

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

**PENATAL AKSANAAN TERKINI AGE
RELATED MACULAR DEGENERATION
(ARMID) EKSUDATIF)**

**ROMI YUSARDI
KHALILUL RAHMAN**



**Program Pendidikan Dokter Spesialis Mata
Fakultas Kedokteran Univ. Andalas
Padang 2007**

PENDAHULUAN

Age-Related Macular Degeneration (ARMD) merupakan penyebab utama timbulnya gangguan visus pada penduduk di Negara industrial (Kahn, 1977; Attebo, 1996; Klaver, 1998). Di Amerika, ARMD dengan berbagai derajat perubahan makula *age-related* merupakan penyebab kehilangan visus yang bersifat ireversibel terbanyak pada penduduk berusia lebih dari 50 tahun, yakni lebih dari 10% populasi usia antara 65 – 74 tahun dan 25% pada populasi diatas 74 tahun (Bressler, 2003)^(2,5,6,9,10,11,19,20).

Degenerasi makula dibagi menjadi dua tipe yakni tipe kering (*dry type*) dan tipe basah (*Wet type*). ARMD tipe kering atau disebut juga tipe non-eksudatif, merupakan perubahan berupa atrofi maupun hipertrofi epitel pigmen retina (*Retinal Pigment Epithelium /RPE*) di bawah sentral makula, hingga timbul gambaran drusen di bawah RPE. Penderita ARMD non eksudatif dapat berlanjut menjadi ARMD eksudatif, yakni berupa ARMD akibat terbentuknya membran neovaskuler koroid (*Choroidal neovascular/CNV*) dibawah retina, adanya kebocoran cairan dan darah, dan menimbulkan jaringan parut dalam waktu yang singkat.

Sebagian besar penderita ARMD memperlihatkan gambaran drusen didaerah makula atau atrofi epitel pigmen. 10 % ARMD bermanifestasi sebagai ARMD eksudatif, berupa neovaskuler koroid, RPE detachment, robekan epitel retina, jaringan ikat fibrovaskuler, dan perdarahan vitreus⁽¹⁵⁾. Kira-kira 10-20% adalah pasien ARMD non eksudatif, akan berlanjut menjadi eksudatif ARMD (Tielsch, 1995). Sehingga sekitar 1,75 juta dari 8 juta orang yang mengalami perubahan *macula age-related* di Amerika menderita penyakit yang lanjut dengan manifestasi berupa kehilangan visus yang berat (Bressler, 2003; Friedman, 2004)⁽⁵⁾.

ARMD berpengaruh terhadap meningkatkan angka depresi di negara berkembang (Brody; 2001); Casten, 2004). Hal ini disebabkan oleh kegiatan sehari-hari yang banyak membutuhkan penglihatan, maka adanya ARMD akan menurunkan segala aspek kualitas hidup penderitanya (Dough, 2004)

Penelitian menunjukkan Bangsa Kaukasia lebih sering mengalami ARM dan kehilangan visus akibat ARMD dibandingkan bangsa Afrika (Sommner, 1991) maupun keturunan Hispanic (Cruickshanks, 1993). Akan tetapi terdapat penelitian lain yang tidak menunjukkan perbedaan kejadian ARMD pada keturunan ras Kaukasia dan keturunan Afrika (Das, 1994; Miyazaki, 2003).⁽⁵⁾

Data penelitian menunjukkan wanita memiliki risiko menderita ARMD yang lebih tinggi dari pada pria (Klein, 1992, 1995; Kini, 1978). Menurut klasifikasi internasional ARMD tidak dapat didiagnosa pada pasien berusia dibawah 50 tahun (Bird, 1995). Penelitian menunjukkan hubungan prevalensi, insiden ARMD dengan meningkatnya usia (Leibowitz, 1980; Klein 1992; Klein 1997; Seddon, 2003; Friedman, 2004)^(5,11).

Pada tahun 1995, suatu grup penelitian epidemiologi (international ARM Epidemiologic Study Group) membuat kriteria yang lebih tegas untuk mendiagnosis ARMD. Penderita yang mengalami perubahan makula yang age-related non eksudatif minimal hingga sedang diklasifikasikan sebagai penderita Age-Related Maculopathy (ARM). Dengan demikian, atrofi lanjut (seperti atrofi geografik) dengan atau tanpa adanya membran CNV didiagnosa sebagai ARMD. ARMD kemudian dikelompokkan menjadi tipe non eksudatif (seperti atrofi geografik) dan eksudatif (terdapat CNV) (Bord 1995)⁽⁵⁾.

80-90% penderita yang mengalami perubahan makula 'age-related', hanya menunjukkan gambaran drusen dan perubahan warna ringan pada RPE. Penderita ini cenderung menunjukkan gejala yang minimal, berupa agak kaburnya lapangan pandang sentral, kesulitan pada saat membaca, gangguan kontras dan warna, serta sedikit metamorpsia. 10 – 15% penderita yang mengalami perubahan makula yang didiagnosa sebagai ARMD tidak merasa sakit, bersifat progresif, kabur lapangan pandang sentral sedang hingga berat dan mengalami metamorpsia yang sedang hingga berat.^(5,15)

Berapa besar masalah ARMD di negara-negara Asia Pasifik hingga sekarang masih belum jelas. Hal ini diduga akibat masih kurangnya penelitian dan mahalnya biaya untuk mengumpulkan data, masih kurangnya oftalmologis, besarnya biaya pelayanan kesehatan serta masih kurang waspada masyarakat terhadap ARMD⁽¹²⁾.

Definisi Age –Related Macular Degeneration

Berbagai definisi dibuat untuk menggambarkan suatu kelainan degenerasi makula akibat faktor usia. Dalam beberapa penelitian kita dapat menemukan beberapa definisi ARMD, diantaranya ⁽¹⁾:

1. Fermingham Eye Study : mata didiagnosa mengalami degenerasi makula senilis jika visus 20/30 atau kurang dan pemeriksaan oftalmologis ditemukan perubahan makula atau polus posterior disebabkan karena proses penuaan (senilis).
2. National Health and Nutrition Eye Study: hilangnya reflek makula, dispersi pigmen, serta redupnya (drusenya) daerah makula yang berhubungan dengan visus 20/25 atau kurang yang diduga timbul akibat kelainan tersebut. *Age –related diskiform macular degeneration*: perdarahan koroid dan proliferasi jaringan penunjang dibawah retina. *Age-Related circinate macular degeneration*: akumulasi perimacular lipid dibawah retina. Usia dibatasi 1 – 74 tahun.
3. Gisborne Study: jika visus pada mata yang terkena 6/9 (20/30) atau lebih buruk dan degenerasi makula senilis diidentifikasi kemungkinan sebagai penyebabnya. Usia \geq 65 tahun.
4. Copenhagen Study: koreksi visus terbaik termasuk dengan pinhole 6/9 atau kurang, yang dijelaskan oleh adanya perubahan morfologi makula yang berhubungan dengan usia. Perubahan Atrofi (dry): epitel pigmen yang kacau (atrofi/clustering) dan atau adanya daerah kecil yang drusen atau berukuran sedang, atau besar dan atrofi/sklerosis khoroid makula senilis tanpa keterlibatan fundus secara umum. Eksudatif (wet): elevasi lapisan neurosensorik retina dan atau lapisan epitel disertai hemoragis, dan atau eksudat dan atau jarignan fibrovaskuler. *Age-related macular changes without visual impairment (AMCW)* adalah suatu keadaan dengan morfologis yang mirip diatas tetapi tanpa adanya gangguan visus. Usia berkisar antara 60 -80 tahun.
5. Chesapeake Bay Study: tidak ada definisi spesifik yang dibuat, namun pengertian atrofi geografik adalah suatu daerah atrofi RPE dengan batas

(demarkasi) yang jelas dimana retina permukaannya menipis. Perubahan eksudatif: adanya neovaskularisasi khoroid, detachment RPE dan jaringan parut. Derajat ARMD dibagi atas:

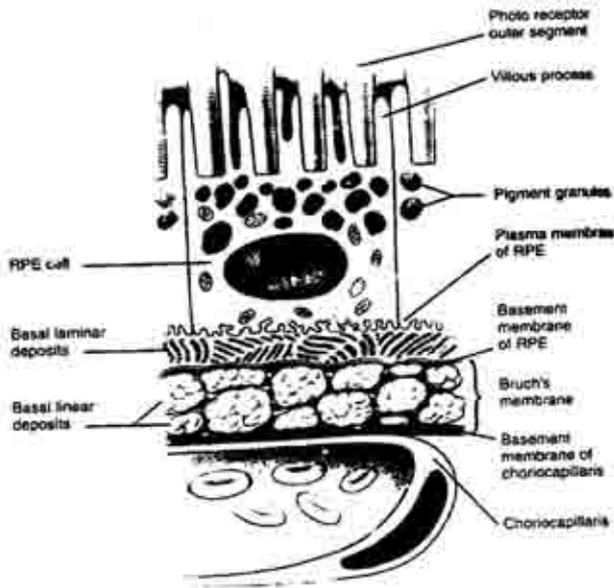
- a. Grade 4 : atofi geografik RPE atau perubahan eksudatif
 - b. Grade 3 : mata dengan gambaran drusen atau hiperpigmentasi fokal RPE
 - c. Grade 2 : mata dengan gambaran daerah drusen yang kecil, berjumlah > 20 pada daerah 1500 mikron dari daerah sentral retina
 - d. Grade 1: mata dengan paling kurang lima buah daerah drusen kecil pada jarak 500 mikron dari daerah foveal sentral atau paling kurang 10 buah daerah drusen pada jarak antara 1500 dan 3000 mikron dari daerah fovea sentral. Tanpa gangguan visus. Usia > 30 tahun.
6. Beaver Dam Study : early age maculopathy adalah suatu keadaan soft drusen yang tidak jelas atau retikuler dengan degenerasi RPE atau peningkatan pigmen retina di daerah makula. Late-age maculopathy adalah adanya tanda-tanda ARMD eksudatif atau atrofi geografik. Usia antara 43 – 86 tahun
7. Rotterdam Study: semua perubahan makulopati dalam radius 3000 mikron dari foveola. ARM lanjut (ARMD) : adanya degenerasi makula atrofi (atrofi RPE berbatas jelas hingga pembuluh darah koroid dapat terlihat) dan/atau ARMD neovaskuler (lepasnya RPE serosa maupun hemoragik dengan membran neovaskuler atau hemoragik, dan/atau jaringan ikat periretina) yang disebabkan oleh faktor usia. Usia \geq 55 tahun.

Walaupun beberapa tipe ARMD eksudatif dapat diobati, akan tetapi manfaat terapi masih rendah. Saat ini intervensi yang diberikan bagi penderita ARM adalah penggunaan antioksidan dosis tinggi. Akan tetapi terapi ini hanya memperlambat progresifitas penyakit saja pada sebagian pasien, namun tidak memperbaiki kerusakan yang telah terjadi. Setelah timbul ARMD eksudatif, terapi ditujukan terhadap neovaskuler yang timbul dengan laser fotokoagulasi, terapi fotodinamik (PDT) dengan verteporfin, dan terapi pegatanib sodium intravitreal⁽⁵⁾.

Hanya sebagian kecil kasus ARMD eksudatif yang dapat diterapi dengan laser. kira-kira setengah dari pasien yang menjalani terapi fotokoagulasi laser panas, akan mengalami CNV yang persisten atau rekuren dalam 2 tahun. Terapi fotokoagulasi panas sendiri dapat menimbulkan skotoma sentral jika CNV berada di subfoveal, sehingga banyak dokter yang tidak menggunakan laser panas untuk mengatasi CNV subfoveal⁽⁵⁾.

Pada tahun 2000, Food and Drug Administration (FDA) Amerika menyetujui penggunaan PDT sebagai terapi CNV subfoveal. Akan tetapi PDT hanya mmbatasi kehilangan penglihatan , dan sering kali mmbutuhkan terapi yang berulang ⁽⁵⁾. Pada tanggal 17 Desember 2004, FDA menetujui penggunaan pegatanib sodium yang merupakan inhibitor "*vascular endothelial growth factor*" (VEGF) yang diberikan secara intra vitreal dan perlu diulang tiap 6 minggu sebagai terapi ARMD.

PATOFISIOLOGI



Berbagai teori dikemukakan untuk menjelaskan bagaimana patogenesis timbulnya ARMD, termasuk bagaimana peranan RPE dan membrana Bruch, abnormalitas perfusi okuler, defek genetik dan pengaruh oksidatif.

Teori terdahulu menjelaskan terjadi proses penumpukan sisa dari fagositosis sel-sel rod dan cone di RPE dan membesarnya sel RPE yang akan mengakibatkan terbentuknya warna drusen dan gangguan fungsi sel-sel RPE. (eagle, 1984; Young 1987) ⁽⁵⁾.

Perubahan yang terjadi pada daerah makula orang berusia lanjut dapat berupa ^(2,13):

- Berkurangnya fotoreseptor
- Perubahan ultrastruktur epitel pigmen berupa berkurangnya granula melanin, pembentukan granula lipofusin, dan akumulasi zat sisa
- Deposit di lamina basalis, sepanjang lapisan kolagen antara lamina basal (membran plasma) RPE dan bagian dalam membran basement RPE.
- Perubahan progresif pada koriokapilaris

Deposit pada membrana Bruch mengakibatkan penebalan membran Bruch, hingga mengakibatkan terlepasnya epitel pigmen (epithelial detachment of RPE). Jika ukurannya kecil, bagian RPE tersebut akan terlihat drusen, namun jika cukup

luas akan dikenali sebagai *epithelial detachment of RPE*. Daerah drusen dikatakan kecil jika ukurannya kurang 64µm. Jika diameternya mencapai 125 µm atau lebih disebut berukuran besar (luas). Ukuran drusen yang luas lebih cenderung untuk berkembang menjadi atrofi atau diikuti oleh timbulnya CNV dibanding drusen berukuran kecil^(2,6,20).

Atrofi pada sel RPE disebut juga dengan atrofi RPE geografik. Atrofi RPE mengakibatkan pembuluh darah koroid dibawahnya akan terlihat jelas. RPE atrofi sering diikuti oleh atofinya sel fotoreseptor diatasnya. Atrofi RPE berhubungan dengan gangguan visus pada penderita ARMD, tergantung dari luas atrofi yang terjadi.

Setiap gangguan pada membrana Bruch dapat mengakibatkan terbentuknya neovaskuler yang berasal dari koriokapilaris yang akan menembus membrana Bruch. Pembuluh darah baru disertai oleh fibroblast membentuk kompleks fibrovaskuler di dalam membrana Bruch. Jaringan fibrovaskuler ini dapat merusak struktur koriokapilaris normal, membran Bruch,dan RPE. Bahkan dapat merusak sel fotoreseptor^(2,14,18).

Teori vaskular menjelaskan bahwa pada ARMD timbul deposit lipid di sklera dan membrana Bruch sehingga terjadi kekakuan skera dan kelainan perfusi pada khoroid. Hal ini nantinya akan mengganggu fungsi transpor metabolik RPE (friedman, 1995 dan 1997)^(5,10).

Teori lain mengemukakan adanya keterlibatan mutasi genetik terhadap timbulnya ARMD, yaitu adanya gen pelengkap faktor H pada kromosom 1 (Allikmets, 1997; Klaveer. 1998; Stone 1999; Edward, 2005; Haines; 2005; Klein, 2005). Selan itu terdapat teori terdapatnya kekurangan pigmen lutein dan zeaxantin makula dianggap ikut mempengaruhi perjalanan penyakit ARMD. Pigmen ini dianggap berperan dalam membatasi efek zat oksidatif (Katz, 1982; Snodderly, 1984; Schalch, 1992; Seddon, 1994) serta juga berfungsi sebagai filter terhadap gelombang cahaya yang berbahaya (Bone, 1985)^(5,10).

Penelitian oleh J Thronton, dkk menemukan hubungan yang erat antara merokok dengan ARMD. Mereka menduga bahwa rokok bersifat toksik terhadap retina. Dari 17 penelitian ternyata 13 penelitian membuktikan hubungan yang erat

antara rokok dan ARMD dimana rokok akan meningkatkan resiko ARMD dua hingga tigakali lipat dibandingkan mereka yang tidak merokok^(19,22).

Gambaran Klinis

Penderita ARMD non eksudatif biasanya memiliki gejala yang ringan, dengan keluhan kabur lapangan pandang sentral yang minimal, gangguan kontras, dan metamorphopsia ringan. Jika timbul atrofi geografi di daerah fovea, pasien dapat mengeluhkan adanya skotoma sentral, yang dapat berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun.

Penderita ARMD eksudatif biasanya mengeluhkan kabur lapangan pandang sentral yang progresif tanpa rasa nyeri, yang dapat timbul secara akut atau tanpa disadari. Pasien yang mengalami perdarahan subretina akibat CNV biasanya mengeluhkan onset yang akut. Pasien dengan membran CNV yang tidak jelas mungkin mengalami kabur akibat adanya cairan sub retina atau akibat lepasnya epitel pigmen (PEDs). Pasien tersebut mengeluhkan skotoma sentral relatif atau absolut, metamorphopsia, dan kesukaran saat membaca.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan ARMD yang timbul bilateral, namun bisa asimetris. Visus dapat terganggu. Amsler grid menunjukkan skotoma relatif atau metamorphopsia. Pemeriksaan biomikroskop penderita ARMD non eksudatif menunjukkan drusen pada RPE, hipertropi RPE dan Atrofi RPE. Pada penderita ARMD eksudatif didapatkan cairan subretinal, PEDs, lipid subretinal, atau perdarahan sub retinal berbentuk flek khususnya didaerah pinggir CNV, dan kadang kala kita dapat menemukan gejala yang kompleks. Ada kalanya perdarahan sub retinal dapat menjadi perdarahan vitreus.

Selain pengaruh faktor usia, diduga faktor lain berupa: riwayat penggunaan tembakau juga berperan dalam meningkatkan faktor risiko timbulnya ARMD (Seddon, 1996; Christen, 1996), kegemukan (Klen, 2001) dan faktor genetik (Seddon, 1997)^(5,22).

Terapi

Meskipun beberapa ARMD dapat diobati, akan tetapi mafaat terapi masih rendah, sehingga orang lebih tertarik pada terapi untuk menghambat atau

menghentikan progresifitas ARMD atau pada terapi terhadap faktor penyebab penurunan visus penderita. Saat ini terapi menggunakan antioksidan dosis tinggi digunakan untuk memperlambat progresifitas namun tidak mengembalikan kerusakan yang sudah terjadi. Setelah ARMD menjadi eksudatif maka diberikan terapi fotokoagulasi dengan laser, photodynamic therapy (PDT) dengan verteporfin, dan terapi pegaptanib sodium intravitreal.

L. Terapi Laser

Thermal laser photocoagulation ^(2,5)

Oftalmologis biasanya menggunakan laser panas untuk menghancurkan CNV yang merupakan terapi utama ARMD eksudatif berdasarkan hasil penelitian MPS. Penelitian yang dilakukan pada tahun 1980-an dan didukung oleh National Institutes of Health, menunjukkan fotokoagulasi laser ektrafoveal, juxtafoveal, dan neovaskuler koroid subfoveal mampu menghambat risiko penurunan visus penderita dibandingkan jika hanya dibiarkan saja.

Pasien mendapatkan terapi laser jika terdapat neovaskuler koroid. Akan tetapi hanya 13 – 26 % penderita ARMD eksudatif yang memiliki gambaran seperti ini. Sekitar setengah dari penderita yang menjalani fotokoagulasi ternyata neovaskularisasi bersifat persisten atau rekuren dalam 2 tahun.

Walaupun data MPS menunjukkan hasil fotokoagulasi laser pada neovaskularisasi koroid lebih baik dibandingkan membiarkannya saja, akan tetapi banyak optalmologis tidak menggunakan fotokoagulasi laser panas tersebut karena dapat mempercepat timbulnya skotoma sentral^(5,6).

Feeder-Vessel Photocoagulation ⁽⁵⁾

Angiografi Indocyanine green (ICG) memungkinkan identifikasi secara tepat terhadap pembuluh darah termasuk neovaskularisasi sub koroid di subfovea. Beberapa penelitian telah dilakukan dengan memanfaatkan fotokoagulasi laser terhadap pembuluh darah ekstra fovea untuk menghancurkan asal neovaskularisasi yang timbul dengan tetap melindungi jaringan foveal sekitarnya dari kerusakan.

Pada tahun 1998, Shirage dan kawan-kawan melaporkan sekitar 70% pasien yang diterapi dengan cara ini ternyata menunjukkan resolusi neovaskuler khoroid sempurna, dan 68% pasien menunjukkan visus yang menetap atau bahkan membaik. Penelitian lain menunjukkan hasil yang lebih jelek (Bloom 1998, Freud 1998, Staureghi 1998). Tahun 2002 Piermarocchi mendapatkan bahwa kemampuan ICG untuk mendeteksi pembuluh darah meningkat setelah

penggunaan IDT dari 22,4% menjadi 84% setelah IDT, sehingga dianjurkan untuk menggunakan PDT sebagai adjuvan terapi pada fotokoagulasi pembuluh darah.

Transpupillary Thermotherapy (TTT) ^(5,6,13)

Dengan menggunakan TTT, daerah kompleks neovaskuler koroid (CNV) perlahan-lahan dihangatkan dengan laser inframerah (810nm). Gelombang inframerah diarahkan tegak lurus dengan retina dan RPE untuk memaksimalkan efek terhadap membran CNV namun dengan efek termal minimal terhadap retina sekitarnya.

Walaupun mekanisme destruksi CNV belum jelas, penelitian menunjukkan TTT berpengaruh terhadap aliran darah koroid (Ciulla,2001). TTT dianggap bermanfaat pada neovaskuler koroid subfovea yang tersembunyi. Pada suatu penelitian restrospektif didapatkan 16 mata dari 15 orang pasien neovaskuler koroid subfovea yang tersembunyi yang diterapi dengan termotrapi transpupilari ternyata 94% mata menunjukkan berkurangnya eksudat, yang diobservasi dengan menggunakan angiografi fluoresen dan tak seorang pun yang menunjukan efek yang merusak (Reichel, 1999). Suatu penelitian dengan menggunakan Verteporfin pada terapi fotodinamik (Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP)) menunjukkan bahwa pada pasien neovaskuler koroid tersembunyi yang mendapatkan TTT ternyata menunjukkan hasil yang mirip dengan pasien yang telah memperoleh terapi verteporin selama 6 dan 12 bulan (Algevere, 2003).

Penelitian retrospektif terhadap termoterapi transpupil bagi membran neovaskuler koroid tersembunyi pada penderita ARMD (TTT4CNV) secara random, *double blind*, dan dengan kontrol plasebo telah dilakukan dengan melibatkan 302 orang pasien, pada 22 rumah sakit pusat mata. Mata dengan membran CNV tersembunyi dan visus antara 20/50 dan 20/200 dipilih secara random untuk diterapi dengan TTT atau dengan plasebo (Optimed, 2002; Nader, 2004). Ternyata tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok, namun analisa menunjukkan dari 116 pasien dengan visus sama atau lebih buruk dari 20/100 menunjukkan perbaikan visus yang cukup bermakna pada grup TTT dalam 18 bulan (Schultz, 2005).

Terapi fotodinamik (Photodynamic Therapy) ^(2,5,6,7,23)

Pada PDT, energi laser dan zat fotosensitizer intra vaskuler digunakan untuk mendapatkan efek terapi. Setelah injeksi intravena dan menunggu beberapa saat agar zat fotosintetizer terkumpul di jaringan neovaskuler, membran CNV dirangsang oleh sinar dengan panjang gelombang tertentu untuk mengaktifkan zat fotosensitizer, yang akan bereaksi dengan air menghasilkan oksigen dan zat radikal bebas hidroksil (Aveline, 1994). Radikal bebas tersebut nantinya akan menginduksi sumbatan pembuluh darah yang patologis melalui aktivasi platelet dalam jumlah yang besar dan trombosis tanpa mengenai pembuluh darah yang normal (Allison, 1991; Hunt, 1999).

Intensitas panjang gelombang yang digunakan idealnya cukup rendah hingga daerah jaringan tanpa neovaskuler yang teradiasi tidak mengalami kerusakan. Variabel penting yang harus diperhitungkan adalah konsentrasi zat warna yang disuntikkan, sifat fotokimia zat warna, dan interval antara waktu injeksi dan onset radiasi, intensitas dan spesifisitas sinar yang digunakan, serta lamanya penyinaran (Hope-Ross, 1994; Moriarty, 1994; Reichel, 1994).

Terapi Verteporfin ^(5,23,24)

Pada bulan April 2000, FDA mengesahkan penggunaan verteporfin (visudyne; QLT therapeutics Inc, British Columbia, Canada, dan Novartis Ophthalmics, Bulach, Switzerland) untuk digunakan pada pasien CNV subfovea yang disebabkan oleh ARMD. Verteporfin merupakan porfirin yang dimodifikasi dengan puncak absorpsi sekitar 689 nm yang diberikan secara intravena selama 10 menit. Setelah 5 menit, kompleks CNV disinari melalui pupil dengan laser dioda berdiameter besar dengan gelombang 689 nm selama 83 detik. Energi laser akan mengaktifasi fotosintetizer intravaskuler dan menstimulasi aksi fotodinamik terhadap CNV.

Pada tahun 1999 dan 2001 hasil penelitian terhadap pengobatan AMD dengan PDT (Treatment of AMD with PDT; TAP) dipublikasikan. Penelitian fase III yang dilakukan secara prospektif, double-blind, dengan menggunakan kelompok kontrol plasebo terhadap 609 subjek menunjukkan pada tahun pertama ternyata terjadi penurunan visus yang kurang dari 15 huruf pada chart pada 67%

kelompok yang diterapi, dan 39% pada kelompok kontrol ($p < 0.001$) jika dominan CNV klasik. Jika CNV klasik kurang dari 50% dari semua kompleks, ternyata tidak terdapat perbedaan visus yang bermakna. Penelitian ini juga mendapatkan bahwa 90% subjek membutuhkan pengobatan hingga 3 bulan dan rata-rata memerlukan 3 kali terapi ulangan dalam tahun pertamanya (TAP Study Group 1999). Pada tahun kedua diperoleh ternyata 59% subjek menunjukkan perbaikan visus yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol yang hanya 31% jika lesi predomnan klasik (Bressler, 2001).

Karena 80% penurunan visus yang terjadi pada kelompok yang mendapatkan verteporfin timbul dalam 6 bulan neovaskularisasi korid, maka dilakukan uji tahap III terhadap pengobatan ulang secara dini dengan verteporfin (verteporfin Early Retreatment (VER) dilakukan pada 323 orang pasien untuk membandingkan manfaat pengobatan dengan interval 6 minggu dibandingkan standar 12 Minggu (Ridley, 2003; LuEster T. Mertz Retinal Research Centre). Hasil sementara setelah 12 bulan tidak menunjukkan hasil perbaikan visus yang lebih baik pada kelompok yang 6 minggu dibanding standar.

Penelitian The Verteporfin with Altered (delayed) Light in Occult (VALIO) dilakukan untuk mengevaluasi apakah dengan menunda penyinaran 30 menit setelah infus verteporfin (standar 15menit) akan meningkatkan hasil penghambatan CNV. Data fase II pada follow up enam bulan menunjukkan kelompok yang disinari 30 menit setelah infus diberikan kehilangan visus hingga 1,3 garis visus, sedangkan kelompok yang diterapi setelah 15 menit kehilangan 2 – 3 garis; perbedaannya tidaklah bermakna (Ridley, 2003; Slaker, 2003). Data yang dikumpulkan selama setahun memperkuat hasil data 6 bulan (Singerman, 2004). Verteporfin adalah satu-satunya zat yang digunakan untuk PDT, saat ini masih dilakukan penelitian mencari zat fotosintetizer lainnya.

Terapi Rostapofin

Rostapofin (Photex; dahulu SnET2; Miravant Medical Technologies, Santa Barbara, CA) merupakan suatu senyawa purpurin dengan struktur yang mirip dengan klorofil dan absorpsi maksimal pada gelombang 664 nm. (Peyman, 1997; Moshfegi, 1998). Seperti halnya verteporfin, larutan rostapofin diberikan

intravena 10 – 20 menit (Regillo,2000). Pada bulan desember 2001 telah dilakukan uji klinis tahap II dengan menggunakan kontrol plasebo terhadap 920 pasien. Followup selama dua tahun menunjukkan 58% pasien yang mendapatkan 0,5 mg/kg SnET2 kehilangan < 15 huruf dibandingkan 42% yang menerima plasebo ($p = 0,0045$) rostoporfin dapat ditoleransi dengan baik dan aman digunakan. (thomas 2004) pada tanggal 30 september 2004 FDA mensyaratkan uji kllinis lain untuk mengkonfirmasi obat ini sebelum di lepas ke pasaran, yang direncanakan dimulai pada pertengahan tahun 2005 (Miravant Medical Technologies, 2004)

Agen PDT lainnya

Motexafin lutetium (Optrin,Pharmacyclics Inc, Sunnyvale, CA) dapat diaktivasi pada gelombang cahaya 732-nm dan dapat digunakan baik sebagai zat kontras untuk pencitraan dan sekaligus sebagai zat fotosensitizing. Zat tersebut cukup menjanjikan pada uji tahap II yang melibatkan 75 orang pasien, namun 77% subjek yang menerima terapi mengalami paresthesis ekstremitas perifer. (Blumenkaranz, 2000). Pengembangannya terhambat oleh adanya efek samping tersebut.

Talaporfin sodium (Light sciences corporation, Snoqualmie, WA) sedang diuji klinis tahap satu di eropa (light Sciences Corporation, 2004). Salin itu uji preklinik menggunakan ATX-S 10 (Na) (Allergan Inc, Irvine , CA dan Photochemical Co. Ltd, Okayana, Jepang) menunjukkan kemampuan untuk menghambat pembuluh darah koroid pada hewan primata (Obana,2000)

Kombinasi PDT

Pada tahun 2003 Schimidt-Enforth dan rekannya menemukan ekspresi VEGF meningkat setelah pemberian PDT dengan verteporfin, sehingga dianggap kombinasi PDT dengan triamsinolon asetonid intravena dapat meningkatkan efek PDT dengan cara menghambat ekspresi VEGF. Penelitian terhadap 26 amta dengan CNV sekunder terhadap ARMD menunjukkan subjek yang diobati dengan verteporfin PDT diikuti injeksi triamsinolon asetonid 4 mg menunjukkan

kemajuan visus yang signifikan ($p = 0,1$), dengan beberapa ulangan terapi selama 12 bulan follow up. (Spaide, 2005).

Empat penelitian lain menggunakan kombinasi verteporfin dan triamsinolon asetonid dilakukan terhadap lebih kurang 300 subjek. (QLY Inc, 2005). Penelitian terbaru menunjukkan kombinasi ranibizumab, suatu VEGF inhibitor, dan verteporfin mengakibatkan berkurangnya kebocoran angiografi pada mata monyet. (husain, 2005)

Walaupun standar PDT dengan verteporfin menunjukkan hasil yang baik terhadap CNV, namun masih dibutuhkan berbagai penelitian ulang sebelum digunakan secara luas. Pengobatan ini sangat mahal dan biasanya tidak menunjukkan kecenderungan penurunan visus, PDT dapat merusak jaringan normal yang mengandung fotosensitizer (nishikawa, 2002). Penelitian immunohistopatologi menunjukkan PDT dengan verteporfin hanya mengakibatkan kerusakan jangka pendek membran CNV, yang akan kembali seperti semula dalam beberapa minggu. (Grisanti, 2004)

II. Obat antiangiogenik ^(5,17)

Walaupun stimulus pasti yang mencetuskan pembentukan CNV masih belum pasti, namun penelitian menunjukkan adanya keterlibatan sitokin inflamasi dalam proses angiogenesis. Sel progenitor endotel dalam sirkulasi, monosit, makrofag, sel-sel endotel, dan bahkan astrosit merupakan sumber potensial pelepasan sitokin selama pembentukan CNV. Salah satu teori menyatakan makrofag menghasilkan *angiogenic growth factors*, termasuk VEGF, transforming growth factors-beta (TGF- β), platelet-derived growth factors (PDGF) dan basic fibroblast growth factor (bFGF atau FGF-2) (Amin, 1994; Kvant, 1995; Reddy, 1995; Lopez, 1996)

Inhibitor VEGF ^(5,6)

Penelitian pada hewan dan uji klinik dilakukan terhadap VEGF sebagai mediator angiogenesis okuler. Penelitian telah membuktikan terjadinya peningkatan VEGF pada tikus yang diinduksi untuk mengalami CNV. (Yi, 1997)

penelitian lain terhadap neovaskuler retina dan sub retina menunjukkan tingginya kadar VEGF pada neovaskuler intraretina dan subretina (Okamoto,1997).

Pada penelitian klinis, penelitian difokuskan terhadap pengembangan obat-obat untuk menghambat ekspresi VEGF atau untuk menetralsirnya setelah diekspresikan. Peneliti menghambat neovaskuler intraretinal dan subretinal dengan menggunakan antibodi terhadap VEGF (Adamis,1996). Penelitian lain menunjukkan efek yang sama dengan VEGF-neutralizing chimeric protein, yang dibentuk dengan menggabungkan domain ekstraseluler reseptor VEGF afinitas tinggi dengan imunoglobulin G (IgG) (Alello,1995).

Pegaptanib sodium^(3,5)

Pegaptanib sodium (Macugen; Eyetech Pharmaceutical, Inc, New York, NY dan Pfizer, Inc. New York, NY) merupakan aptamer pegylated anti-VEGF (suatu molekul DNA atau RNA yang dipilih dari pool secara random berdasarkan kemampuannya mengikat molekul lain). Pegaptanib sodium ternyata menunjukkan manfaat dan keamanan yang cukup baik pada uji klinis. Pemberian polietilen glikol (PEG) konjugasi oligonukleotida intra vena yang ditujukan khusus untuk mengikat dan menetralsir VEGF165, yang merupakan isomer VEGF dominan dalam tubuh manusia terkait dengan neovaskularisasi.

Uji klinis tahap I terhadap 15 orang subjek yang mendapatkan injeksi pegaptanib sodium, menunjukkan 80% mengalami perbaikan visus yang stabil dalam 3 bulan. Bahkan 27% pasien menunjukkan perbaikan visus yang bermakna, suatu hasil yang tidak ditemukan pada terapi ARMD standar (Eyetech Study Group, 2002). Pada penelitian lain terhadap 21 orang pasien diperoleh hasil 6 (60%) dari 10 orang pasien yang mendapatkan kombinasi pegaptanib sodium dengan verteporfin PDT, menunjukkan perbaikan visus yang signifikan dibandingkan mereka yang mendapatkan terapi PDT saja. (Eyetech Study Group, 2003).

Penelitian terhadap inhibisi VEGF di Ocular Neovascularization (VISION) Study terhadap 1186 orang subjek di bulan Juli 2002. dari 12 bulan data terhadap semua jenis neovaskularisasi khoroid menunjukkan bahwa 70% subjek mendapatkan 0,3mg intravena tiap 6 minggu mengalami kehilangan visus

kurang dari 3 baris dibandingkan kontrol dengan plasebo sebesar 55% ($p < 0,001$) (Gragoudas, 2004). Pada follow up ditemukan penurunan visus relatif lebih kecil pada pasien yang menerima terapi maintenance pegaptanib sodium selama 2 tahun dibandingkan mereka yang menerima terapi maintenance selama 1 tahun ($p < 0,005$) (Schwartz, 2004, VISION Study Group, 2004).

Pada penelitian ini tidak ditemukan peningkatan komplikasi sistemik maupun okuler yang permanen. Setelah 7545 kali injeksi, ditemukan komplikasi pada 12 orang subjek (0,16%) menderita endoftalmitis, 5 orang menderita ablasi retina (3 orang regnmatogen, 2 eksudatif, 0,07%) dan 5 orang mengalami katarak traumatik (0,07%) (D'Amico, 2004). Data setelah 2 tahun menunjukkan tidak ada komplikasi yang mengancam (Roach, 2004; Eyetech Pharmaceutical, 2004). FDA menerima obat baru untuk ARMD eksudatif di bulan Desember 2004.

Ranibizumab

Injeksi Ranibizumab (lucentis, dulunya rhuFab V2; Genentech Inc, South Sanfransisco, CA, dan Novartis Ophthalmics, Basel, Switzerland) rekombinan, dari manusia, antibody monoklonal fragment Fab yang di disain untuk mengikat dan menghambat semua isoform VEGF, menunjukkan hasil yang menjanjikan pada uji klinis tahap awal. Penelitian fase Ib-II random, dengan zat tunggal menunjukkan 94% dari 50 orang pasien yang menerima ranibizumab memiliki visus yang stabil dan 44% menunjukkan perbaikan visus yang signifikan dalam 6 bulan (Genentech, 2002; Heier, 2003 dan 2004).

Uji terhadap antiVEGF Ranibizumab (RhuFab) sebagai terapi neovaskuler ARMD memasuki tahap III, secara random, double blind, prospektif, dengan kontrol plasebo, membandingkan antara Ranibizumab dengan kontrol terhadap 716 orang pasien. Dalam 12 bulan follow up didapatkan 95% subjek yang mendapatkan injeksi ranibizumab tiap bulan menunjukkan kemajuan atau visus yang stabil dibandingkan 62% kontrol ($p < 0,0001$) (Genentech, May 23, 2005).

Penelitian tahap I/II selama 2 tahun (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety (FOCUS)) dilakukan untuk menguji manfaat ranibizumab dan verteporfin PDT terhadap 162 orang subjek yang umumnya penderita CNV klasik. Sekitar 90% subjek yang mendapatkan terapi

kombinasi ranibizumab dan verteporfin menunjukkan visus menetap atau membaik, dibandingkan mereka yang mendapatkan verteporfin saja (68%) selama 12 bulan ($P= 0,0003$) (Genetech, May 31, 2005)

Bavacizumab

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc, South San Fransisco, CA) merupakan antibody lengkap monoklonal manusia terhadap VEGF manusia (sedangkan ranibizumab merupakan fraksi antibody monoklonal manusia antagonis VEGF manusia) yang diakui oleh FDA sebagai terapi anti kanker atau metastatik tumor kolorectal (Genetech, September 2005, Reddy, 2005).

VEGF trap

VEGF trap (Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, dan Aventis, Strasbourg, France) merupakan rekombinan protein fusi berafinitas tinggi yang mengandung imunoglobulin domain 2 VEGF-R1 reseptor dan domain 3 VEGF-R2 reseptor yang berfusi menjadi kristal fragmen IgG manusia. Antigen ini selektif mengikat dan menetralsisir semua molekul isomer VEGF-A eksogen seperti plasental growth factor. Obat ini dapat diberikan secara lokal maupun intravena.

Pada penelitian pendahuluan, VEGF trap dievaluasi sebagai antiangiogenic agent pada pengobatan tumor (Holas, 2002). Penelitian juga menunjukkan obat ini mampu menghambat neovaskularisasi khoroid, neovaaskularisasi preretinal, dan kebocoran vaskuler retina. Obat ini juga mengurangi kerusakan barrier darah retina (Saishin,2003).

Penelitian lain secara random, dengan dosis bertingkat, terhadap 25 orang subjek penderita ARMD wet type yang mendapatkan plasebo atau 1 maupun 3 dosis trap VEGF intravena. Hasil penelitian menunjukkan penurunan ketebalan retina yang dipengaruhi dosis: namun juga ditemukan peningkatan tekanan darah sesuai dengan peningkatan dosis.

III Interferensi RNA

Interferensi RNA (RNAi) merupakan metode postranskripsional gen dimana RNA double stranded digunakan untuk menghentikan transkripsi RNA messenger (mRNA) spesifik. Small interfering RNA (siRNA) menghancurkan mRNA target sehingga tidak mampu bertranskripsi menghasilkan gen yang diinginkan.

Molekul siRNA terdiri dari 21 nukleotida double stranded RNA, dengan target khusus terhadap mRNA patologis seperti VEGF. Satu molekul siRNA dapat menghancurkan ratusan mRNA sehingga terjadi supresi protein VEGF.

Penelitian preklinik terhadap efektifitas siRNA menghambat ekspresi VEGF dan kemampuannya menghambat neovaskuler khoroid yang diinduksi laser pada primata, tidak ditemukan adanya tanda-tanda toksisitas pada subjek (Tolentino, 2004; Reich, 2003)

Terapi Cand-5

Pada bulan Agustus 2004, Acuity Pharmaceutical mengajukan proposal kepada FDA untuk melakukan uji klinis tahap I terhadap Cand-5 (Acuity Pharmaceuticals, Philadelphia, PA) yang merupakan suatu siRNA melawan VEGF. Uji ini ditujukan kepada terhadap pengobatan ARMD eksudatif.

Terapi Sirna-027

Sirna-027 (Sirna Therapeutics, San Fransisco, CA) adalah modifikasi siRNA dengan target yang spesifik terhadap reseptor I VEGF yang merupakan komponen jalur angiogenik yang ditemukan pada sel endotel. Pada bulan November 2004 dilakukan uji klinis fase I terhadap lebih dari 30 orang subjek mendapatkan injeksi intravitreal Sirna-027 oleh Sirna Therapeutic Inc, November 2004).

Faktor Induksi derivat Epitel Pigmen

Penelitian terhadap stimulasi terhadap produksi intravitreal pigment epithelium derived factor (PEDF), yang biasanya berada dalam keadaan defisit protein antiangiogenik potensial pada saat mata mengalami neovaskularisasi

(Holekamp,2002) dengan menggunakan terapi gen (Takita,2003). PEDF menghambat angiogenesis dengan cara menginduksi apoptosis sel endotel yang menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru (Stellmach, 2001). Penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan PEDF intravitreal mengakibatkan lebih dari 85% subjek penelitian berhasil menghambat neovaskuler khoroid setelah laser pada hewan coba (Rasmussen, 2001)

Gen Vec, Inc (Gaithersburg,MD) menemukan vektor adenovirus yang menghasilkan PEDF disebut Pigment Epithellium Derived Factor on an adenovirus vector (AdPEDF). Penelitian fase I dengan dosis bertingkat terhadap 28 subjek yang menderita ARMD berat menunjukkan keamanan dan manfaat AdPEDF intravitreal yang cukup baik.

Squalamine

Squalamine laktat (Evison; Genaera Corp, Plymouth Meeting, PA) adalah suatu antiangiogenik aminosterol yang biasanya ditemukan pada jaringan tubuh anti kanker ikan hiu. Squalamine laktat menghambat signal growth faktor, termasuk VEGF, ekspresi integrin, dan pembentukan sitoskeletal. Pemberian intravena dapat menghambat pembentukan neovaskuler pada hewan primata (Gnaldy, 2002), dan neovaskuler khoroid yang diinduksi laser pada tikus (Ciulia,2003).

Uji klinis fase III terhadap 40 orang subjek di Meksiko dengan pemberian injeksi intravena sekali seminggu squalamine selama 4 minggu menunjukkan 100% visus menetap, bahkan 26% menunjukkan perbaikan visus hingga 3 baris atau lebih dalam 4 bulan(Genaera Corp, 2003).

III Modulator Mikrostruktur

Prodrug Combretastatin A4-Phosphate

Combretastatin A4-Phosphat Prodrug (CA4P), Oxygen Inc. Watertown, MA) adalah analog colchicine yang berikatan dengan tubulin, yang merupakan suatu protein struktur intraseluler yang penting dalam pembelahan sel. Zat ini secara alami berasal dari akar pohon *Combretum caffrum* di Afrika Selatan.

Penelitian dengan hewan coba menunjukkan CA4P efektif dalam mencegah dan dalam pengobatan CNV (Nambu,2003).

Steroid

Peneliti penemuan bahwa kortikosteroid ikut mempengaruhi proses angiogenesis melalui degradasi matrik selular (Folkman, 1987) dan dengan kemampuannya menghambat sel inflamasi (Ohkuma, 1983). Peneliti cenderung memberikan kortikosteroid karena tanpa melewati barier darah-okuler, dan akan meningkatkan kadar steroid lebih satabil dengan efek samping sistemik lebih kecil. Injeksi kortikosteroid pada hewan coba menunjukkan manfaat yang besar terhadap perbaikan neovaskuler subretinal dan preretinal (Ishibashi,1985. Ciulla, 2001; Danis 1996).

Triamsinolon Asetat ^(5,6)

Triamsinolon intra vitreal (Kenalog; Bristol Myers Suibb, NY) di ujikan terhadap neovaskuler khoroid penderita ARMD karena merupakan kortikosteroid dengan waktuparuhnya yang panjang. Penelitian terhadap 30 mata yang diberikan injeksi triamsinolon acetamid tunggal, menunjukkan 11 subjek mengalami visus yang menetap atau membaik dalam 1-3 bulan setelah terapi, dengan regresi neovaskuler khoroid. Hasilnya mirip pada 15 mata, kecuali adanya eksudasi dan perluasan neovaskuler khoroid rekuren yang lambat, sedangkan 4 mata tidak menunjukkan hasil yang memuaskan. (Penfold, 1995)

Peneliti menganggap triamsinolon intravitreal akan bermanfaat terapi CNV pada ARMD sehubungan dengan efeknya menghambat leukosit, termasuk makrofag, yang melepaskan faktor angiogenik (Penfold, 1995; Danis, 2000; Challa, 1998).

Penelitian dengan menggunakan 4 mg injeksi triamsinolon intravitreal pada 151 mata menunjukkan efek antiangiogenik yang bermakna dalam 3 bulan. Namun tidak ada perbaikan visus dalam satu tahun pengamatan. Peneliti memperkirakan efek yang lebih baik jika dosis yang digunakan lebih besar (Gillies, 2003). Penelitian lain dilakukan dengan menggunakan dosis yang lebih besar dan terapi kombinasi terhadap 187 subjek, diperoleh hasil perbaikan visus

antara mereka yang mendapatkan triamsinolon asetonide intravitreal 25 mg dan tidak ada efek terapi yang bermakna dalam bulan pertama dan ketiga (Jones, 2004). Penelitian terhadap 26 pasien yang mendapatkan kombinasi triamsinolon intravena dan verteporvin sebagai terapi neovaskuler khoroid ternyata menunjukkan perbaikan visus dalam 6 bulan ($P= 0,007$)(Spaide,2003)

Walaupun banyak efek samping yang dapat dihindari dengan cara pemberian injeksi kortikosteroid secara intravena, namun dapat timbul komplikasi endoftalmitis, hipertensi okuler, dan katarak. Injeksi parsiana akan menambah resiko ablasi retina, perdarahan vitreus dan endoftalmitis.

Anecortave Asetat ^(5,6)

Pada tahu 1985 ditemukan steroid dengan aktivitas glukokortikoid dan mineralokortikoid yang minimal (Crum, 1995) yaitu anecortave asetat (Retaane;Alcon Laboratories Inc, Fort WorthTX). Kecilnya aktifitas kortikosteroid akan meminimalkan peningkatan tekanan intraokuler dan pembentukan katarak (Clark, 1997; McNatt, 1999).

Anecortave asetat diberikan untuk injeksi sub tenon. Penelitian pada hewan menunjukkan pemberian obat ini akan menghambat pertumbuhan neovaskuler tumor intravitreal (Clark, 1999) dan neovaskuler retina pada tikus (Penn, 2001).

Kortikosteroid implan

Karena kortikosteroid intraokuler menunjukkan efek antiangiogenik dengan pemberian intravitreal berulang, untuk itu dikembangkan implan intraokuler agar dosis relatif menetap tanpa harus injeksi ulang. Bausch & Lomb (Rochester, NY) dan Control Delivery Systems (Watertown, MA) mengembangkan Retisert, suatu implan intravitreal yang melepaskan fluocinolon acetoneida hingga 3 tahun sebagai terapi uveitis posterior.

Uji klinis tahap III terhadap penderita edema makula ternyata 58,5% subjek yang menerima 0,5 mg implan menunjukkan efek samping yang serius, seperti peninggian tekanan intraokuler, perdarahan intravitreal, dan katarak dalam waktu setahun dibandingkan 10,7% pada grup standar (Control Delivery System,

2003). Penelitian lain terhadap 14 orang pasien yang mendapatkan implan fluocinolone acetonide pada penderita neovaskularisasi koroid subfoveal menunjukkan efek samping berupa peningkatan tekanan intra okuler pada 14 pasien, katarak pada 14 pasien dan oklusi vena sentral retina (CRVO) non iskemik pada 4 pasien (Holekamp, 2005).

IV. Terapi radiasi

Karena membran CNV terbentuk dari proliferasi potogis sel endotel secara cepat, maka membran ini sensitif terhadap sesuatu yang dapat menghambat pembelahan sel yang cepat, seperti radioterapi. Beberapa penelitian menggunakan radiasi ionisasi terhadap makula namun membatasi eksposur terhadap sel mata lain yang radiosensitif, seperti nervus optikus, atau lensa. Metode yang digunakan berupa stereotaktik sinar foton eksternal terhadap polus posterior, brachytherapy (Finger, 1996 dan 1999), dan radiasi sinar foton dengan deposit hampir semua energi pada kedalaman yang diinginkan. (Yonemoto, 1996; Ciulla, 2002). Manfaat radioterapi pada ARMD dalam penelitian ternyata beragam. Penelitian oleh National Eye Institute terhadap penggunaan radioterapi pada ARMD (ARMDRT) menunjukkan 43% subjek yang mendapatkan radioterapi dan 50% kontrol mengalami perburukan visus yang berat selama 12 bulan follow up ($P=0,60$) Marcus, 2003).

V. Terapi Bedah

Terapi bedah vitreoretina digunakan untuk mengangkat membran CNV secara langsung. Namun hasil terapi yang diperoleh tidak memuaskan, peneliti memperkirakan hasil yang kurang bagus ini disebabkan oleh karena pada ARMD diduga pertumbuhan membran CNV terjadi di anterior dan posterior RPE. Kerusakan RPE menetap walaupun membran telah diangkat (Lambert, 1992; Mandelcom, 1993; Heinman, 1994; Ormerod, 1994; Hudson 1995; Del Priore, 1996)⁽⁵⁾.

Penelitian oleh National Eye Institute tahun 1998 terhadap Submacular Surgery Trial (SST) terhadap pasien yang menderita CNV subfoveal, perdarahan submakula akibat CNV yang berhubungan dengan ARMD eksudatif, atau CNV

subfoveal akibat histoplasmosis, ataupun idiopatik. Pasien difollow up selama 2 tahun tanpa adanya hasil yang memuaskan (Bressler, 2004; Hawkins, 2004) ⁽⁵⁾.

VI. Suplemen Vitamin C, E, Beta Carotene, dan Zinc

Penelitian menunjukkan pemberian anti oksidan dan suplemen Zinc dapat memperlambat progresivitas ARMD dan memperlambat keusakan visus. Penelitian oleh AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group) terhadap 3640 subjek berusia 55 – 80 tahun dari 11 penelitian selama 6,3 tahun, membandingkan plasebo dengan pemberian antioksidan dan zinc, suplemen zinc saja, dan anti oksidan saja. Baik zinc dan antioksidan tambah zinc akan mengurangi resiko bertambah beratnya ARMD pada kelompok resiko tinggi. Penurunan visus paling sedikit terjadi pada mereka yang mndapatkan kombinasi antioksidan dan zinc ^(1,19,21).

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group (ARDES) report No.8. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High Dose Supplementation With Vitamin C and E, Beta Carotene, And Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. Arch Ophthalmol. Vol 119, American Medical Association .Oct 2001.
2. American Academy of Ophthalmology: acquired Diseases Affecting the Macula. in retinal and Vitreous, Basic and Clinical Science Course, section 12, chapter IV, 2003-2004: 47 –85.
3. Barclay Laurie. Pegaptanib may be Useful for Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Diakses dari www.medscape.com tanggal; 7 agustus 2006
4. Clyde Guldry, Nancy E Medeiros and Christine A Curcio. Phenotype Variation of Retinal Pigment Epithelium in Age-Related Macular Degeneration. In Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2002; no 43. Association for Research Vision and Ophthalmology Inc. 2002; 267 – 273.
5. Grant M Corner, Thomas Ciulla, Alan Haris. ARMD, Exudative. last up date 11 Juli 2006. Diakses dari www.emedicine.com tanggal 8 Agustus 2006
6. Haynie Jay M. Age-related Macular Degeneration Treatment Advance. Retinal & Macula Specialists Diakses dari www.optometry.co.uk tanggal 8 Agustus 2006.
7. Ilse Krebs, Susanne Binder, Ulrike Stolba and Simon Brunner. Reading Ability and central Visual Field after Photodynamic Therapy. Ophthalmologica 2004, vol 218: Karger AG. Basel:185 – 192
8. Jan Zurdel, Ulrich Finck, Gummar Menzer, Roger M Nitsch and Gisbert Richard. CST3 Genotype association with Exudative Age Related Macular Degeneration. British Journal of Ophthalmology 2002, no 86: 214 – 219.
9. Jason S Slakter and Michael Stur. Quality of Life in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Impact of the Condition and Benefits of Treatment. Survey of Ophthalmology, International review journal. Vol 50 no. 3. Mai – Juni 2005, Elsevier Inc. 2005:263 – 273
10. John Nolan, Orla O'Donovan, dan Beatty. The Role of Macular Pigment in The Defence Against AMD. AMD Issue, February 2003. 39 – 41.
11. Kah-Guan Au Eong and Julia A. Haller. Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration dan Choroidal Neovascularization. Dalam Age-Related Macular Degeneration, edited by Jennifer I Lim, Marcel Dekker Inc. New York Basel, 355-400.
12. Kah-Guan Au Eong, Age-Related Macular Degeneration: An Emerging Challenge for the Eye Care and Public Health Professional in The Asia Pacific Region. Annuals Academy of Medicine, vol 35, No 3, Maret 2006; 133 – 135.

13. Mardin Christian. Age related Macular Degeneration. Diakses dari <http://www.orpha.net> Tanggal 8 agustus 2006
14. Marvyn Elton B Pharm, Juan Giralt. Exudative Age Related Macular Degeneration. Diakses dari www.optometry.co.uk Oktober 2000.
15. Michael J Elman, Stuart L Fine Exudative Age related Macular Degeneration. Dalam Retina. Vol Two. Medical Retina Ed, Stephen J Ryan, Andrew P Schachat, Robert B Murphy, Arnall Patz. Mosby Company. Toronto 1989; 175 – 199.
16. Richard A Armstrong. Is Smoking a Risk Factor for AMD?. AMD Issue. February 2003. 42 – 45
17. Rod McNeil. Research Round-Up, Evidence and Experiments in Wet AMD. AMD Issue, February 2003 : 24 – 25
18. Shirley H. Sarks, John P Sarks. Age-related macular degeneration: atrophic form. Dalam Retina. Vol Two. Medical Retina Ed, Stephen J Ryan, Andrew P Schachat, Robert B Murphy, Arnall Patz. Mosby Company. Toronto 1989; 149 – 173
19. Steven Pratt. Dietary Prevention of Age –Related Macular Degeneration. The Optometry today October 22, 1999. American Otometric Assosiation. 1999; 26 – 30
20. Stephen R. O'Conenell, Neil M Bressler. Age-erlaetd Macular Degeneration dalam Vitreoretinal Disease, the essentials. Ed. Carl D Regill, Gay C. Brow, Harry W. Flynn,Jr. Thieme. Newyork. 1999; 213 -239.
21. Stuart Richer Et All. 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 Volume 75, No 4/ April 2004 : 216 – 230.
22. Thornton J, Edward R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, and Kelly SP. Smoking and age-related Macular Degeneration Review of Association. Eye (2005) 19-0950-222X/05. Nature Publishing Group. 2005; 935 -944
23. Treatment of Age Related, Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Acute Severe Visual Acuity Decrease After Photodynamic Therapy with Verteporfin: case report from randomized Clinical Trials-TAP and VIP report No.3. American Journal of Ophthalmology, vol 137, April 2004. Elsevier Inc. 2004; 682 – 696
24. Visudyne in Minimally Choroidal Neovasculaeization Study Group. Verteporfin Therapy of Subfoveal Minimally Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. Archhieves of Ophthalmology. Vol 123, April 2005. JAMA & Archieves Journal American Medical Association. 2005