

Peran Karotenoid Sebagai Pencegahan Degenerasi Makula

Aryani Vindhya Putri^{1*}, Nabila Nurmalina², Alfa Sylvestris³, Annisa Hanifwati⁴

¹Universitas Muhammadiyah Malang, aryanivp@umm.ac.id

²Universitas Muhammadiyah Malang, nabilanurmalina@umm.ac.id

³Universitas Muhammadiyah Malang, alfa@umm.ac.id

⁴Universitas Muhammadiyah Malang, annisahanif@umm.ac.id

ABSTRAK

Degenerasi makula atau sering disebut juga Age-related Macular Degeneration (AMD) merupakan penyakit degeneratif yang menyerang pusat penglihatan di retina, yaitu makula. Dalam upaya mencegah progresivitas AMD, mengonsumsi antioksidan terbukti bisa menghambat proses perkembangan AMD. Walaupun saat ini belum ada angka pasti penderita AMD di Indonesia, diperkirakan jumlah penderita AMD akan terus meningkat. Karotenoid merupakan salah satu senyawa antioksidan yang terbukti menghambat perkembangan degenerasi makula. Karotenoid terbagi menjadi beberapa kelas, salah satunya kelas xantofil. Senyawa lutein dan zeaxanthin termasuk ke dalam kelas xantofil. Kandungan lutein dan zeaxanthin dalam plasma tubuh terbukti mampu menurunkan risiko penyakit makula seperti AMD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran karotenoid sebagai pencegahan degenerasi makula. Metode yang digunakan adalah kajian pustaka berbentuk narrative review. Pencarian literatur berupa jurnal dan textbook melalui Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Research Gate, yang terindeks scopus, ISSN, jurnal nasional dan jurnal internasional. Jurnal yang digunakan terbit 5 tahun terakhir dan buku terbitan 10 tahun terakhir. Hasil analisis menunjukkan bahwa antioksidan karotenoid terbukti mampu berperan sebagai pencegah AMD dengan mereduksi stress oksidatif. Karotenoid akan memadamkan radikal bebas, sehingga mencegah terjadinya peroksidasi lipid, dan mencegah terbentuknya AMD. Karotenoid juga mencegah kerusakan yang dimediasi oleh paparan cahaya biru. Konsumsi lutein dan zeaxanthin juga dapat mengurangi ekspresi VEGF (vascular endothelial growth factor) di retina sehingga dapat menghambat peningkatan VEGF. Dapat disimpulkan bahwa antioksidan karotenoid mampu mencegah progresivitas degenerasi makula.

Kata kunci: Degenerasi Makula, Karotenoid, Lutein, Zeaxanthin, Stres Oksidatif

ABSTRACT

Macular degeneration or often called Age-related Macular Degeneration (AMD) is a degenerative disease that attacks the center of vision in the retina, namely the macula. In an effort to prevent the progression of AMD, consuming antioxidants has been shown to inhibit the AMD development process. Although currently there is no definite number of AMD sufferers in Indonesia, it is estimated that the number of AMD sufferers will continue to increase. Carotenoids are one of the antioxidant compounds that have been shown to inhibit the development of macular degeneration. Carotenoids are divided into several classes, one of which is the xanthophyll class. Lutein and zeaxanthin compounds belong to the xanthophyll class. The content of lutein and zeaxanthin in body plasma has been shown to reduce the risk of macular diseases such as AMD. This study aims to determine the role of carotenoids as the prevention of macular degeneration. The method used is a literature review in the form of a narrative review. Search literature in the form of journals and textbooks through Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Research Gate, indexed by Scopus, ISSN, national journals and international journals. The journals used were published in the last 5 years and books published in the last 10 years. The results of the analysis show that carotenoid antioxidants are proven to be able to act as a prevention of AMD by reducing oxidative stress. Carotenoids will quench free radicals, thereby preventing the occurrence of lipid peroxidation, and preventing the formation of AMD. Carotenoids also prevent damage mediated by exposure to blue light. Consumption of lutein and zeaxanthin can also reduce the expression of VEGF (vascular endothelial growth factor) in the retina so that it can inhibit the increase of VEGF. It can be concluded that carotenoid antioxidants can prevent the progression of macular degeneration.

Keywords: Macular Degeneration, Carotenoids, Lutein, Zeaxanthin, Oxidative Stress

*Korespondensi Author: Aryani Vindhya Putri, Universitas Muhammadiyah Malang, aryanivp@umm.ac.id, (0341) 551149

I. PENDAHULUAN

Seiring bertambahnya usia, maka fungsi organ manusia juga semakin menurun. Kejadian ini bisa menimbulkan berbagai penyakit

degeneratif, antara lain gangguan penglihatan yaitu degenerasi makula, penyakit ini menyerang pusat penglihatan di retina, yaitu makula. Penyakit ini disebut juga dengan Age-related

Macular Degeneration (AMD). Degenerasi makula merupakan penyakit yang dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain usia, jenis kelamin, ras, konsumsi mikronutrien, merokok, paparan sinar matahari, faktor sistemik, dan terapi hormon.¹

AMD adalah penyebab kebutaan ketiga secara global dan penyebab utama di negara-negara industri seperti yang dilaporkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia, WHO. Degenerasi makula menyerang sekitar 8,7% dari populasi manusia di dunia dan merupakan penyebab utama kebutaan pada usia lebih dari 50 tahun di beberapa negara industri. Sedangkan presentase kejadian AMD di Amerika Utara, Eropa, Australia dan, Asia berkisar 10% -13%, serta populasi yang terserang berusia di atas 65 tahun.^{2,3}

Gejala yang timbul pada AMD antara lain penurunan visus, metamorphopsia, photopsia, skotoma, menurunnya kemampuan untuk membedakan warna, penglihatan seperti bercak-bercak, kesulitan beradaptasi dalam gelap, serta terganggunya aktivitas sehari-hari seperti membaca, mengemudi, menjahit, dan mengenali wajah seseorang.⁴

Dalam upaya mencegah progresivitas AMD, mengonsumsi antioksidan terbukti bisa menghambat proses perkembangan penyakit ini. Salah satu jenis antioksidan ialah karotenoid. Karotenoid terdapat secara luas di alam dan, secara umum, semua buah dan sayuran berwarna merupakan sumber yang baik dari senyawa ini. Selain digunakan sebagai pewarna, karotenoid juga digunakan dalam proses fortifikasi makanan. Proses fortifikasi makanan oleh karotenoid dapat terjadi karena aktivitasnya sebagai pemasok vitamin A dan fungsi biologisnya yang bermanfaat bagi kesehatan, seperti kaya akan antioksidan, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, mengurangi risiko penyakit degeneratif, serta berperan sebagai anti-obesitas.⁵

Karotenoid merupakan salah satu senyawa antioksidan yang terbukti menghambat perkembangan degenerasi makula. Karotenoid terbagi menjadi beberapa kelas, salah satunya kelas xantofil. Senyawa lutein dan zeaxanthin termasuk ke dalam kelas xantofil. Dengan mengonsumsi makanan yang kaya akan xantofil, dapat meningkatkan kadar plasma lutein dan zeaxanthin. Kandungan lutein dan zeaxanthin dalam plasma tubuh terbukti mampu menurunkan risiko penyakit makula seperti AMD. Oleh karena itu, peningkatan kadar plasma lutein dan zeaxanthin membantu mencegah AMD.⁶

II. METODOLOGI

Kajian pustaka ini berbentuk *narrative review*. Pencarian literatur berupa jurnal dan textbook melalui *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct*, dan *Research Gate*, yang ditentukan dari tahun 2017 s/d 2022. Literatur terindeks scopus, ISSN, jurnal nasional dan jurnal internasional. Jurnal yang digunakan adalah jurnal yang membahas terkait peran karotenoid sebagai pencegah degenerasi makula.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Degenerasi makula adalah penyakit degeneratif yang dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain usia, inflamasi, sinar UV, dan merokok. Berbagai faktor tersebut mampu meningkatkan produksi ROS (*reactive oxygen species*) pada retina. Akumulasi produksi ROS berkepanjangan akan menyebabkan peroksidasi lipid di retina sehingga menyebabkan kerusakan seluler. Kerusakan inilah yang bisa menyebabkan terjadinya degenerasi makula.^{1,7}

Usia sebagai faktor risiko utama dalam perkembangan degenerasi makula. Hal ini dikaitkan dengan adanya perubahan struktural dan fungsional retina seiring bertambahnya usia. Seiring bertambahnya usia maka akan menyebabkan degenerasi lapisan retina, yang akan menyebabkan lapisan elastin berkurang sehingga terjadi penurunan permeabilitas terhadap sisa-sisa pembuangan sel. Akibatnya terjadi penimbunan di dalam epitel pigmen retina yang menjadi faktor resiko dari degenerasi makula.⁸

Faktor inflamasi juga berperan sebagai faktor resiko AMD. Dimana kerusakan oksidatif yang terjadi akan menginduksi peradangan dan memulai pembentukan lesi yang tampak seperti AMD, termasuk akumulasi drusen di lapisan RPE (*retinal pigment epithelial*) dan berkembangnya lesi yang mirip atrofi geografis. RPE akan melepaskan banyak mediator inflamasi. Jika hal tersebut terjadi dalam jangka waktu yang lama, hal tersebut akan menyebabkan ketidakseimbangan antara mediator *pro-inflammatory* dan *anti-inflammatory*, sehingga memicu terbentuknya AMD.⁹

Faktor lain penyebab AMD adalah sinar UV. Paparan sinar UV secara terus menerus menyebabkan isomerisasi fotokimia sehingga mengubah kromofor dari 11-cis menjadi bentuk all-trans. Hal tersebut menyebabkan teraktivasinya fotoreseptor (rodopsin, melanin, lipofusin) sehingga retina mengalami perubahan

konformasi yang signifikan pada penyerapan cahaya.^{10,11}

Merokok juga sangat mempengaruhi perkembangan AMD. Asap rokok menyebabkan kerusakan oksidatif. Racun dalam asap menyebabkan kerusakan secara langsung dengan menghasilkan jumlah radikal bebas dan secara tidak langsung dengan menipiskan antioksidan dalam sirkulasi. Perokok memiliki peningkatan risiko AMD 2-4 kali lipat jika dibandingkan dengan pasien yang tidak pernah merokok.¹²

Adapun karotenoid yang merupakan salah satu jenis antioksidan, terbukti mampu mencegah perkembangan degenerasi makula. Karotenoid di dalam tubuh mampu memadamkan oksigen singlet dan radikal bebas sehingga bisa mencegah penumpukan produksi ROS dan mencegah terjadinya peroksidasi lipid di retina. Di dalam makula manusia terdapat lapisan fosfolipid yang mengandung karotenoid berupa zeaxanthin dan lutein. Dimana pada lapisan tersebut, zeaxanthin akan berikatan dengan protein bernama glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) dan lutein berikatan dengan *human retinal lutein-binding protein* (HR-LBP). Setelah lutein dan HR-LBP berikatan, maka lutein dan zeaxanthin akan menstabilkan oksigen singlet sehingga dapat mencegah peroksidasi lipid di retina. Hal inilah yang membuat karotenoid dapat mencegah degenerasi makula.⁷

Karoten Melindungi Mata Terhadap AMD

Zeaxanthin merupakan jenis xantofil yang terdapat dalam retina (terutama makula), bersamaan dengan lutein dan meso-zeaxanthin. Banyak penelitian sebelumnya yang telah menyarankan bahwa zeaxanthin dan lutein memainkan peran protektif terhadap berbagai penyakit mata, terutama pada *late* AMD.¹³

Karotenoid berfungsi sebagai antioksidan yang mampu melindungi tubuh dari paparan radikal bebas. Secara umum, sumber karotenoid bisa didapat dari buah-buahan dan sayur-sayuran. Lutein dan zeaxanthin yang termasuk karotenoid juga mampu melindungi mata dan kulit dari kerusakan. Selama ini produk lutein dipasarkan dalam bentuk sediaan kapsul atau suplemen makanan untuk memberikan nutrisi pada mata.¹⁴

Terdapat berbagai nutrisi yang berperan dalam proses pencegahan penyakit degenerasi makula. Diantaranya lutein, zeaxanthin, dan beta-karoten yang memiliki efek proteksi terhadap berbagai penyakit mata seperti degenerasi makula, katarak, dan retinitis pigmentosa. Suplementasi lutein dan zeaxanthin mampu

meningkatkan performa penglihatan, seperti sensitivitas kontras Vitamin C dan E, serta selenium, juga bertindak sebagai antioksidan dalam mengurangi stres oksidatif seluler retina atau daerah makula mata. Selain itu, antosianin pun memiliki efek protektif pada AMD.¹⁵

Karoten Mengurangi Stres Oksidatif

Mekanisme perlindungan xantofil dalam mencegah berbagai penyakit mata, salah satunya AMD. *Reactive oxygen species* (ROS) seperti, radikal bebas, hidrogen peroksida, dan oksigen singlet, yang dihasilkan oleh stres oksidatif, menyebabkan kerusakan sel, mendorong proses penuaan di retina, dan akhirnya mengarah pada perkembangan AMD. Dijelaskan karoten, lutein, dan zeaxanthin dapat secara efisien melemahkan stres oksidatif dan memberikan perlindungan pada mata.⁷

Pemberian suplementasi lutein dan zeaxanthin terbukti menurunkan perkembangan AMD tingkat lanjutnya, yaitu sebesar 10% dan GA (Geografi Atrofi) sebesar 11%, dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi suplementasi lutein dan zeaxanthin. Mekanisme utama peran protektif karotenoid terhadap AMD ialah melalui reduksi stress oksidatif dan mencegah kerusakan yang dimediasi *blue light*. Adapun formulasi AREDS2 dengan 10 mg lutein per hari dan 2 mg zeaxanthin per hari terbukti mampu meningkatkan ketajaman visual pada pasien AMD. Randomisasi dalam penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok 1 diberi 10 mg lutein/hari ditambah 2 mg zeaxanthin/hari, kelompok 2 diberi minyak ikan yang mengandung EPA plus DHA bentuk etil ester (650 dan 350 mg/hari, masing-masing), kelompok 3 diberi lutein, zeaxanthin, EPA, dan DHA, dan kelompok 4 ialah placebo.¹⁶

Penelitian yang membandingkan perubahan visual pada pasien AMD yang diobati dengan 2 suplemen nutrisi yang berbeda, yaitu LM dan PV. Terdapat 56 peserta yang termasuk dalam kriteria inklusi (25 peserta pada kelompok LM, 16 peserta pada kelompok PV, dan 15 peserta sebagai kelompok control). Hasil menunjukkan kelompok LM mengalami peningkatan yang signifikan secara statistik dalam fungsi sensitivitas kontras di kedua mata pada 6 bulan. Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok LM menghasilkan kinerja visual yang lebih cepat dan lebih besar dibandingkan kelompok PV.¹⁷

Kandungan lutein dan zeaxanthin mampu menghambat peningkatan kadar VEGF di retina, sehingga mencegah penebalan membrane

Bruch yang biasanya ditemukan pada AMD. Suplementasi L/Zi (lutein zeaxanthin) mampu berkontribusi untuk memperbaiki kerusakan retina dengan memodulasi gen yang terlibat dalam proses stres oksidatif.¹⁸

Karoten Meningkatkan Sensitivitas Kontras Mata

Suatu penelitian menunjukkan adanya peningkatan visual yang signifikan oleh pasien AMD yang diberi suplementasi zinc dan meso-zeaxanthin. Meso-zeaxanthin (MZ), zeaxanthin (Z), dan lutein (L) mewakili tiga karotenoid penyusun yang membentuk pigmen makula (MP). Sehingga suplementasi yang mengandung karotenoid mampu membantu meningkatkan ketajaman visual.¹⁹ Suplementasi LM yang mengandung 15 mg lutein, 3 mg zeaxanthin dan tambahan 10 mg meso-zeaxanthin, memberikan hasil yang lebih baik dan lebih cepat dibandingkan suplemen PreserVision, yang mengandung 10 mg lutein dan 2 mg zeaxanthin.²⁰

Rekomendasi Dosis Karotenoid Sebagai Pencegah AMD

Dosis harian vitamin E (400 IU), C (500 mg), beta-karoten (15 mg), *cupric acid* (2 mg) dan *zinc oxide* (80 mg) mengurangi kemungkinan berkembangnya AMD lanjut hingga 34% dari subjek yang berisiko tinggi. Suplementasi yang mengandung vitamin, mineral, lutein, dan zeaxanthin mungkin mampu mencegah perkembangan penyakit AMD.²¹

Rekomendasi konsumsi β -karoten ialah 15 mg (25.000 IU)/hari. Selain β -karoten, dijelaskan juga rekomendasi dosis farmakologis untuk vitamin C (500 mg/hari) dan vitamin E (400 IU/hari). Formulasi ketiga suplemen vitamin dan antioksidan ini diharapkan dapat mempengaruhi perkembangan katarak dan perkembangan AMD.¹⁶

Asupan makanan yang mengandung tinggi lutein dan zeaxanthin berperan penting dalam melindungi mata terhadap AMD. Lutein dan zeaxanthin bisa didapat dari berbagai sumber makanan seperti sayuran hijau, telur, jagung dan kacang-kacangan. Adapun terdapat perbedaan rekomendasi asupan lutein dan zeaxanthin di berbagai negara, misalnya di Spanyol sebesar 3,5 mg/hari, Jerman sebesar 5,33 mg/hari, dan di Amerika dengan rekomendasi 2,7 mg/hari untuk pria dewasa dan 3,09 mg/hari untuk wanita dewasa.⁶

Terdapat beberapa mikronutrien yang memberikan hasil yang signifikan terhadap pencegahan *late* AMD. Mikronutrien tersebut

antara lain vitamin A, vitamin C, folat, beta-karoten, lutein dan zeaxanthin, magnesium, serta tembaga. Sedangkan mikronutrien yang secara signifikan mampu mencegah perkembangan geografi atrofi antara lain, vitamin A, vitamin C, beta-karoten, magnesium, dan tembaga.²²

Efek 20 mg suplementasi lutein dengan 2 kapsul dengan bahan dasar yang berbeda yaitu lilin lebah dan ester asam lemak gliserol, menunjukkan sedikit peningkatan *macular pigment optical density* (MPOD) antara 3 dan 6 bulan, sedangkan kelompok kapsul ester asam lemak gliserol tidak menunjukkan peningkatan dalam MPOD selama 6 bulan. Mengingat bahwa konsentrasi lutein plasma meningkat secara signifikan selama 6 bulan, mungkin perlu waktu lebih lama untuk mempengaruhi peningkatan MPOD.²³

Berbeda dengan pernyataan berbagai peneliti sebelumnya, hasil penelitian yang dilakukan Azar, 2017 menyatakan bahwa tidak ada peningkatan MPOD yang signifikan pada subjek penelitian selama 1 tahun intervensi. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu grup A (pasien tanpa kelainan retina yang menjalani operasi katarak 1 bulan sebelumnya, dilanjutkan pada mata yang dioperasi) dan grup B (pasien dengan AMD eksudatif pada satu mata, diikuti pada mata non-eksudatif). Intervensi yang diberikan ialah pemberian suplementasi lutein dan kelompok plasebo.²⁴

Karoten Mencegah Timbulnya AMD pada Perokok

Ada banyak faktor yang mempengaruhi degenerasi pigmen makula. Gaya hidup dan pola makan merupakan faktor penting sebagai pencegahan atau memperlambat perkembangan *early* AMD. Pilihan gaya hidup yang buruk seperti jarang melakukan aktivitas fisik, pola makan yang buruk, dan merokok dapat meningkatkan risiko AMD. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peradangan pigmen makula di antara perokok berat lebih tinggi dari non perokok. Temuan menunjukkan bahwa konsentrasi serum lutein dan zeaxanthin sangat penting bagi perokok karena mereka memiliki kepadatan optik pigmen makula yang lebih rendah daripada non perokok. Sayuran, buah-buahan, vitamin C, karoten, dan β -karoten terbukti signifikan dapat mengurangi peluang terjadinya AMD. Sumber utama bisa didapat dari sayuran hijau dan buah-buahan kuning, seperti bayam, wortel, labu kuning, dan ubi jalar.^{15,16}

IV. SIMPULAN DAN SARAN

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi degenerasi pigmen makula. Gaya hidup dan pola makan merupakan faktor penting sebagai pencegahan atau memperlambat perkembangan AMD. Sebagai upaya mencegah perkembangan AMD, antioksidan karotenoid terbukti bisa mencegah AMD dengan mereduksi stres oksidatif. Karotenoid akan memadamkan radikal bebas, sehingga mencegah terjadinya peroksidasi lipid, dan mencegah terbentuknya AMD. Karotenoid juga mencegah kerusakan yang dimediasi oleh paparan cahaya biru.

Konsumsi lutein dan zeaxanthin juga dapat mengurangi ekspresi VEGF (*vascular endothelial growth factor*) di retina sehingga dapat menghambat peningkatan VEGF, yang merupakan faktor angiogenik dan faktor proinflamasi yang kuat. Beberapa nutrisi yang secara signifikan terkait dengan penurunan risiko *late* AMD antara lain, vitamin A, vitamin B6, vitamin C, vitamin E, folat, karoten, lutein/zeaxanthin, magnesium (Mg), dan tembaga (Cu), selenium, asam docosahexanoic, dan asam lemak omega 3.

Sumber karotenoid bisa didapatkan dari berbagai makanan, terutama sayuran hijau, kacang-kacangan, dan buah-buahan. Sumber makanan tersebut antara lain, asparagus, bayam, kale, kacang hijau, paprika, selada, brokoli, parsley, jagung, kacang pistachio, mangga, dan telur.

REFERENSI

1. Mitchell P. Liew G. Gopinath B. Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2018; 392(10153): 1147-1159. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2)
2. Li J. Welchowski Q. Schmid T. Mauschitz M. Holz MFG. Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*. 2020; 104(8), 1077–1084. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
3. Article R. DMI Tratamento. 2020;3(6).
4. Blasi MA. Pagliara MM. Lanza A. Sammarco MG. Caputo CG. Grimaldi G. Scupola. Photodynamic therapy in ocular oncology. *Biomedicines*. 2018; 6(1): 2–7. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010017>
5. Aman IGM. Makanan sebagai sumber antioksidan. *Bali Health Journal*. 2017; 1(1): 49–55.
6. Eisenhauer B. Natoli S. Liew G. Flood VM. Lutein and zeaxanthin — Food sources, bioavailability and dietary variety in age-related macular degeneration protection. *Nutrients*. 2017; 9(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/nu9020120>
7. Johra FT. Bepari AK. Bristy AT. Reza HM. A mechanistic review of β -carotene, lutein, and zeaxanthin in eye health and disease. *Antioxidants*. 2020; 9(11): 1–21. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9111046>
8. Murali A. Krishnakumar S. Subramanian A. Parameswaran S. Bruch's membrane pathology: A mechanistic perspective. *European Journal of Ophthalmology*. 2020; 30(6) Available from: <https://doi.org/10.1177/1120672120919337>
9. Tan W. Zou J. Yoshida S. Jiang B. Zhou Y. The role of inflammation in age-related macular degeneration. *International Journal of Biological Sciences*. 2020; 16(15): 2989–3001. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.49890>
10. Boyer NP. Thompson DA. Koutalos Y. Relative contributions of all-trans and 11-cis retinal to formation of lipofuscin and a2e accumulating in mouse retinal pigment epithelium. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2021; 62(2): 4–9. Available from: <https://doi.org/10.1167/IOVS.62.2.1>
11. Knudsen JL. Kluge A. Bochenkova AV. Kiefer HV. Andersen LH. The UV-visible action-absorption spectrum of all-: Trans and 11- cis protonated Schiff base retinal in the gas phase., *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2018; 20(10): 7190–7194. <https://doi.org/10.1039/c7cp07512j>
12. Kim JH. Chang YS. Kim JW. Natural course of patients discontinuing treatment for age-related macular degeneration and factors associated with visual prognosis. *Retina*, 2017; 37(12): 2254–2261. Available from : <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000001494>

13. Estrada CG. Kosalkova K. Orejas ICS. Extraction and analysis of carotenes and xanthophylls produce by xanthophyllomyces dendrorhous. *Methods Mol Biol*. 2018; 1852: 283-295. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8742-9_17
14. Maleta HS. Indrawati R. Limantara L. Brotosudarmo THP. Ragam Metode Ekstraksi Karotenoid dari Sumber Tumbuhan dalam Dekade Terakhir (Telaah Literatur). *Jurnal Rekayasa Kimia & Lingkungan*. 2018; 13(1): 40–50. Available from: <https://doi.org/10.23955/rkl.v13i1.10008>
15. Khoo HE. Ng HS. Yap WS. Goh HJH. Yim HS. Nutrients for prevention of macular degeneration and eye-related diseases. *Antioxidants*. 2019; 8(4): 1–16. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox8040085>
16. Goruspudi A. Nellson K. Bernstein PS. The age-related eye disease 2 study: micronutrients in the treatment of macular degeneration. *American society for nutrition*. 2017; 8(1): 40-53. Available from: <https://doi.org/10.3945/an.116.013177>
17. Lem DW. Davey PG. Gierhart DL. Rosen R B. A Systematic Review of Carotenoids in the Management of Age-Related Macular Degeneration. *Antioxidants*. 2021; 10(8): 1255.
18. Tuzcu M. Orhan Cemal. Muz OE. Sahin N. Juturu V. Sahin K. Lutein dan zeaxanthin isomers modulates lipid metabolism and the inflammatory state of retina in obesity-induce hig-fat diet rodent model. *BMC Ophthalmology*. 2017; 12: 129. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0524-1>
19. Akuffo KO. Beatty S. Peto T. Stack J. Stringham J. Kelly D. et al. The impact of supplemental antioxidants on visual function in nonadvanced aye-related macular degeneration. *Invest ophthalmol vis sci*. 2017; 58(12): 5347-5360. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21192>
20. Davey P. Marwick CA. Scott CL. Charani E. McNeil K. Brown E. et al. Interventions to improve antibiotics prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane darabase system review*. 2017; (2): CD003543. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
21. De Guimaraes T. Varela AD. Georgiou M. & Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: Therapeutic avenues, clinical *Ophthalmology*. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318452>
22. Agrón E. Mares J. Clemons TE., Swaroop, A., Chew, E. Y., & Keenan, T. D. L. (2021). Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*. 2021; 128(3): 425–442. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.018>
23. Sawa M. Shunto T. Nishiyama I. Yokoyama A. Shigeta R. Miura S. et al. Effects of lutein supplementation in Japanese patients with unilateral age-related mavular degeneration: the sakai lutein study. *Scientific reports*. 2020; 10: 5958. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62483-0>
24. Azar G. El Maftouhi MQ. Masella JJ. Faysse MM. Macular pigmen density variation supplement of lutein dan zeaxanthin using the Visucam 200 pigmen module: impact of age related macular degeneration and lems status. *Journal Fr Ophtalmol*. 2017; 40(4): 303-313. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.018>