



DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA *AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION*

Sema Gigaramadan¹ Rani Himayani² Mukhlis Imanto² Ety Apriliana² Muhamad Yusran²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Bagian Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Sema Gigaramadan, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: gigaramadan@gmail.com

Received 17 Juni 2022; **Accepted** 22 Juni 2022; **Online Published** 15 Juli 2022

Abstrak

Age-related Macular Degeneration (AMD) merupakan penyakit yang menyerang jaringan retina yang menyebabkan penurunan penglihatan secara progresif. AMD umumnya muncul pada usia tua dengan prevalensi global mencapai 170 juta dan menyebabkan 8,7% kebutaan global. Pengetahuan yang adekuat mengenai penyakit ini diperlukan dalam menegakkan diagnosis dini yang akurat yang sangat penting dalam menentukan manajemen dan tatalaksana yang tepat pada pasien untuk mencegah dan memperlambat progresi penyakit. Dilakukan pengumpulan literatur dengan kriteria inklusi berupa literatur yang terbit maksimal diterbitkan pada tahun 2013. Sedangkan kriteria eksklusi berupa literatur yang diterbitkan pada tahun 2012 kebawah. Pada penelitian didapatkan hasil mengenai diagnosis dapat ditegakkan dengan berbagai modalitas seperti funduskopi, fluorescein angiography, dan ocular coherence tomography (OCT). Tatalaksana yang direkomendasikan berupa suplementasi AREDS-2 dan pemberian obat anti-VEGF. Pelaksanaan follow-up dan penyesuaian dosis sangat penting untuk memastikan pengobatan tepat dan efektif.

Keywords: Degenerasi makular; diagnosis dini; tatalaksana

PENDAHULUAN

Penglihatan adalah salah satu hal yang paling penting dalam menunjang fungsi kehidupan manusia sehari-hari dan kontak dengan kondisi sekitar. Oleh karena itu, menurun atau hilangnya fungsi penglihatan secara permanen adalah gangguan yang sangat serius.¹

Irreversible Vision Loss (IVL) atau penurunan penglihatan ireversibel terjadi ketika kondisi medis berat atau trauma mata progresif menyebabkan penurunan kapasitas penglihatan.² Kasus IVL paling banyak disebabkan oleh *Age-related Macular Degeneration* (AMD), glaucoma, dan retinopati diabetik.³

Penyebab gangguan penglihatan dan kebutaan global yang paling besar adalah Gangguan Refraksi (48,99%), diikuti Katarak (25,81%), dan *Age-related Macular Degeneration* (AMD) (4,1%). *Age-related Macular Degeneration* (AMD) menyebabkan 8,7% dari kebutaan di seluruh dunia, dengan total jumlah pasien yang terus meningkat hingga 288 juta pada tahun 2040, dimana 113 juta penderitanya berada di Asia.^{3,4,5} Begitu juga di Indonesia, dimana degenerasi makular merupakan penyebab terbesar ketiga setelah Katarak dan gangguan refraksi.⁵

Melalui survei *Rapid Assessment of Avoidable Blindness* (RAAB) oleh Kementerian Kesehatan

Republik Indonesia, Prevalensi kebutaan pada tahun 2014-2016 mencapai 3% pada penduduk umur ≥ 50 tahun. Proporsi kebutaan terbesar terjadi pada umur 50 tahun ke atas, yaitu 86% dari penderita kebutaan, 80% dari penderita gangguan penglihatan sedang hingga berat, dan 74% dari penderita gangguan penglihatan ringan.⁵

Age-related Macular Degeneration (AMD) adalah penyakit mata yang dapat muncul seiring dengan meningkatnya usia, dan merupakan makulopati yang paling banyak menyebabkan *vision loss* pada lansia dengan prevalensi yang meningkat tajam di atas usia 75 tahun.⁶ Penurunan penglihatan ireversibel (IVL) pada lansia cenderung berdampak negatif pada kualitas hidup dan membatasi fungsi mandiri pasien sehari-hari, seperti bekerja, berjalan, menyetir, memasak, dan membaca.⁷

Dengan meningkatnya angka harapan hidup dan semakin menuanya populasi global, makulopati khususnya *Age-related Macular Degeneration (AMD)* tidak dapat dipungkiri telah menjadi masalah penting yang menyebabkan gangguan penglihatan dan kebutaan pada 2 dekade terakhir.⁶ Pengetahuan mengenai kelainan penglihatan ini diperlukan untuk meningkatkan akurasi dari diagnosis dini yang sangat berperan penting terhadap tatalaksana awal, serta pencegahan progresivitas penyakit dan kebutaan.

ISI

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review* atau studi kepustakaan dengan menggunakan sumber data sekunder. Data diambil dari berbagai artikel jurnal nasional dan internasional. Penulis menggunakan PUBMED dan Google Scholar dengan pencarian beberapa kata kunci seperti “*Age-related Macular Degeneration*”, “*Diagnosis*”, “*Tatalaksana/Management*” dan “*Age-related vision loss*”. Informasi dan data yang didapatkan kemudian dianalisis secara sistematis menggunakan metode *literature review* yang terdiri atas beberapa aktivitas seperti pemilihan topik, pengumpulan artikel yang relevan, analisis serta sintesis literatur, dan mengembangkan penulisan. Pengumpulan literatur dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi berupa kepustakaan yang diterbitkan paling lama pada tahun 2012. Kriteria eksklusi yaitu kepustakaan yang diterbitkan pada tahun 2011 ke bawah.

HASIL PENELITIAN

Diagnosis AMD secara umum ditegakkan melalui pemeriksaan funduskopi, dimana ditemukan *drusen*, dan perubahan pigmentasi akibat kerusakan sel retina.⁸ Pemeriksaan lain seperti *optical coherence tomography* (OCT) dan *fluorescein angiography* digunakan juga untuk diagnosis dan respon pengobatan, terutama pemberian anti-VEGF.^{8,9}

Funduskopi

Ciri khusus yang ditemukan pada AMD non-eksudatif melalui pemeriksaan funduskopi adalah *drusen*, perubahan RPE yang ditandai dengan *pigment clumping*, dan *geographic atrophy*.¹⁰ Meningkatnya jumlah, ukuran, dan persebaran *drusen* penting untuk diidentifikasi untuk menentukan derajat penyakit.¹¹ Pada AMD eksudatif ditemukan neovaskularisasi koroidal dan subretinal *hemorrhage*.¹⁰

Fundus Fluorescein Angiography (FFA)

Pemeriksaan ini dilakukan dengan injeksi intravena pewarna fluorescein, kemudian diambil foto dengan filter biru untuk melihat progresi pewarnaan pada vaskularisasi koroid dan retina.¹⁰

FFA berfungsi dalam mendeteksi dan menemukan tipe, ukuran, dan lokasi *choroidal neovascularization* (CNV).¹² Temuan patologis pada AMD menggunakan *fluorescein angiography* dapat dikategorikan dalam *hyperfluorescent changes* dan *hypofluorescent changes*. Hipofluoresensi terlihat pada *hemorrhage*, eksudasi lipid, dan hiperplasia sel pigmen. Hiperfluoresensi menggambarkan banyak *drusen* yang tidak terlihat dengan funduskopi, atrofi sel RPE, edema macular, darah dan cairan subretinal, serta *hard exudates*.^{12,13} Temuan FFA yang paling khas adalah neovaskularisasi pada tahap *late* AMD.

Optical Coherence Tomography (OCT)

Optical coherence tomography (OCT) adalah pemeriksaan yang menggunakan refleksi cahaya inframerah dari jaringan yang diperiksa yang kemudian diinterpretasikan oleh *spectrophotometer* dalam bentuk

gambar.¹⁰ OCT digunakan untuk menilai adanya cairan subretinal dan intraretinal serta penebalan retina dengan menilai struktur retina secara *cross-sectional* termasuk juga untuk melihat apakah terdapat RPE *detachment*, *drusen*, dan edema makular.^{9,12}



Gambar 2: Pencitraan pada pemeriksaan AMD. Neovaskularisasi dan *fibrous scar* pada foto fundus (kiri), *fluorescein angiography* (tengah), dan gambaran neovaskularisasi choroidal berupa *medusa-like appearance* pada *optical coherence tomography* (OCT)¹⁴

Tatalaksana *Dry AMD*

Eliminasi faktor risiko sangat disarankan, terutama dalam menghentikan kebiasaan merokok pada pasien. Merokok menimbulkan risiko percepatan progresi AMD³¹, sehingga diagnosis awal secara bersamaan dapat membantu pasien sadar untuk mengubah gaya hidup yang dapat memperburuk progresi penyakit.¹²

AREDS-1 adalah suplementasi pertama yang dapat diberikan kepada pasien yang terdiagnosis AMD tahap menengah. AREDS-1 mengandung 500 mg vitamin C, 273 mg vitamin E, 15 mg beta-karoten, dan 80 mg zinc.¹⁵ Pemberian AREDS-1 memiliki efek

positif pada pasien dengan AMD tahap awal hingga menengah. Namun kombinasi vitamin E dan beta-karoten dilaporkan meningkatkan risiko kanker paru-paru sebesar 18% pada penderita AMD yang merokok, sehingga diperlukan formulasi baru.^{13,16}

AREDS-2 merupakan formulasi baru, dimana beta-karoten digantikan dengan 10 mg lutein atau 2 mg zeaxanthin dan asam lemak omega-3.¹⁶ AREDS-2 lebih aman diberikan pada penderita AMD yang merokok, namun pemberian asam lemak omega-3 dihentikan karena tidak memberikan hasil yang signifikan.^{8,16}

Namun, suplementasi hanya memberikan efek minimal yang hanya ditemukan pada *intermediate-stage* AMD.^{2,12} Oleh karena itu, tidak ada rekomendasi pemberian suplemen yang digunakan sebagai upaya pencegahan Dry AMD dan pendekatan tatalaksana berfokus pada pengurangan faktor risiko dan penggunaan AREDS 2.^{13,16,17}

Suplemen	Dosis Harian
Vitamin C	500 mg
Vitamin E	400 IU
Lutein/zeaxanthin	10 mg/2 mg
Zinc oxide	80 mg atau 25 mg
Cupric oxide	2 mg

Tabel 2. Vitamin antioksidan dan suplemen mineral pada AREDS 2¹³

Tatalaksana *Wet AMD*

Anti-VEGF digunakan pada pasien yang terdiagnosis dengan *Wet AMD*. Obat Anti-VEGF diinjeksikan ke badan vitreous mata.²⁹ Mekanisme inhibitor VEGF yaitu dengan mengurangi permeabilitas vaskular.²⁹ Obat-obatan ini baik dalam mencegah kebutaan dan menurunkan kepadatan kapiler koroid.¹⁸

Bevacizumab

Bevacizumab adalah antibodi monoklonal rekombinan yang mengikat VEGF sehingga mencegah interaksi VEGF dengan reseptornya (Flt-1, KDR) pada permukaan sel

endotel. Hal ini menyebabkan terhambatnya angiogenesis.^{19,20}

Bevacizumab disetujui oleh FDA dalam pengobatan kanker kolorektal metastatik, kanker payudara metastatik, dan kanker paru secara intravena. Kemudian melalui studi komparatif dan *case-control* pada AMD ditemukan bahwa terjadi peningkatan tajam penglihatan dan penurunan *retinal thickness* setelah diberikan Bevacizumab intravena.^{19,21} Oleh karena itu, Bevacizumab mulai digunakan oleh dokter mata secara *off-label* yang juga merupakan alternatif anti-VEGF dengan biaya murah.^{8,22} Kerugian dari penggunaan bevacizumab yaitu obat perlu didapatkan melalui *compounding pharmacy* dan waktu paruh sistemik yang lebih lama dari ranibizumab.^{19,21}

Ranibizumab

Ranibizumab adalah fragmen antibodi monoklonal IgG1 kappa rekombinan yang berikatan dan menginhibisi bentuk aktif VEGF-A. Pengikatan ranibizumab ke VEGF-A menghambat pengikatan VEGF ke reseptornya, sehingga menekan neovaskularisasi, proliferasi sel endotel, dan permeabilitas vaskular.^{12,19}

Ranibizumab merupakan *drug-of-choice* dan *gold standard* dalam penanganan AMD.^{19,21} Ranibizumab juga anti-VEGF yang berpotensi paling aman digunakan sehingga menjadi obat pilihan untuk pasien berusia 85 tahun ke atas.⁸ Dosis yang diizinkan oleh FDA

adalah 0,5 mg secara intravitreal setiap 4 minggu atau seperlunya dengan pemberian *loading dose* sebanyak tiga kali.¹²

Aflibercept

Aflibercept adalah protein fusi rekombinan yang bertindak sebagai *decoy receptor* dan mengikat VEGF-A, VEGF-B, dan PlGF. Dengan demikian, mencegah aktivasi reseptor tirosin kinase VEGF-1 dan VEGFR-2 dan proliferasi sel endotel sehingga menghambat neovaskularisasi.^{12,23}

Aflibercept memiliki efikasi yang serupa dengan Ranibizumab, namun diberikan setiap dua bulan.^{21,23} Aflibercept memiliki daya ikat (*binding affinity*) yang lebih tinggi sehingga memiliki efek yang lebih lama.^{20,23} Aflibercept diberikan dengan dosis 2 mg Setiap dua bulan yang dapat diturunkan hingga setiap 12 minggu di tahun kedua pengobatan.^{8,24} Namun, Aflibercept berpotensi menginduksi atau memperburuk *cerebrovascular accident* dibandingkan dengan Ranibizumab pada pasien berusia 85 tahun ke atas.⁸

Brolucizumab

Brolucizumab adalah antibodi monoclonal rekombinan inhibitor VEGF, berikatan dengan afinitas tinggi pada 3 isoform utama VEGF-A. Hal ini menyebabkan penekanan proliferasi sel endotel, penurunan neovaskularisasi, dan penurunan permeabilitas vaskular. Brolucizumab memiliki ukuran

molekul yang lebih kecil sehingga memiliki konsentrasi molar yang lebih tinggi.²¹ Tatalaksana dengan brolucizumab menunjukkan pengurangan *central subfield thickness* yang lebih signifikan dibandingkan dengan aflibercept.^{12,26} Namun dapat muncul efek samping seperti uveitis (2,2%)²⁵ dan iritis (2,2%) dengan brolucizumab 6 mg.²⁶

Pegaptanib Sodium

Pegaptanib sodium adalah antagonis VEGF selektif yang mengikat isoform 165 dari VEGF-A. Dosis yang direkomendasikan adalah injeksi intravitreal 0,3 mg setiap 6 minggu disertai dengan *follow-up*.¹² Pengobatan dengan pegaptanib tidak berhasil meningkatkan tajam penglihatan secara signifikan pada pasien dengan *new-onset* AMD neovascular sehingga opsi obat anti-VEGF lain lebih direkomendasikan.^{8,12}

Cara Penggunaan Obat Anti-VEGF

Anti-VEGF dapat diberikan dengan tiga cara: injeksi setiap bulan atau dua bulan, metode *treat-and-extend*, dan metode PRN. Pengobatan PRN dilakukan berdasarkan adanya cairan subretinal dan intraretinal. Metode *treat-and-extend* dilakukan berdasarkan respon pengobatan pada pasien, sehingga diperlukan pemeriksaan secara berkala namun memberikan hasil yang baik dan aman dan paling banyak digunakan.¹²

Terapi Anti-VEGF harus diberikan berulang dalam waktu yang lama dalam tahun

pertama pengobatan, sebanyak minimal 7-8 injeksi karena hasil lebih baik saat terjadi *overdose* daripada *underdose*.³³ Ketajaman penglihatan lebih stabil pada 70% mata yang diberikan Anti-VEGF, dengan 20% pasien mengalami peningkatan tajam penglihatan.⁶

Namun perlu diperhatikan bahwa terapi Anti-VEGF tidak efektif untuk

menangani Dry AMD baik pada fase awal, menengah, hingga atrofik.²⁹ Sebanyak 10% hingga 25% pasien tidak merespon dengan baik pada pengobatan awal, sehingga sangat membantu apabila tersedia berbagai jenis obat Anti-VEGF sebagai opsi pengobatan.³² Mengubah obat anti-VEGF satu ke yang lain terbukti efektif dalam menangani neovaskularisasi koroidal berulang.^{27,20}

	Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab
Farmakologi	VEGF-Trap (<i>decoy</i>)	Antibodi monoklonal	Fragmen antibodi
Berat molekul	115 kDa	149 kDa	48 kDa
Target	Semua isoform VEGF-A VEGF-B PIGF	Semua isoform VEGF-A	Semua isoform VEGF-A
<i>Binding affinity</i>	0,49 pM	58 pM	46 pM
Waktu paruh intravitreal	4,8 hari	5,6 hari	3,2 hari
Regimen dosis	2 mg pada minggu 0, 4, dan 8, kemudian setiap 8 minggu dan setiap 12 minggu setelah tahun pertama pengobatan	1,25 mg setiap 4 minggu	0,5 mg setiap 4 minggu
Formulasi	2 mg/0,05 mL <i>single-use vial</i>	25 mg/mL; vial 4 mL atau 16 mL	0,3 mg atau 0,5 mg/0,05 mL <i>single-use vial</i> 0,5 mg/0,05 mL <i>single-use syringe</i>

Tabel 3: Karakteristik obat anti-VEGF²⁸

Tatalaksana Operatif

Fotokoagulasi Laser

Laser photocoagulation adalah pengobatan efektif pertama pada AMD, yang berfungsi untuk membentuk *scar tissue* yang dapat menutup robekan RPE atau *choroidal neovascularization* (CNV) di area extrafoveal, juxtafoveal, dan subfoveal.⁸ Karena

fotokoagulasi hanya menutup neovaskularisasi yang sudah ada sebelumnya, dapat timbul komplikasi seperti atrofi koroid dan dapat menghancurkan jaringan retina normal.⁸

Walaupun fotokoagulasi pada lesi CNV di daerah ektrafoveal berhasil mengurangi *severe vision loss* pada 2 tahun pertama, fotokoagulasi menyebabkan

rekurensi dan persistensi sebanyak 50% dari kasus yang ditangani. Kemudian juga setelah 5 tahun *follow-up*, 48% mata yang ditangani mengalami penurunan tajam penglihatan sebanyak 30 atau lebih huruf dibandingkan dengan 62% mata yang tidak diberikan penanganan.¹² Karena ini kemudian penanganan CNV digantikan dengan *photodynamic therapy* (PDT).¹²

PDT

Photodynamic treatment (PDT) menggunakan Verteporfin sebagai agen *photosensitizing* yang dimasukkan melalui injeksi intravena sebanyak 6 mg/m² yang kemudian infusi selama 10 menit ke jaringan yang mengalami CNV. Agen ini kemudian diaktivasi dengan penyinaran sinar dengan panjang gelombang 689 nm selama 15 menit. Akibatnya agen *photosensitizer* akan bereaksi dengan air menghasilkan oksigen dan radikal bebas yang menginduksi oklusi pada neovaskularisasi melalui aktivasi platelet dan thrombosis.²⁹

Penanganan pasien menggunakan PDT berhasil mencegah terjadinya *moderate vision loss* (penurunan VA hingga kurang dari 15 huruf) terutama pada mata dengan lesi subfoveal klasik pada FFA. Pengobatan PDT yang dikombinasikan dengan ranibizumab dapat memberikan peningkatan tajam penglihatan untuk jangka waktu yang lama, namun diperlukan studi lebih lanjut.^{12,30}

Pasca Pengobatan

Setelah dilakukan tatalaksana, perlu dilaksanakan *follow-up* terkait gejala perubahan tajam penglihatan dan metamorfopsia, perubahan pengobatan dan suplementasi, dan perubahan gaya hidup (terutama terkait merokok). Kemudian dilaksanakan pemeriksaan tajam penglihatan, *amsler grid*, dan funduskopi.^{8,24}

Monitoring dengan OCT sangat penting dalam deteksi *intraretinal cystoid spaces* dan *subretinal fluid* (SRF) yang berguna dalam penentuan perubahan dosis dan regimen obat anti-VEGF yang diberikan pada pasien.⁴² Jika dokter mengambil pendekatan *treat-and-extend*, interval pengobatan dinaikkan 2 minggu atau 4 minggu hingga interval maksimum 12-16 minggu.¹²

Pasien dengan *early AMD* atau riwayat AMD di keluarga harus diberitahu untuk menilai kondisi *central visual field* dengan *amsler grid* dan menjadwalkan pemeriksaan funduskopi untuk deteksi awal progresi AMD.¹²

SIMPULAN

Diagnosis AMD ditegakkan dengan menggunakan *Amsler grid* untuk menilai titik buram, distorsi, atau *blank spot* yang kemudian dilanjutkan dengan funduskopi dimana tampak *drusen*, *pigment clumping*, *geographic atrophy*, serta neovaskularisasi koroidal dan *hemorrhage* apabila sudah mencapai tahap *Wet AMD*. Pada pemeriksaan *fundus fluorescein angiography* (FFA) tampak hiperfluoresens pada lokasi terjadinya *choroidal neovascularization* (CNV) dan hipofluoresens pada lokasi *blockage* akibat *subretinal hemorrhage*. Ditemukan juga *drusen* dan atrofi RPE. Pemeriksaan *optical coherence tomography* (OCT) berfungsi untuk menilai adanya cairan intraretinal atau subretinal, robekan pada RPE, dan edema makula.

Tatalaksana pada pasien dengan *Dry AMD* adalah dengan menggunakan suplementasi AREDS-2 yang mengandung Vitamin C, Vitamin E, Lutein, Zeaxanthin, Zinc, dan tembaga. Kemudian juga dengan menjauhkan pasien dari faktor risiko dengan

olahraga teratur, menjaga berat badan normal, mengontrol kadar kolesterol dan tekanan darah, serta menghentikan merokok. Suplementasi hanya berguna untuk memperlambat progresi penyakit dan tidak ada tatalaksana lain untuk *Dry AMD* yang direkomendasikan. Pemberian obat Anti-VEGF efektif dalam menangani gejala pada pasien *Wet AMD*. Obat-obatan yang direkomendasikan adalah Ranibizumab, Bevacizumab, Brolucizumab, dan Aflibercept yang dapat diberikan dengan cara injeksi setiap satu/dua bulan, *treat-and-extend*, serta metode *as-needed*. Dapat juga tatalaksana operatif dengan *Photodynamic therapy* (PDT). Penggunaan Pegaptanib sodium dan fotokoagulasi sudah tidak direkomendasikan karena menimbulkan berbagai komplikasi pada pasien.

Perlu dilakukan *follow-up* menggunakan tes tajam penglihatan, funduskopi, dan OCT untuk memantau perkembangan penyakit pasien dan penyesuaian dosis pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hikichi T, Agarie M. Reduced vessel density of the choriocapillaris during anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(4):1088-1095.
2. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ open*. 2016; 6(12): e011504.
3. Wang, Z., Zou, M., Chen, A., Liu, Z., Young, C. A., Wang, S. B., ... & Jin, G. (2022). Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*, 100(3), e669-e680.
4. Wong LW, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, dan Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet – Global Health*. 2014; 2(2): e106-e116.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Situasi Gangguan Penglihatan.

- Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
6. Jonas JB, Cheung CM, dan Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017; 6(6):493-497.
 7. World Health Organization. Blindness and vision impairment. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/blindness-and-visual-impairment>. Diakses tanggal 28 Maret 2022.
 8. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, dan Ying GS. Age-related macular degeneration preferred practice pattern. *Ophthalmology*. 2020; 127(1): P1-P65.
 9. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Dkk. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014; 121(1):193-201.
 10. McLaughlin MD dan Hwang JC. Trends in vitreoretinal procedures for Medicare beneficiaries, 2000 to 2014. *Ophthalmology*. 2017; 124(5):667-673.
 11. Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Dkk. Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee – Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120(4):844-851.
 12. Evans JR dan Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):CD000253.
 13. Wecker T, Ehlken C, Bühler A, et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101:353–359.
 14. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, dan Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2018; 392(10153):1147-1159.
 15. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, San Giovanni JP, Davis MD, dan Ferris FL. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA ophthalmology*. 2014; 132(3):272-277.
 16. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(29-30):513-520.
 17. Liu L, Tham YC, Wu J, Yue S, Cheng CY. Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017; 20:215-220.
 18. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, dan Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: clinical findings, histopathology and imaging techniques. Cell-based therapy for retinal degenerative disease. 2014; 53:1-32.
 19. Heir JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Dkk. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119:2537–2548.
 20. Yonekawa Y, Miller JW, dan Kim IK. Age-related macular degeneration: advances in management and diagnosis. *Journal of clinical medicine*. 2015; 4(2): 343-359.

21. Holekamp NM. Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options. *Am. J. Manag. Care.* 2019;25(10).
22. Ferris FL 3rd, Maguire MG, Glassman AR, Ying GS, Martin DF. Evaluating effects of switching anti-vascular endothelial growth factor drugs for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(2):145-149.
23. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, dan Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012; 15:171–185.
24. Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, Lee PP, Hutton DW. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014; 121(4):936-945.
25. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Dkk. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brodalumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2019; 127(1):72-84.
26. Kempen GI, Balleman J, Ranchor AV, van Rens GH, dan Zijlstra GA. The impact of low vision on activities of daily living, symptoms of depression, feelings of anxiety and social support in community-living older adults seeking vision rehabilitation services. *Quality of life research.* 2012; 21(8):1405-1411.
27. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, dan Ferris FL. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. *Ophthalmology.* 2012; 119:1388–1398.
28. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, dan Huang L. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & diseases.* 2022; 9(1):62-79.
29. Al-Khersan H, Hussain RM, Ciulla TA, dan Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019; 20(15):1879-1891.
30. Sharma, A., Kumar, N., Parachuri, N., Bandello, F., Kuppermann, B. D., & Loewenstein, A. (2022). Ranibizumab Biosimilar (Razumab) vs Innovator Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration (n-AMD)-efficacy and safety (BIRA study). *Eye,* 36(5), 1106-1107.
31. Evans JR, Lawrenson JG. A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014; 34:390–396.
32. Klein C, Schaefer W, Regula JT, et al. Engineering therapeutic bispecific antibodies using CrossMab technology. *Methods.* 2019; 154:21-31.
33. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, dan Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: A game-changer or quiet addition? *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 154:222–226.