinc* dosis rendah dibandingkan dengan *zinc* dosis tinggi adalah 1,04; CI 95%, 0,94–1,14; $p = 0,49$.⁴⁷

Potensi suplemen AREDS2 untuk memperlambat progresi menjadi *advanced* AMD dengan adalah dengan memperkuat fenomena alami "*foveal sparing*". Mekanisme biologis ini menunda keterlibatan fovea, sehingga mempertahankan penglihatan sentral untuk jangka waktu yang lebih lama. Fovea adalah area paling penting di retina untuk tajam penglihatan sentral, sehingga perlindungan area ini sangat krusial dalam mempertahankan kualitas hidup pasien. Namun, untuk pasien yang sudah melibatkan fovea sentral, suplemen tampaknya memiliki sedikit atau tidak ada manfaat.⁴⁸ Pada *advanced* AMD, peran AREDS2 bukan sebagai terapi invasif untuk kondisi yang sudah mengalami CNV/GA, melainkan untuk mengurangi risiko progresi pada mata yang berisiko.⁴⁹ Pengendalian aktif CNV diperlukan terapi lain seperti, anti-VEGF.⁹

Efek Samping Suplemen AREDS 2

Efek samping umum suplemen AREDS2 meliputi gangguan pencernaan, muntah, diare, dan sembelit. Beberapa pasien juga melaporkan kelelahan, kelemahan otot, mati rasa, dan kesemutan. Reaksi alergi serius, meskipun jarang, dapat terjadi dan memerlukan perhatian medis darurat. Tanda-tanda reaksi alergi meliputi ruam, gatal-gatal, pembengkakan (terutama pada mulut, wajah, bibir, lidah, atau tenggorokan), atau kesulitan bernapas.⁶

Suplemen AREDS dengan formula β -carotene tidak direkomendasikan untuk perokok aktif



atau mantan perokok karena risiko kanker paru.³⁹ Meskipun formula AREDS2 yang direkomendasikan saat ini tidak mengandung β -carotene, penting untuk memastikan pasien mengonsumsi formulasi yang benar. Pasien dengan penyakit ginjal atau hati harus berkonsultasi dengan dokter sebelum mengonsumsi suplemen dosis tinggi. Vitamin E dapat meningkatkan risiko perdarahan, sehingga pasien yang mengonsumsi pengencer darah harus berdiskusi dengan dokter mereka sebelum memulai suplementasi. Beberapa suplemen mungkin mengandung *phenylalanine* (aspartam), yang menjadi perhatian bagi individu dengan fenilketonuria. Perubahan warna urine menjadi kuning gelap atau tinja menjadi lebih gelap adalah efek samping normal dan tidak berbahaya dari suplemen ini.⁶

Rekomendasi Penggunaan Suplemen AREDS2 dalam Manajemen AMD

American Academy of Ophthalmology (AAO) secara eksplisit merekomendasikan suplementasi vitamin dan mineral, sesuai dengan formula AREDS/AREDS2, untuk pasien dengan AMD *intermediate* atau *advanced* AMD.³⁷ Pedoman ini didasarkan pada data ilmiah terbaik yang diinterpretasikan oleh panel profesional kesehatan, menggunakan sistem penilaian

dengan *grading of recommendations assessment, development, and evaluation* (GRADE) untuk menilai kualitas bukti.⁹

Hasil studi AREDS/AREDS2, yang merupakan uji klinis acak terkontrol (RCT) dengan kualitas tinggi, memberikan bukti Level I (kualitas bukti tertinggi).⁹ Bukti Level I mendukung rekomendasi yang kuat (*Grade A*), yang berarti bahwa klinisi harus mengikuti rekomendasi ini kecuali ada alasan jelas dan kuat untuk pendekatan alternatif.⁹ Penting untuk dicatat bahwa AAO tidak menemukan bukti yang mendukung penggunaan suplemen ini pada orang dengan AMD stadium kurang dari *intermediate*.³⁷ Penting untuk secara eksplisit merekomendasikan formula AREDS2 yang diperbarui (dengan *lutein/zeaxanthin* dan tanpa β -carotene) untuk memitigasi risiko kanker paru, terutama pada pasien dengan riwayat merokok.²⁸ Selain suplementasi, penghentian merokok adalah salah satu faktor risiko yang paling dapat dimodifikasi untuk AMD dan harus menjadi rekomendasi utama bagi semua pasien.³⁸

SIMPULAN

Efektivitas jangka panjang pemberian suplemen AREDS2 dengan *lutein* dan *zeaxanthin* sebagai pengganti β -carotene, dalam memperlambat progresi *intermediate*

menuju *advanced* AMD adalah temuan penting yang mendukung rekomendasi klinis saat ini. Hasil penelitian AREDS2 memperkuat peran suplemen ini dalam strategi manajemen AMD, terutama untuk pasien *intermediate* dan *advanced* AMD.

Pendanaan

Penelitian dan penyusunan manuskrip ini tidak menerima pendanaan ataupun dukungan finansial dari pihak mana pun.

Kontribusi Penulis

Ni Putu Dian Apriandary: konseptualisasi, kurasi data, tinjauan literatur, dan penyusunan draf awal manuskrip.

Miranda Howen: konseptualisasi, penelaahan, dan penyuntingan manuskrip.

Kedua penulis telah membaca dan menyetujui versi akhir manuskrip serta menyatakan bertanggung jawab atas seluruh isi karya ini.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait penelitian ataupun penyusunan manuskrip ini.

Pernyataan Mengenai Penggunaan Kecerdasan Buatan (AI)

Para penulis menyatakan bahwa tidak ada alat kecerdasan buatan yang digunakan dalam pelaksanaan penelitian ini ataupun penyusunan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tenchov R, Sasso JM, Wang X, Zhou QA. Aging hallmarks and progression and age-related diseases: a landscape view of research advancement. *ACS Chem Neurosci*. 2024;15(1):1–30. doi: 10.1021/acschemneuro.3c00531.
2. InformedHealth.org. Overview: age-related macular degeneration (AMD) [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315804/>.
3. Chaudhuri M, Hassan Y, Bakka Vemana PPS, Bellary Pattanashetty MS, Abdin ZU, Siddiqui HF. Age-related macular degeneration: an exponentially emerging imminent threat of visual impairment and irreversible blindness. *Cureus*. 2023;15(5):e39624. doi: 10.7759/cureus.39624.
4. PERDAMI. Pedoman penatalaksanaan age-related macular degeneration (AMD) di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia (PERDAMI); 2022. p. 2–102.
5. Vyawahare H, Shinde P. Age-related macular degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2022;14(9):e29583. doi: 10.7759/cureus.29583.
6. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS 2 report number 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.027.
7. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;9(9):CD000254. doi: 10.1002/14651858.CD000254.pub5.
8. Ruia S, Kaufman EJ. Macular degeneration [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560778/>. PMID: 32809613.



9. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1–65. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
10. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-related macular degeneration: role of oxidative stress and blood vessels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1296. doi: 10.3390/ijms22031296.
11. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):31. doi: 10.1038/s41572-021-00265-2.
12. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, et al. Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(1):75–80. doi: 10.1136/bjo.2005.073643.
13. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL, Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112(4):533–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.10.047.
14. SanGiovanni JP, Agron E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, et al. ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1601–7. doi: 10.3945/ajcn.2009.27594.
15. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385–9. doi: 10.1126/science.1109557.
16. Yates JRW, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007;357(6):553–61. doi: 10.1056/NEJMoa072618.
17. Fraser-Bell S, Choudhury F, Klein R, Azen S, Varma R. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino eye study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(5):735–40. doi: 10.1016/j.ajo.2009.11.013.
18. Berber P, Grassmann F, Kiel C, Weber BHF. An eye on age-related macular degeneration: the role of microRNAs in disease pathology. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(1):31–43. doi: 10.1007/s40291-016-0234-z.
19. Fisher CR, Ferrington DA. Perspective on AMD pathobiology: a bioenergetic crisis in the RPE. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2018;59(4):AMD41. doi: 10.1167/iovs.18-24289.
20. Qin S, Dong N, Yang M, Wang J, Feng X, Wang Y. Complement inhibitors in age-related macular degeneration: a potential therapeutic option. *J Immunol Res*. 2021;2021:1–15. doi: 10.1155/2021/9945725.
21. von der Emde L, Pfau M, Holz FG, Fleckenstein M, Kortuem K, Keane PA, et al. AI-based structure-function correlation in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2021;35(8):2110–8. doi: 10.1038/s41433-021-01503-3.
22. Jabbehdari S, Handa JT. Oxidative stress as a therapeutic target for the prevention and treatment of early age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3):423–40. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.09.002.
23. Curcio CA. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye* 2001;15(3):376–83. doi: 10.1038/eye.2001.140.
24. Westphal D, Kluck RM, Dewson G. Building blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. *Cell Death Differ*. 2014;21(2):196–205. doi: 10.1038/cdd.2013.139.
25. Apte RS. Regulation of angiogenesis by macrophages. *Adv Exp Med Biol*. 2010;15(9):664. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_2.
26. Iliescu DA, Ghita AC, Ilie LA, Voiculescu SE, Geamanu A, Ghita AM. Non-neovascular age-related macular degeneration assessment: focus on optical coherence tomography biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(7):764. doi: 10.3390/diagnostics14070764.
27. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular macular degeneration: a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1170. doi: 10.3390/ijms22031170.
28. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, et al. Age-related macular degeneration: epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2022;9(1):62–79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
29. Vemulakonda GA, Bailey ST, Kim SJ, Kovach JL, Lim JI, Ying GS, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2025;132(4):P1–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.018.
30. Al-Khersan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(15):1879–91. doi: 10.1080/14656566.2019.1636031



31. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Bandello F, Kuppermann BD, Loewenstein A. Ranibizumab biosimilar (razumab) vs innovator ranibizumab (lucentis) in neovascular age-related macular degeneration (n-AMD)- efficacy and safety (BIRA study). *Eye (Lond)*. 2022;36(5):1106–7. doi: 10.1038/s41433-021-01616-9.
32. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins c and e, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–36. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417.
33. Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(3):297–304. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318452
34. Yang B, Li G, Liu J, Li X, Zhang S, Sun F, et al. Nanotechnology for age-related macular degeneration. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2035. doi: 10.3390/pharmaceutics13122035.
35. Chew EY, Clemons TE, Keenan TDL, Agron E, Malley CE, Dolmalpally A. The results of the 10-year follow-on study of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2). *IOVS*. 2021;62(8):1215.
36. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005–15. doi: 10.1001/jama.2013.4997.
37. Lima VC, Rosen RB, Farah M. Macular pigment in retinal health and disease. *Int J Retin Vitro*. 2016;2:19. doi: 10.1186/s40942-016-0044-9.
38. Liu Y, Ni M, Wu R, Yang Z, Zhu X, Chen J. The level and efficacy of lutein in patients with age-related macular degeneration: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):299. doi: 10.21037/atm-22-173.
39. Chew EY, Clemons TE, Agron E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, et al. Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and Ω -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(7):692–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640.
40. Tram NK, McLean RM, Swindle-Reilly KE. Glutathione improves the antioxidant activity of vitamin c in human lens and retinal epithelial cells: implications for vitreous substitutes. *Curr Eye Res*. 2021;46(4):470–81. doi: 10.1080/02713683.2020.1809002.
41. Rozanowska MB, Czuba-Pelech B, Rozanowski B. Is there an optimal combination of AREDS2 antioxidants zeaxanthin, vitamin e and vitamin c on light-induced toxicity of vitamin a aldehyde to the retina? *Antioxidants*. 2022;11(6):1132. doi: 10.3390/antiox11061132.
42. Skowronska-Krawczyk D, Chao DL. Long-chain polyunsaturated fatty acids and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1185:39–43. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_7.
43. Edwards G, Olson CG, Euritt CP, Koulen P. Molecular mechanisms underlying the therapeutic role of vitamin e in age-related macular degeneration. *Front Neurosci*. 2022;16:890021. doi: 10.3389/fnins.2022.890021.
44. Erie JC, Good JA, Butz JA, Pulido JS. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):276–82.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.014.
45. Galindo-Camacho RM, Blanco-Llamero C, da Ana R, Fuertes MA, Senorans FJ, Silva AM, et al. Therapeutic approaches for age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11769. doi: 10.3390/ijms231911769.
46. Kaarniranta K, Blasiak J, Liton P, Boulton M, Klionsky DJ, Sinha D. Autophagy in age-related macular degeneration. *Autophagy*. 2023;19(2):388–400. doi: 10.1080/15548627.2022.2069437.
47. Mrowicka M, Mrowicki J, Kucharska E, Majsterek I. Lutein and zeaxanthin and their roles in age-related macular degeneration-neurodegenerative disease. *Nutrients*. 2022;14(4):827. doi: 10.3390/nu14040827.
48. Roberts JE, Dennison J. The photobiology of lutein and zeaxanthin in the eye. *J Ophthalmol*. 2015;2015:687173. doi: 10.1155/2015/687173.
49. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: micronutrients in the treatment of macular degeneration. *Adv Nutr*. 2017;8(1):40–53. doi: 10.3945/an.116.013177.