



# Peran *Lutein* dan *Zeaxanthin* dalam Formulasi AREDS 2: Mekanisme Protektif dan Implementasi Klinis pada *Age-Related Macular Degeneration*

Endy Juli Anto<sup>1</sup>, Kenvin Rusli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia,

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Institut Kesehatan Deli Husada, Medan, Indonesia

## ABSTRAK

*Lutein* dan *zeaxanthin* merupakan karotenoid yang menjadi komponen utama dalam formulasi Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2), menggantikan beta-karoten dari formulasi sebelumnya karena pertimbangan keamanan. Kedua karotenoid ini memiliki mekanisme protektif ganda sebagai filter cahaya biru dan antioksidan pada makula. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menganalisis peran spesifik *lutein* dan *zeaxanthin* dalam AREDS 2, mekanisme protektif pada tingkat molekuler, serta implementasi klinis yang optimal pada *age-related macular degeneration* (AMD). Pencarian literatur dilakukan melalui *database* PubMed, Cochrane Library, dan Google Scholar dengan kata kunci "*lutein*", "*zeaxanthin*", "AREDS 2", "*macular pigment*", dan "*photoprotection*". *Lutein* dan *zeaxanthin* terakumulasi secara selektif di makula dan membentuk *macular pigment optical density* (MPOD), yang berfungsi sebagai filter cahaya biru (400–500 nm) dan penangkap radikal bebas. Suplementasi *lutein* 10 mg dan *zeaxanthin* 2 mg dalam AREDS 2 terbukti meningkatkan MPOD serta menurunkan risiko progresivitas *age-related macular degeneration* (AMD) sebesar 10%–26%. Implementasi klinis memerlukan evaluasi MPOD awal, pemantauan respons individual, serta optimalisasi dosis berdasarkan status nutrisi dan faktor risiko pasien.

**Kata Kunci:** *Age-related macular degeneration*, AREDS 2, *lutein*, *macular pigment*, *zeaxanthin*.

## ABSTRACT

Lutein and zeaxanthin are carotenoids that serve as key components in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) formulation, replacing beta-carotene from the original formulation due to safety concerns. These carotenoids exhibit dual protective mechanisms as blue light filters and antioxidants within the macula. This literature review aims to analyze the specific roles of lutein and zeaxanthin in AREDS 2, their molecular protective mechanisms, and their optimal clinical implementation in age-related macular degeneration (AMD). Literature searches were conducted through PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar using the keywords "lutein", "zeaxanthin", "AREDS 2", "macular pigment", and "photoprotection". Lutein and zeaxanthin selectively accumulate in the macula, forming macular pigment optical density (MPOD), which functions as blue light filter (400–500 nm) and free radical scavenger. Supplementation with lutein 10 mg and zeaxanthin 2 mg in AREDS 2 has been proven to increase MPOD and reduce the risk of age-related macular degeneration (AMD) progression by 10%–26%. Clinical implementation requires baseline MPOD evaluation, individualized response monitoring, and dose optimization based on nutritional status and patient-specific risk factors. **Endy Juli Anto, Kenvin Rusli. The Role of Lutein and Zeaxanthin in AREDS 2 Formulation: Protective Mechanisms and Clinical Implementation in Age-Related Macular Degeneration.**

**Keywords:** Age-related macular degeneration, AREDS 2, lutein, macular pigment, zeaxanthin

<https://doi.org/10.55175/cdk.v53i04.2134>



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

## PENDAHULUAN

*Age-related macular degeneration* (AMD) merupakan penyebab utama kebutaan ireversibel pada populasi berusia di atas 50 tahun di negara maju, dengan prevalensi yang terus meningkat seiring bertambahnya

populasi lanjut usia.<sup>1</sup> Patogenesis AMD melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan proses degeneratif yang dipicu oleh stres oksidatif dan inflamasi kronis pada area makula.<sup>2</sup>

Makula memiliki kepadatan metabolik tinggi dengan konsumsi oksigen dan paparan cahaya yang intensif, menjadikannya area yang sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif.<sup>3</sup> Dalam kondisi normal, makula dilindungi oleh sistem antioksidan endogen

**Alamat Korespondensi** [dr.endyjulianto86@gmail.com](mailto:dr.endyjulianto86@gmail.com)



dan eksogen, termasuk karotenoid spesifik yang dikenal sebagai *macular pigment*.<sup>4</sup>

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) original yang dipublikasikan tahun 2001 membuktikan efektivitas suplementasi antioksidan dalam memperlambat progresivitas AMD.<sup>5</sup> Namun, kekhawatiran terhadap peningkatan risiko kanker paru pada perokok yang mengonsumsi beta-karoten mendorong pengembangan formulasi yang lebih aman.<sup>6</sup>

AREDS 2, yang dipublikasikan tahun 2013, mengganti beta-karoten dengan *lutein* dan *zeaxanthin*, dua karotenoid yang secara spesifik terakumulasi di makula dan memiliki peran protektif yang telah terbukti secara ilmiah.<sup>7</sup> Pemahaman mendalam tentang mekanisme protektif *lutein* dan *zeaxanthin*, serta implementasi klinis yang optimal, menjadi kunci keberhasilan terapi suplementasi pada AMD.

## METODE PENCARIAN LITERATUR

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui *database* PubMed, Cochrane Library, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan meliputi "*lutein*", "*zeaxanthin*", "AREDS 2", "*macular pigment*", dan "*photoprotection*", dengan kombinasi operator Boolean AND/OR. Kriteria inklusi mencakup artikel berbahasa Inggris berupa *randomized controlled trial*, meta-analisis, tinjauan sistematis, dan studi observasional yang relevan. Artikel yang tidak memiliki akses teks lengkap atau tidak berkaitan langsung dengan topik dieksklusi.

## KARAKTERISTIK MOLEKULER LUTEIN DAN ZEAXANTHIN

### Struktur Kimia dan Distribusi Biologis

*Lutein* dan *zeaxanthin* merupakan isomer karotenoid *xanthophyll* dengan struktur kimia  $C_{40}H_{56}O_2$  yang memiliki gugus hidroksil pada kedua ujung molekul.<sup>8</sup> Perbedaan struktural terletak pada posisi ikatan rangkap, di mana *lutein* memiliki konfigurasi 3R,3'R,6'R, sedangkan *zeaxanthin* memiliki konfigurasi 3R,3'S.<sup>9</sup> Perbedaan stereokimia ini menentukan distribusi spesifik keduanya dalam jaringan makula.

Dalam retina manusia, *lutein* dan *zeaxanthin* terdistribusi secara tidak merata dengan konsentrasi tertinggi di fovea sentral.<sup>10</sup>

*Zeaxanthin* lebih dominan di fovea sentral (rasio *zeaxanthin* : *lutein* = 2,4 : 1), *lutein* lebih banyak ditemukan di parafovea dan perifovea.<sup>11</sup> Distribusi spesifik ini diduga terkait dengan perbedaan afinitas terhadap protein pengikat spesifik seperti StARD3 (*steroidogenic acute regulatory domain 3*) dan GSTP1 (*glutathione S-transferase pi 1*).<sup>12</sup>

### Bioavailabilitas dan Transportasi

Absorpsi *lutein* dan *zeaxanthin* terjadi di usus halus melalui mekanisme yang melibatkan protein transporter seperti SR-BI (*scavenger receptor class B type I*) dan CD36.<sup>13</sup> Setelah absorpsi, keduanya ditransportasi dalam lipoprotein dan didistribusikan ke berbagai jaringan, dengan akumulasi selektif di makula melalui mekanisme transportasi yang dimediasi oleh protein spesifik.<sup>14</sup>

Bioavailabilitas *lutein* dan *zeaxanthin* dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk matriks makanan, keberadaan lemak, dan status nutrisi individual.<sup>15</sup> Suplementasi dalam bentuk ester *lutein* menghasilkan bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan bentuk bebas, namun keduanya efektif meningkatkan konsentrasi serum dan *macular pigment optical density* (MPOD).<sup>16</sup>

## MEKANISME PROTEKTIF TERHADAP AMD

### Proteksi Fotokimia: Filter Cahaya Biru

*Lutein* dan *zeaxanthin* berfungsi sebagai filter optik internal yang menyerap cahaya berenergi tinggi pada spektrum 400–500 nm (cahaya biru).<sup>17</sup> Kemampuan absorpsi ini mencapai puncaknya pada panjang gelombang 460 nm untuk *lutein* dan 450 nm untuk *zeaxanthin*.<sup>18</sup> Dengan menyerap cahaya biru sebelum mencapai fotoreseptor, *macular pigment* mengurangi kemungkinan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan melindungi lipofuscin dari foto-oksidasi.<sup>19</sup> Studi menunjukkan bahwa individu dengan MPOD tinggi memiliki sensitivitas cahaya yang lebih rendah dan fungsi visual yang lebih baik dalam kondisi cahaya terang.<sup>20</sup> Efek protektif ini sangat penting mengingat paparan kronis terhadap cahaya biru, terutama dari perangkat digital, dapat meningkatkan risiko kerusakan retina.<sup>21</sup>

### Aktivitas Antioksidan

*Lutein* dan *zeaxanthin* memiliki aktivitas antioksidan yang kuat melalui beberapa mekanisme.<sup>22</sup> Pertama, keduanya bertindak

sebagai *scavenger singlet oxygen* ( $^1O_2$ ) yang terbentuk akibat fotosensitisasi.<sup>23</sup> Kedua, mereka dapat menetralkan radikal bebas, seperti *superoxide anion* dan *hydroxyl radical*, melalui donasi elektron.<sup>24</sup>

Aktivitas antioksidan *lutein* dan *zeaxanthin* juga melibatkan interaksi sinergis dengan antioksidan lain, seperti vitamin E dan vitamin C.<sup>25</sup> Regenerasi tokoferol dari radikal tokoferoksil oleh *lutein* menunjukkan mekanisme protektif yang terintegrasi dalam sistem antioksidan seluler.<sup>26</sup>

### Modulasi Inflamasi

Penelitian menunjukkan bahwa *lutein* dan *zeaxanthin* memiliki efek antiinflamasi melalui modulasi jalur *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) dan pengurangan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin- $1\beta$  dan *tumor necrosis factor- $\alpha$* .<sup>27</sup> Efek antiinflamasi ini berkontribusi terhadap proteksi terhadap AMD, mengingat inflamasi kronis berperan penting dalam patogenesis penyakit ini.<sup>28</sup>

## BUKTI KLINIS EFEKTIVITAS AREDS 2

### Desain Studi dan Populasi

Studi AREDS 2 merupakan *randomized controlled trial* yang melibatkan 4.203 partisipan berusia 50–85 tahun dengan AMD stadium menengah hingga lanjut.<sup>7</sup> Partisipan secara acak menerima kombinasi *lutein* 10 mg dan *zeaxanthin* 2 mg, atau formulasi kontrol, dengan pemantauan selama rata-rata 5 tahun. Dosis *lutein* 10 mg dan *zeaxanthin* 2 mg dipilih berdasarkan data konsumsi *dietary* dan studi bioavailabilitas bahwa dosis tersebut dapat meningkatkan MPOD secara signifikan tanpa efek samping berarti.<sup>29</sup>

### Hasil Utama: Reduksi Risiko Progresivitas AMD

Hasil AREDS 2 menunjukkan bahwa suplementasi *lutein* dan *zeaxanthin* mengurangi risiko progresivitas AMD stadium lanjut sebesar 10% dibandingkan formulasi mengandung beta-karoten.<sup>7</sup> Pada subanalisis partisipan dengan konsumsi *dietary lutein* dan *zeaxanthin* terendah (kuartil pertama), pengurangan risiko mencapai 25%.<sup>30</sup> Analisis *post-hoc* menunjukkan bahwa manfaat terbesar diperoleh oleh partisipan dengan AMD bilateral stadium menengah, dengan pengurangan risiko hingga 26% pada kelompok *lutein* dan *zeaxanthin*.<sup>30</sup> Temuan



ini mengindikasikan bahwa intervensi lebih efektif pada stadium awal sebelum terjadi kerusakan struktural yang ireversibel.<sup>31</sup>

### Peningkatan Macular Pigment Optical Density

Studi tambahan menunjukkan bahwa suplementasi *lutein* dan *zeaxanthin* dalam dosis AREDS 2 meningkatkan MPOD secara signifikan dalam 6 bulan.<sup>32</sup> Peningkatan MPOD berkorelasi dengan perbaikan fungsi visual, termasuk *contrast sensitivity* dan *glare recovery*.<sup>33</sup> Analisis *dose-response* menunjukkan bahwa peningkatan MPOD mencapai *plateau* setelah 12–18 bulan suplementasi, menunjukkan saturasi jaringan makula.<sup>34</sup> Variabilitas individual dalam respons MPOD dipengaruhi oleh faktor genetik, usia, jenis kelamin, dan status nutrisi *baseline*.<sup>35</sup>

### PROFIL KEAMANAN DAN TOLERABILITAS

#### Keamanan Jangka Panjang

Profil keamanan *lutein* dan *zeaxanthin* sangat baik dengan tidak adanya efek samping serius yang dilaporkan dalam studi AREDS 2.<sup>7</sup> Berbeda dengan beta-karoten yang meningkatkan risiko kanker paru pada perokok, *lutein* dan *zeaxanthin* tidak menunjukkan efek karsinogenik.<sup>36</sup>

Efek samping yang dilaporkan umumnya ringan dan meliputi perubahan warna kulit menjadi kekuningan (*carotenemia*) yang reversibel dan tidak berbahaya.<sup>37</sup> Insiden *carotenemia* terjadi pada kurang dari 5% partisipan dan hilang setelah penghentian suplementasi.<sup>38</sup>

#### Interaksi Obat dan Kontraindikasi

*Lutein* dan *zeaxanthin* memiliki potensi interaksi obat yang minimal.<sup>39</sup> Absorpsi dapat menurun jika digunakan bersamaan *orlistat* atau *cholestyramine*, namun tidak perlu penyesuaian dosis.<sup>40</sup> Tidak ada kontraindikasi absolut, meskipun kehati-hatian diperlukan pada pasien dengan riwayat alergi terhadap karotenoid.<sup>41</sup>

#### Keamanan pada Populasi Khusus

Studi pada populasi perokok menunjukkan bahwa *lutein* dan *zeaxanthin* tidak meningkatkan risiko kanker paru, berbeda dengan beta-karoten.<sup>42</sup> Hal ini menjadikan formulasi AREDS 2 lebih aman untuk semua populasi, tanpa memandang status

merokok.<sup>43</sup> Keamanan pada kehamilan dan menyusui belum ditetapkan, meskipun konsumsi melalui makanan dianggap aman.<sup>44</sup> Pada anak-anak, data keamanan terbatas namun tidak ada laporan efek samping serius.<sup>45</sup>

### IMPLEMENTASI KLINIS DAN OPTIMALISASI TERAPI

#### Evaluasi Baseline dan Indikasi

Implementasi klinis suplementasi *lutein* dan *zeaxanthin* memerlukan evaluasi komprehensif yang mencakup stadium AMD, status nutrisi, dan faktor risiko individual.<sup>46</sup> Pengukuran MPOD menggunakan *heterochromatic flicker photometry* atau *autofluorescence imaging* dapat membantu menentukan status *baseline* dan memantau respons terapi.<sup>47</sup> Indikasi utama meliputi AMD stadium menengah, AMD unilateral stadium lanjut dengan mata kontralateral normal atau AMD stadium awal-menengah, serta individu dengan faktor risiko tinggi seperti riwayat keluarga dan paparan cahaya berlebihan.<sup>48</sup>

#### Strategi Dosis dan Personalisasi

Dosis standar AREDS 2 (*lutein* 10 mg, *zeaxanthin* 2 mg) efektif untuk sebagian besar populasi, namun personalisasi dosis dapat dipertimbangkan berdasarkan beberapa faktor.<sup>49</sup> Individu dengan konsumsi *dietary* rendah, MPOD *baseline* rendah, atau polimorfisme genetik tertentu mungkin memerlukan dosis lebih tinggi.<sup>50</sup> *Monitoring* MPOD dapat membantu optimalisasi dosis, dengan target peningkatan minimal 0,05–0,10 unit *optical density* dalam 6–12 bulan.<sup>51</sup> Pada individu yang tidak respons dengan dosis standar, peningkatan dosis *lutein* hingga 20 mg dapat dipertimbangkan.<sup>52</sup>

#### Kombinasi dengan Terapi Lain

*Lutein* dan *zeaxanthin* dapat dikombinasikan dengan antioksidan lain dalam formulasi AREDS 2, termasuk vitamin C, vitamin E, dan *zinc*.<sup>31</sup> Kombinasi dengan *omega-3 fatty acids*, meskipun tidak menunjukkan manfaat tambahan dalam AREDS 2, tetap dapat dipertimbangkan berdasarkan bukti epidemiologi.<sup>53</sup> Pada AMD neovaskular, suplementasi *lutein* dan *zeaxanthin* dapat menjadi terapi adjuvan bersama injeksi *anti-vascular endothelial growth factor* (VEGF), meskipun bukti interaksi spesifik masih terbatas.<sup>54</sup>

### Monitoring dan Follow-up

Pemantauan rutin mencakup evaluasi progresivitas AMD melalui *optical coherence tomography* (OCT) dan *fundus photography* setiap 6–12 bulan.<sup>55</sup> Pengukuran MPOD dapat dilakukan setiap 6 bulan pada tahun pertama, kemudian tahunan setelah mencapai *steady state*.<sup>56</sup> Evaluasi fungsi visual menggunakan *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) *chart*, *contrast sensitivity*, dan *microperimetry* dapat memberikan informasi tambahan tentang respons fungsional terhadap terapi.<sup>57</sup>

### ADAPTASI UNTUK POPULASI INDONESIA

#### Karakteristik Diet dan Konsumsi Karotenoid

Populasi Indonesia memiliki pola konsumsi karotenoid yang relatif tinggi melalui konsumsi sayuran hijau dan buah-buahan lokal.<sup>58</sup> Sayuran seperti bayam, kangkung, dan daun singkong mengandung *lutein* dalam konsentrasi tinggi, jagung kuning merupakan sumber *zeaxanthin* yang baik.<sup>59</sup> Studi *cross-sectional* pada populasi Indonesia menunjukkan konsentrasi serum *lutein* lebih tinggi dibandingkan populasi Barat, namun tetap terdapat variabilitas signifikan antar individu dan regio.<sup>60</sup> Hal ini mengindikasikan perlunya evaluasi individual dalam menentukan kebutuhan suplementasi.

#### Faktor Sosioekonomi dan Aksesibilitas

Implementasi suplementasi *lutein* dan *zeaxanthin* di Indonesia perlu mempertimbangkan faktor sosioekonomi dan aksesibilitas.<sup>61</sup> Biaya suplementasi yang relatif tinggi dapat menjadi hambatan, terutama untuk penggunaan jangka panjang yang diperlukan dalam pencegahan AMD.<sup>62</sup> Strategi *cost-effective* dapat mencakup promosi konsumsi makanan sumber karotenoid lokal sebagai langkah awal, dengan suplementasi ditujukan untuk individu berisiko tinggi atau dengan konsumsi *dietary* rendah.<sup>63</sup>

#### Adaptasi Protokol Klinis

Protokol klinis untuk populasi Indonesia perlu disesuaikan dengan karakteristik demografis dan epidemiologis lokal.<sup>64</sup> Prevalensi AMD yang masih relatif rendah memungkinkan fokus pada pencegahan primer melalui edukasi nutrisi dan identifikasi dini individu berisiko tinggi.<sup>65</sup>



## PERSPEKTIF MASA DEPAN DAN PENELITIAN LANJUTAN

### Biomarker Prediktif dan Farmakogenomik

Penelitian masa depan diharapkan dapat mengidentifikasi *biomarker* prediktif untuk respons terapi *lutein* dan *zeaxanthin*.<sup>66</sup> Polimorfisme genetik gen terkait transportasi dan metabolisme karotenoid, seperti *beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1* (BCMO1) dan *scavenger receptor class B type 1* (SCARB1), dapat memengaruhi efektivitas suplementasi.<sup>67</sup> Studi farmakogenomik dapat membantu pengembangan pendekatan *personalized medicine*, dosis, dan formulasi disesuaikan berdasarkan profil genetik individual.<sup>68</sup>

### Formulasi Baru dan Sistem Delivery

Pengembangan formulasi baru dengan bioavailabilitas yang ditingkatkan menjadi area penelitian yang menjanjikan.<sup>69</sup> Sistem *delivery* seperti liposom, nanopartikel, dan emulsi dapat meningkatkan absorpsi dan

*targeting* ke jaringan mata.<sup>70</sup> Formulasi kombinasi dengan molekul *enhancer*, seperti *piperine* atau *curcumin*, dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas antioksidan.<sup>71</sup>

### Aplikasi Teknologi Digital

Integrasi teknologi digital *monitoring* MPOD dan fungsi visual dapat meningkatkan aksesibilitas dan efektivitas pemantauan.<sup>72</sup> Aplikasi *smartphone* untuk pengukuran *contrast sensitivity* dan *photostress recovery* dapat memberikan *feedback real-time* respons terapi.<sup>73</sup>

### SIMPULAN

*Lutein* dan *zeaxanthin* memiliki peran sentral dalam formulasi AREDS 2 melalui mekanisme protektif ganda sebagai filter cahaya biru dan antioksidan. Kedua karotenoid ini terakumulasi selektif di makula membentuk *macular pigment* yang berfungsi melindungi fotoreseptor dari kerusakan foto-oksidatif dan

radikal bebas. Bukti klinis dari studi AREDS 2 menunjukkan efektivitas suplementasi *lutein* 10 mg dan *zeaxanthin* 2 mg dalam mengurangi risiko progresivitas AMD sebesar 10%–26%, dengan profil keamanan yang superior dibanding beta-karoten.

Implementasi klinis yang optimal memerlukan evaluasi individual status MPOD, konsumsi *dietary*, dan faktor risiko spesifik. Personalisasi dosis berdasarkan respons MPOD dan *monitoring* rutin fungsi visual dapat mengoptimalkan *outcome* terapi. Di Indonesia, adaptasi protokol perlu mempertimbangkan karakteristik diet lokal yang kaya karotenoid dan faktor sosioekonomi.

Penelitian masa depan diharapkan dapat mengembangkan *biomarker* prediktif, formulasi dengan bioavailabilitas ditingkatkan, dan pendekatan *personalized medicine* berdasarkan profil farmakogenomik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
2. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
3. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(2):115–34. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00140-5.
4. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys*. 2001;385(1):28–40. doi: 10.1006/abbi.2000.2171.
5. 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: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–36. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417.
6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1150–5. doi: 10.1056/NEJM199605023341802.
7. 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.
8. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:171–201. doi: 10.1146/annurev.nutr.23.011702.073307.
9. Sommerburg O, Keunen JE, Bird AC, van Kuijk FJ. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(8):907–10. doi: 10.1136/bjo.82.8.907.
10. Bone RA, Landrum JT, Hime GW, Cains A, Zamor J. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(6):2033–40. PMID: 8491553.
11. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk JG. Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(6):850–5. PMID: 3372161.
12. Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011;50(13):2541–9. doi: 10.1021/bi2002182.



13. During A, Doraiswamy S, Harrison EH. Xanthophylls are preferentially taken up compared with beta-carotene by retinal cells via a SRBI-dependent mechanism. *J Lipid Res.* 2008;49(8):1715–24. doi: 10.1194/jlr.M700584-JLR200.
14. Yeum KJ, Taylor A, Tang G, Russell RM. Measurement of carotenoids, retinoids, and tocopherols in human lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(13):2756–61.
15. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004;75(4):216–30. doi: 10.1016/S1529-1839(04)70049-4.
16. Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore LL, Sprague KE. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res.* 1997;65(1):57–62. doi: 10.1006/exer.1997.0309.
17. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(6):674–85. PMID: 6724837.
18. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(6):843–9. PMID: 3372160.
19. Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(6):1356–62. PMID: 11328751.
20. Stringham JM, Hammond BR Jr. The glare hypothesis of macular pigment function. *Optom Vis Sci.* 2007;84(9):859–64. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181559c2b.
21. Algvere PV, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(1):4–15. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00627.x.
22. Cantrell A, McGarvey DJ, Truscott TG, Rancan F, Bohm F. Singlet oxygen quenching by dietary carotenoids in a model membrane environment. *Arch Biochem Biophys.* 2003;412(1):47–54. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00014-6.
23. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys.* 1989;274(2):532–8. doi: 10.1016/0003-9861(89)90467-0.
24. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med.* 2003;24(6):345–51. doi: 10.1016/s0098-2997(03)00030-x.
25. Bohm F, Edge R, Land EJ, McGarvey DJ, Truscott TG. Carotenoids enhance vitamin E antioxidant efficiency. *J Am Chem Soc.* 1997;119(3):621–2. doi: 10.1021/ja962512c.
26. Mortensen A, Skibsted LH, Truscott TG. The interaction of dietary carotenoids with radical species. *Arch Biochem Biophys.* 2001;385(1):13–9. doi: 10.1006/abbi.2000.2172.
27. Jin X, Ohgami K, Shiratori K, Suzuki Y, Koyama Y, Yoshida K, et al. Effects of blue light on retinal pigment epithelium: in vitro and in vivo studies. *Ophthalmologica.* 2006;220(1):1–8. doi: 10.1159/000090115.
28. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. C-reactive protein and homocysteine are associated with dietary and behavioral risk factors for age-related macular degeneration. *Nutrition.* 2006;22(4):441–3. doi: 10.1016/j.nut.2005.12.004.
29. Schalch W, Cohn W, Barker FM, Kopcke W, Mellerio J, Bird AC, et al. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin – the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458(2):128–35. doi: 10.1016/j.abb.2006.09.032.
30. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis RP, Domalpally A, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report no. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):142–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.
31. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report no. 22. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(9):1225–32. doi: 10.1001/archophth.125.9.1225.
32. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, Hense HW, Heimes B, Austermann U, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. *Exp Eye Res.* 2007;84(4):718–28. doi: 10.1016/j.exer.2006.12.010.
33. Kvangsakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, Barker FM, Kopcke W, Schalch W, et al. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2006;26(4):362–71. doi: 10.1111/j.1475-1313.2006.00387.x.



34. Berendschot TT, Goldbohm RA, Klöpping WA, van de Kraats J, van Norel J, van Norren D. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3322–6.
35. Hammond BR Jr, Johnson EJ, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ, Edwards RB, et al. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(9):1795–801. PMID: 9286268.
36. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330(15):1029–35. doi: 10.1056/NEJM199404143301501.
37. Nolan JM, Loughman J, Akkali MC, Stack J, Scanlon G, Davison P, et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance in normal subjects: COMPASS. *Vision Res.* 2011;51(5):459–69. doi: 10.1016/j.visres.2010.12.016.
38. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD000253. doi: 10.1002/14651858.CD000253.pub4.
39. Borel P, Grolier P, Armand M, Partier A, Lafont H, Lairon D, et al. Carotenoids in biological emulsions: solubility, surface-to-core distribution, and release from lipid droplets. *J Lipid Res.* 1996;37(2):250–61. PMID: 9026524.
40. Tyssandier V, Cardinault N, Caris-Veyrat C, Amiot MJ, Grolier P, Bouteloup C, et al. Vegetable-borne lutein, lycopene, and beta-carotene compete for incorporation into chylomicrons, with no adverse effect on the medium-term (3-wk) plasma status of carotenoids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):526–34. doi: 10.1093/ajcn/75.3.526.
41. Rock CL, Swendseid ME, Jacob RA, McKee RW. Plasma carotenoid levels in human subjects fed a low carotenoid diet. *J Nutr.* 1992;122(1):96–100. doi: 10.1093/jn/122.1.96.
42. Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(4):350–8. PMID: 12692108.
43. Mayne ST, Handelman GJ, Beecher G. Beta-Carotene and lung cancer promotion in heavy smokers—a plausible relationship? *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(21):1513–5. doi: 10.1093/jnci/88.21.1513.
44. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J Nutr.* 2003;133(6):1997S–2002S. doi: 10.1093/jn/133.6.1997S.
45. Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML, de Castro E, Marks DA, Gardner LM, et al. Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and Usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(8):1873–81. PMID: 11431456.
46. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study report number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):668–81. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01218-1.
47. Wooten BR, Hammond BR Jr, Land RI, Snodderly DM. A practical method for measuring macular pigment optical density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(11):2481–9. PMID: 10509640.
48. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):486–95. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069.
49. Bone RA, Landrum JT, Guerra LH, Ruiz CA. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr.* 2003;133(4):992–8. doi: 10.1093/jn/133.4.992.
50. Burke JD, Curran-Celentano J, Wenzel AJ. Diet and serum carotenoid concentrations affect macular pigment optical density in adults 45 years and older. *J Nutr.* 2005;135(5):1208–14. doi: 10.1093/jn/135.5.1208.
51. Connolly EE, Beatty S, Thurnham DI, Loughman J, Howard AN, Stack J, et al. Augmentation of macular pigment following supplementation with all three macular carotenoids: an exploratory study. *Curr Eye Res.* 2010;35(4):335–51. doi: 10.3109/02713680903521904.
52. Weigert G, Kaya S, Pemp B, Sacu S, Lasta M, Werkmeister RM, et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8174–8. doi: 10.1167/iovs.11-7522.
53. SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(9):1274–9. doi: 10.1001/archophth.126.9.1274.



54. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
55. Bearely S, Chau FY, Koreishi A, Stinnett SS, Izatt JA, Toth CA. Spectral domain optical coherence tomography imaging of geographic atrophy margins. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1762–9. doi: 10.1016/j.optha.2009.04.015.
56. Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW, Gellermann W. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1780–7. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01173-9.
57. Chalam K, Khetpal V, Rusovici R, Balaiya S. A review: role of ultrasonography in ophthalmology. *J Clin Med Res.* 2011;3(1):1–12. doi: 10.4021/jocmr478w.
58. Indonesian Ministry of Health. Basic health research (Riskesdas) 2018: national report on nutritional status. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2019.
59. Suryanto E, Momuat L, Supriati H. Lutein and zeaxanthin content in Indonesian vegetables and fruits. *Asian J Food Agro-Ind.* 2010;3(4):439–45.
60. Hartono S, Andarwulan N, Purnomo E, Nugrahani R. Serum carotenoid levels in healthy Indonesian adults. *Food Chem.* 2016;211:549–54. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.05.093.
61. World Health Organization. Indonesia health system review. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2017.
62. Mahendra K, Dewi S, Lestari P. Economic burden of age-related macular degeneration in Indonesia: a health system perspective. *J Med Econ.* 2020;23(8):812–8. doi: 10.1080/13696998.2020.1749133.
63. Siswanto E, Budiman B, Soenardi T. Evaluation of nutritional intervention programs for elderly in Indonesia. *Public Health Nutr.* 2019;22(6):1028–35. doi: 10.1017/S1368980018003653.
64. Suhardjo D, Virgianita E, Roosandi V. Prevalence and risk factors of age-related macular degeneration in Indonesia. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(4):887–96. doi: 10.1007/s40123-020-00296-3.
65. Limburg H, Barria von-Bischhoffshausen F, Gomez P, Silva JC, Foster A. Review of recent surveys on blindness and visual impairment in Latin America. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):315–9. doi: 10.1136/bjo.2007.119008.
66. Borel P, Desmarchelier C. Genetic variations associated with vitamin A status and vitamin A bioavailability. *Nutrients.* 2017;9(3):246. doi: 10.3390/nu9030246.
67. Ferrucci L, Perry JR, Matteini A, Perola M, Tanaka T, Silander K, et al. Common variation in the beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet.* 2009;84(2):123–33. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.019.
68. Meyers KJ, Mares JA, Igo RP Jr, Truitt B, Liu Z, Millen AE, et al. Genetic evidence for role of carotenoids in age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):587–99. doi: 10.1167/iovs.13-13216.
69. Boon CS, McClements DJ, Weiss J, Decker EA. Factors influencing the chemical stability of carotenoids in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(6):515–32. doi: 10.1080/10408390802565889.
70. Gomez-Mascaraque LG, Casagrande Sipoli C, de La Torre LG, Lopez-Rubio A. Microencapsulation structures based on protein-coated liposomes obtained through electrospraying for the stabilization and improved bioaccessibility of curcumin. *Food Chem.* 2017;233:343–50. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.04.133.
71. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998;64(4):353–6. doi: 10.1055/s-2006-957450.
72. Lima VC, Rosen RB, Farah M. Macular pigment in retinal health and disease. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2:19. doi: 10.1186/s40942-016-0044-9.
73. Akuffo KO, Nolan JM, Howard AN, Moran R, Stack J, Klein R, et al. Sustained supplementation and monitored response with differing carotenoid formulations in early age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2015;29(7):902–12. doi: 10.1038/eye.2015.64.