

## EFEKTIVITAS STATIN TERHADAP PENCEGAHAN AWITAN DAN PROGRESI AGE RELATED MACULAR DEGENERATION: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Rizki Adi Santosa<sup>1</sup>, Uray Nabila Yuna<sup>2</sup>, Rova Virgana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Belitung Timur, Belitung Timur, Kepulauan Bangka Belitung.

<sup>2</sup>Klinik Pratama Sehat Mandiri, Kota Bandung, Jawa Barat.

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Unit Vitreoretina Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo, Kota Bandung, Jawa Barat

Korespondensi : Rizki Adi Santosa, E-mail : [rizkiadisantosa@gmail.com](mailto:rizkiadisantosa@gmail.com)

### ABSTRAK

**Pendahuluan :** *Age Related Macular Degeneration* (AMD) merupakan salah satu penyebab gangguan penglihatan yang hingga saat ini belum memiliki terapi definitif. Golongan statin memiliki efek pleiotropi yang diduga berpotensi sebagai salah satu terapi untuk AMD. Studi ini berupa tinjauan sistematis yang bertujuan untuk menilai efektivitas pemberian statin terhadap pencegahan awitan dan progresi AMD.

**Metode :** Dilakukan pencarian artikel yang terbit antara bulan Januari 2011 hingga Desember 2020 pada beberapa database; PubMed, CENTRAL, sciencedirect, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database* (LILACS), *metaRegister of Controlled Trials* (mRCT), *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) dan *clinicaltrials.gov*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian; "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor", "statin", "HMG-CoA reductase inhibitor", "3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase", "macular degeneration", "age-related macular degeneration", "age-related eye disease", "advanced age-related macular degeneration", "maculopathy", "retinal degeneration", "retinal disease", dan "neovascular age-related macular degeneration". Setelah artikel tersaring, dilakukan telaah kritis dengan menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools*. Adanya perbedaan pendapat dan ketidaksepakatan antara penulis diselesaikan dengan diskusi.

**Hasil :** Didapatkan 4 studi dari proses seleksi, berupa 1 RCT, 1 studi case-control, 1 studi cohort, dan 1 studi cross-sectional. Terdapat variasi pada variabel yang dinilai, metode intervensi, dan metode penilaian luaran yang dilakukan pada studi-studi tersebut. Potensi efek protektif statin terhadap progresivitas AMD yang signifikan secara statistik hanya ditemukan pada 1 studi (OR= 0,43 (95% CI 0,18, 0,99), P= 0,047).

**Simpulan :** Tidak ditemukan cukup bukti efektivitas pemberian statin terhadap pencegahan awitan dan progresi AMD.

*Financial disclosure:* Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dan pernyataan finansial.

**Kata kunci :** *age related macular degeneration*, atrofi geografik, neovaskularisasi koroid, pleiotropik, statin

### PENDAHULUAN

*Age Related Macular Degeneration* (AMD) merupakan salah satu penyebab gangguan penglihatan dan kebutaan yang perlu diperhatikan mengingat belum adanya terapi definitif penyakit tersebut.<sup>1</sup> Berdasarkan estimasi yang dilakukan oleh Flaxman dkk., pada tahun 2015, secara global, AMD berkontribusi terhadap

prevalensi kebutaan sebesar 1,46%-12,18% dan prevalensi gangguan penglihatan sedang-berat sebesar 1,05%-9,15% pada populasi yang berusia 50 tahun ke atas.<sup>2</sup> Studi yang dilakukan oleh Wong dkk, memproyeksikan bahwa akan ada 196 juta orang penderita AMD pada tahun 2020 dan meningkat hingga sejumlah 288 juta orang penderita pada tahun 2040.<sup>3</sup> Di Indonesia,

belum terdapat studi populasi ataupun estimasi terhadap prevalensi penderita AMD. Adapun studi yang telah dipublikasikan adalah studi deskriptif berbasis klinik yang dilakukan di rumah sakit rujukan tersier di Manado, yang mendapatkan 41 orang pasien AMD dalam periode waktu Januari 2013-Oktober 2015.<sup>4</sup>

Obat-obatan golongan *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor* atau yang lebih dikenal sebagai statin, merupakan golongan obat yang umum digunakan dalam terapi dislipidemia dan penyakit kardiovaskuler. Statin bekerja dengan menghambat enzim *HMG-CoA reductase (HMGCR)* sehingga terjadi penurunan kolesterol intraseluler dan peningkatan ekspresi *low density lipoprotein receptor (LDL-R)* pada permukaan sel yang akan meningkatkan penyerapan LDL dari sirkulasi sistemik. Menurunnya kadar LDL didalam sirkulasi akan diikuti dengan penurunan kadar kolesterol. Statin juga diduga memiliki efek pleiotropi berupa anti-inflamasi, antioksidan, anti-angiogenik, imunomodulator, vasodilator, stabilisasi plak, dan anti-trombotik.<sup>5,6</sup>

AMD mempengaruhi struktur dan fungsi retina melalui proses patogenesis yang hingga saat ini belum diketahui secara jelas. AMD memiliki tanda dan karakteristik yang khas berupa gambaran drusen dan endapan drusenoid pada subretina, yang keduanya merupakan lesi dengan kandungan kolesterol yang signifikan. Dengan demikian, banyak peneliti yang menguji kegunaan statin dalam mengurangi ukuran lesi dan mencegah progresivitas AMD. Adanya persamaan antara faktor risiko penyakit dan karakteristik gambaran drusen pada AMD dengan plak atherosklerotik telah dilaporkan pada literatur.<sup>6,7</sup> Selain itu, golongan statin juga memiliki potensi untuk mempengaruhi patogenesis AMD melalui

beberapa mekanisme terkait efek pleiotropik statin.<sup>8-11</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Barathi dkk., untuk melihat efek pemberian simvastatin secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB/hari selama 30 minggu pada tikus *wild-type C57BL/6* yang berusia 6 minggu dan menerima diet tinggi lemak terhadap ultrastruktur dan fungsi epitel pigmen retina (RPE), membran Bruch (BM), dan fotoreseptor, menemukan bahwa pada foto fundus setelah 30 minggu, tikus tanpa simvastatin memiliki gambaran bintik-bintik putih yang diskrit dan multipel, namun pada tikus dengan pengobatan simvastatin, gambaran tersebut secara signifikan berkurang sekitar 73%. Selain itu, pada tikus diet tinggi lemak tampak adanya akumulasi lemak dan penebalan membran Bruch serta penurunan fungsi retina pada ERG. Perubahan tersebut mengalami perbaikan signifikan pada kelompok tikus yang diberi simvastatin.<sup>12</sup> Adapun pada studi pilot dengan subjek manusia yang dilakukan oleh Vavvas dkk., menemukan bahwa penggunaan 80 mg atorvastatin dapat menyebabkan regresi berupa resolusi dari pelepasan epitel pigmen retina, tanpa disertai kemunculan atrofi geografik atau neovaskularisasi pada penderita AMD yang berisiko tinggi.<sup>13</sup>

Penelitian dan telaah lebih lanjut mengenai tatalaksana AMD sangat penting dilakukan untuk mengendalikan angka kebutaan dan gangguan penglihatan. Sampai saat ini, belum ada terapi standar yang dilakukan pada pasien dengan AMD, kecuali pada AMD tipe basah (yang ditandai dengan neovaskularisasi koroid), yang umumnya diberikan *Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)*.<sup>1,14</sup> Studi ini adalah tinjauan sistematis untuk menilai efektivitas pemberian statin

terhadap pencegahan awitan dan progresi AMD.

## METODE

### Strategi Pencarian

Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan mengikuti *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Dalam mengidentifikasi dan mencari artikel yang relevan untuk tinjauan sistematis ini, kami menggunakan beberapa database antara lain; PubMed, CENTRAL, sciencedirect, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database* (LILACS), *metaRegister of Controlled Trials* (mRCT), WHO *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) dan *clinicaltrials.gov*. Pencarian dimulai dari artikel yang diterbitkan pada bulan Januari 2011 hingga Desember 2020. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian antara lain; "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor", "statin", "HMG-CoA reductase inhibitor", "3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase", "macular degeneration", "age-related macular degeneration", "age-related eye disease", "advanced age-related macular degeneration", "maculopathy", "retinal degeneration", "retinal disease", dan "neovascular age-related macular degeneration". Pencarian artikel dibatasi hanya pada artikel yang berbahasa Indonesia dan yang berbahasa Inggris atau yang memiliki terjemahan ke dalam salah satu dari kedua Bahasa tersebut. Setelah menghapus artikel duplikat yang ditemukan, secara independen, dilakukan skrining dan penyaringan studi artikel untuk dimasukkan ke dalam penelitian dan ditentukan kelayakannya. Adanya perbedaan pendapat dan ketidaksepakatan akan diselesaikan dengan diskusi.

### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

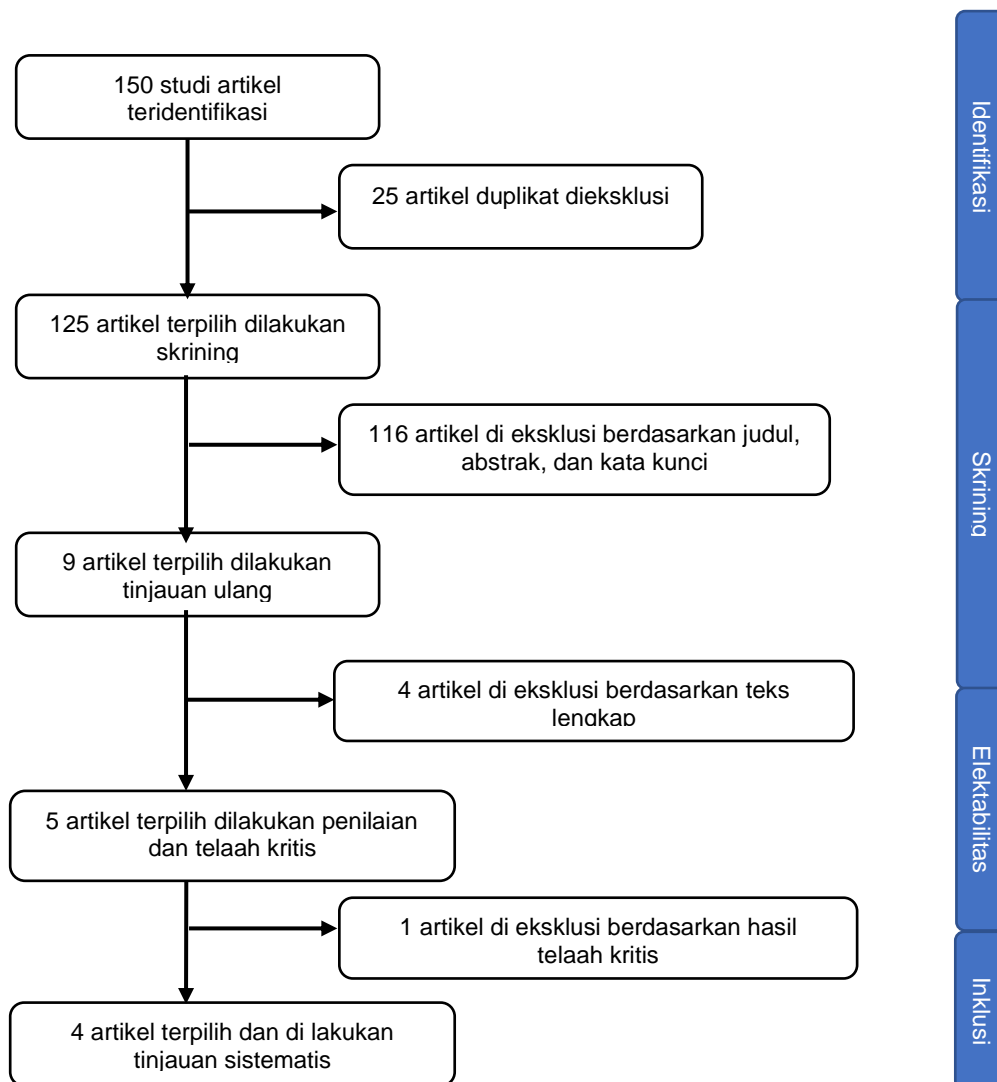
Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain; (1) penelitian-penelitian dengan desain studi berupa *Randomized Controlled Trial*, *Quasi-randomized Trial*, dan *Observational Study* (*Case-control*, *Cohort*, dan *Cross-sectional*), (2) penelitian yang bertujuan untuk menentukan potensi dan efektivitas penggunaan obat-obatan jenis statin dibandingkan dengan terapi lain, tanpa terapi atau plasebo terhadap awitan baru dan progresivitas AMD, dan (3) diterbitkan dalam jangka waktu antara Januari 2011 sampai dengan Desember 2020. Artikel penelitian yang memenuhi kriteria diatas akan ditelaah lebih lanjut. Artikel yang tidak memenuhi seluruh, sebagian atau salah satu dari kriteria tersebut akan dieksklusi dari penelitian.

Diagram alur proses penyaringan studi artikel ditunjukkan pada Gambar 1. Dari 9 artikel, 4 artikel tereksklusi berdasarkan ketidaksesuaian dengan tujuan penelitian saat dievaluasi melalui teks lengkap dan 1 artikel tereksklusi berdasarkan hasil telaah kritis yang tidak memenuhi syarat. Empat artikel yang terpilih selanjutnya akan dilakukan tinjauan sistematis.

### Penilaian Luaran

Luaran yang diukur adalah terjadinya kasus AMD baru pada pasien yang belum pernah terdiagnosis dan terjadinya progresivitas AMD. Kriteria pengukuran luaran didefinisikan sebagai:

1. Tanda dan gejala awal baru AMD sesuai dengan definisi dalam studi yang dilibatkan;
2. Progresivitas AMD sesuai dengan definisi yang ditentukan dalam studi yang dilibatkan.



Gambar 1 Diagram Alur Seleksi Studi

**Telaah Kritis**

Telaah kritis dilakukan pada 5 artikel penelitian yang disertakan untuk menilai kualitas penelitian setelah melalui proses penyaringan yang sebelumnya telah dijelaskan. Telaah secara independen dilakukan dengan menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools*,<sup>15</sup> yang memiliki *Checklist Tools* untuk tinjauan sistematis dan sintesis data penelitian sesuai dengan desain studi yang

akan ditelaah. Dalam tinjauan ini, terdapat 4 *Checklist Tools* yang akan digunakan sesuai dengan desain studi artikel yang melibatkan, yaitu: *Checklist for Randomized Controlled Trials*, *Checklist for Case Control Studies*, *Checklist for Cohort Studies*, dan *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. Penelitian yang tidak dapat menjawab lebih dari setengah pertanyaan dalam *Checklist Tools*, dipertimbangkan untuk tidak diikutsertakan dalam tinjauan sistematis. Jika terdapat perbedaan hasil telaah kritis, maka akan dilakukan diskusi dan telaah

kritis ulang hingga didapatkan hasil yang disepakati.

### Ekstraksi Data

Setiap studi yang memenuhi syarat dan sudah melalui proses telaah kritis, akan ditinjau dan dievaluasi secara independen. Ekstraksi data dilakukan dengan menganalisa studi yang disertakan untuk mencari jawaban dari pertanyaan penelitian. Kemudian dilakukan sintesis data untuk merangkum semua temuan yang berhubungan dengan tujuan penelitian. Karakteristik studi penelitian yang diekstraksi berupa: desain penelitian, karakteristik sampel berdasarkan variabel yang disesuaikan, tujuan penelitian, metode intervensi/pemberian statin, metode penilaian luaran, dan temuan yang relevan untuk tinjauan sistematis ini. Rincian tersebut disajikan dalam Tabel 1.

### Sintesis Data

Pada tinjauan sistematis ini, tidak dilakukan kajian meta analisis. Hal ini didasari atas desain penelitian, bentuk intervensi, dan metode penilaian luaran yang bervariasi pada studi-studi yang dilibatkan dalam tinjauan sistematis ini, baik berupa uji klinis maupun studi observasional.

### Hasil

Pencarian literatur melalui database elektronik telah dilakukan dan 150 studi artikel teridentifikasi, 9 artikel dari CENTRAL, 77 artikel dari PubMed, 7 artikel dari sciencedirect, 25 artikel dari LILACS, 24 artikel dari mRCT, dan 8 artikel dari ICTRP. Setelah 25 artikel duplikat yang ditemukan dihapus, tersisa 125 studi artikel. Kemudian dilakukan skrining dan penyaringan berdasarkan judul, abstrak dan kata kunci yang digunakan, 116 studi artikel

tereksklusi. Pada sembilan artikel yang tersisa, dilakukan peninjauan berdasarkan teks lengkap, dan 4 artikel tidak diikutsertakan. Selanjutnya telaah kritis dilakukan dan terdapat 1 artikel yang tidak memenuhi syarat dan kriteria kelayakan, sehingga didapatkan 4 studi artikel yang dilibatkan dalam sintesis data. Empat studi tersebut, terdiri dari 1 studi RCT<sup>16</sup> dan 3 studi observasional yaitu 1 studi case-control<sup>17</sup>, 1 studi cohort<sup>18</sup>, dan 1 studi cross-sectional<sup>19</sup>. Secara kumulatif, terdapat 10.474 peserta dari seluruh studi tersebut. Variabel karakteristik yang dinilai, metode intervensi, dan metode penilaian luaran yang dilakukan pada studi-studi tersebut bervariasi.

Dari 4 studi yang dilibatkan, terdapat 2 studi artikel yang menilai efek penggunaan statin terhadap progresivitas stadium AMD. Studi penelitian yang dilakukan oleh Guymmer dkk., melaporkan kemungkinan progresi AMD yang lebih rendah pada kelompok yang menerima simvastatin dosis 40 mg setiap harinya dibandingkan dengan placebo selama periode 3 tahun, yang signifikan secara statistik setelah dilakukan penyesuaian dengan pembaur potensial (OR= 0,43 (95% CI 0,18, 0,99), P= 0,047).<sup>16</sup> Namun studi cohort yang dilakukan oleh Al-Holou dkk., menyimpulkan bahwa tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan statin terhadap progresi menuju AMD lanjut pada populasi yang berisiko setelah disesuaikan dengan pembaur potensial (HR 0,92; 95% CI, 0,62-1,36).<sup>18</sup>

**Tabel 1 Karakteristik Studi yang Dilibatkan**

No	Penulis, Tahun	Tujuan Penelitian	Karakteristik Sampel & Variabel yang Disesuaikan	Desain Penelitian	Metode Pemberian Statin	Metode Penilaian Luaran	Temuan
1	Guymet et al, 2013	Menentukan adanya potensi efikasi dari simvastatin terhadap progresivitas AMD stadium dini, baik menjadi stadium lanjut atau menjadi stadium dini dengan tingkat keparahan yang lebih berat.	Negara: Australia Grup 1 (simvastatin): N: 57 Usia, mean (SD): 74,4 (6,4) Perempuan, no. (%): 38 (66,7) Riwayat merokok, no. (%): 25 (43,9) AMD lanjut pada satu mata, no. (%): 16 (28,1) Grup 2 (placebo): N: 57 Usia, mean (SD): 74,8 (7,5) Perempuan, no. (%): 39 (68,4) Riwayat merokok, no. (%): 35 (61,4) AMD lanjut pada satu mata, no. (%): 32 (56,1)	<i>Double-blinded, Randomized Placebo-Controlled Trial</i>	40 mg simvastatin satu kali per hari	Evaluasi dilakukan dengan foto fundus. Klasifikasi berdasarkan ICGS. <i>Follow up</i> dilakukan setiap 6 bulan selama 3 tahun.	(1) Kemungkinan progresi AMD pada kelompok simvastatin lebih rendah dibandingkan dengan kelompok placebo yang ditemukan bermakna secara statistik setelah dilakukan penyesuaian.  (2) Terdapat proporsi yang setara dalam progresi menuju AMD lanjut antara kelompok simvastatin dan kelompok placebo.
2	*Lee et al, 2019	Menentukan apakah pengguna statin memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami AMD (tanpa memperhitungkan jenis dan derajat keparahannya) dibandingkan dengan bukan pengguna.	Negara: Korea Selatan Grup 1 (Case): N: 210 Durasi kumulatif penggunaan statin (%): <90 hari: 33 (15,71) 90-299 hari: 77 (36,67) ≥ 300 hari: 100 (47,62) Kategori penggunaan statin berdasarkan penggunaan terkini (%): <sup>1</sup> Current use: 164 (78,09) <sup>2</sup> Recent use: 16 (7,62) <sup>3</sup> Past use: 30 (14,29) Grup 2 (Control): N: 2009	<i>Case Control Study</i>	Riwayat statin yang diresepkan untuk partisipan dalam dosis berapapun hingga 1 tahun sebelum tanggal indeks.	Kasus dipilih berdasarkan data diagnosis AMD pertama kali dari database NHIS-NEC dalam periode waktu Januari 2012 – Desember 2015. Jenis dan derajat keparahan AMD tidak dijelaskan.	(1) Penggunaan statin tidak menurunkan risiko terjadinya AMD pada populasi lanjut usia setelah disesuaikan dengan beberapa potensial pembaur.  (2) Tidak ada hubungan yang signifikan antara risiko AMD dan durasi penggunaan atau riwayat penggunaan terkini statin.

No	Penulis, Tahun	Tujuan Penelitian	Karakteristik Sampel & Variabel yang Disesuaikan	Desain Penelitian	Metode Pemberian Statin	Metode Penilaian Luaran	Temuan
			Durasi kumulatif penggunaan statin (%): <90 hari: 268 (13,34) 90-299 hari: 877 (43,65) ≥ 300 hari: 864 (43,01) Kategori penggunaan statin berdasarkan penggunaan terkini (%): <sup>1</sup> Current use: 1527 (76,01) <sup>2</sup> Recent use: 145 (7,22) <sup>3</sup> Past use: 337 (16,77)				
3	Al Holou et al, 2015	Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan penggunaan statin terhadap progresivitas AMD stadium dini menjadi stadium lanjut.	Negara: Amerika Serikat Grup 1 (tidak menggunakan statin): N: 1256 Usia, tahun (mean±SD): 73,3±7,8 Wanita: 727 (57,9%) Ras: Kulit putih: 1215 (96,7%) Tingkat pendidikan: Perguruan tinggi: 593 (47,2%) Riwayat merokok Tidak pernah: 564 (44,9%) Dahulu: 613 (48,8%) Saat ini: 79 (6,3%) Penggunaan NSAID: 126 (10,0%) Penggunaan acetaminophen: 130 (10,4%) Penggunaan aspirin: 685 (54,5%) Diabetes: 143 (11,4%) Hipertensi: 818 (65,1%) Gagal jantung kongestif: 34 (2,7%) Penyakit jantung koroner: 72 (5,7%) Angina: 42 (3,3%) Riwayat infark miokard: 54 (4,3%) Riwayat stroke: 60 (4,8%) Grup 2 (menggunakan statin): N: 1256	<i>Prospective Cohort Study</i>	Adanya riwayat penggunaan statin dengan dosis berapapun pada tahun 2006-2008 atau saat baseline penelitian	Evaluasi dilakukan dengan foto fundus. Klasifikasi berdasarkan AREDS. Follow up dilakukan setiap 1 tahun. Didapatkan median follow up selama 5 tahun.	(1) Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara penggunaan statin dengan progresi menuju AMD lanjut pada populasi berisiko setelah dilakukan penyesuaian. (2) Penggunaan statin tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap munculnya gambaran khas pada AMD lanjut, seperti: GA, central GA, dan neovaskular AMD.

No	Penulis, Tahun	Tujuan Penelitian	Karakteristik Sampel & Variabel yang Disesuaikan	Desain Penelitian	Metode Pemberian Statin	Metode Penilaian Luaran	Temuan
			<p>Usia, tahun (mean±SD): 73,2±7,4  Wanita: 697 (55,5%)  Ras:  Kulit putih: 1213 (96,6%)  Tingkat pendidikan:  Perguruan tinggi: 591 (47,1%)  Riwayat merokok  Tidak pernah: 545 (43,4%)  Dahulu: 628 (50,0%)  Saat ini: 83 (6,6%)  Penggunaan NSAID: 136 (10,8%)  Penggunaan acetaminophen: 115 (9,2%)  Penggunaan aspirin: 668 (53,2%)  Diabetes: 137 (10,9%)  Hipertensi: 811 (64,6%)  Gagal jantung kongestif: 40 (3,2%)  Penyakit jantung koroner: 84 (6,7%)  Angina: 45 (3,6%)  Riwayat infark miokard: 58 (4,6%)  Riwayat stroke: 68 (5,4%)</p>				
4	†Barbosa et al, 2014	Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari hubungan antara penggunaan statin dengan prevalensi kasus AMD.	<p>Negara: Amerika Serikat</p> <p>‡Grup 1 (tidak menggunakan statin):</p> <p>N: 4373  Perempuan: 54,0%  Ras:  Kulit putih: 76,0%  Tingkat pendidikan:  Setara perguruan tinggi: 29,4%  Pendapatan rumah tangga:  ≥\$75.000: 35,7%  Riwayat merokok  Saat ini: 22,0%  Dahulu: 28,2%  Tidak pernah: 49,9%  Riwayat stroke: 3,3%  Riwayat ekstraksi katarak: 9,9%  Kondisi kesehatan secara umum (laporan pribadi):</p>	<i>Cross sectional study</i>	Penggunaan statin dosis berapapun saat baseline penelitian yang didapatkan	Diagnosis dilakukan dengan foto fundus. Klasifikasi berdasarkan NHANES.	<p>(1) Tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara penggunaan statin dengan AMD setelah dilakukan penyesuaian dengan pembaur potensial.</p> <p>(2) Pada kelompok usia 68 tahun ke atas, pengguna statin memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami AMD dan hubungan tersebut lebih kuat pada individu dengan durasi penggunaan statin lebih lama.</p>

No	Penulis, Tahun	Tujuan Penelitian	Karakteristik Sampel & Variabel yang Disesuaikan	Desain Penelitian	Metode Pemberian Statin	Metode Penilaian Luaran	Temuan
			Baik: 45,1% Diagnosis AMD: 5,8%  Grup 2 (menggunakan statin):  N: 1231 Usia: 40-67 tahun, n (%): 620 (50,4%) ≥ 68 tahun, n (%): 611 (49,6%) Perempuan: 46,0% Ras: Kulit putih: 82,1% Tingkat pendidikan: Setara sekolah menengah atas: 30,9% Pendapatan rumah tangga: \$20.000-49.999: 32,8% Riwayat merokok Saat ini: 15,1% Dahulu: 42,1% Tidak pernah: 42,9% Riwayat stroke: 7,7% Riwayat ekstraksi katarak: 34,3% Kondisi kesehatan secara umum (laporan pribadi): Cukup: 40,8% Diagnosis AMD: 9,9%				

Keterangan:  
 ACE, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*; AMD, *Age-related macular degeneration*; ARB, *angiotensin II receptor blockers*; ICGS, *International Classification and Grading System*; NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*; NHIS-NEC, *National Health Insurance Service-National Elderly Cohort*; NSAID, *non steroid anti-inflammatory drug*  
 \*Penyesuaian dilakukan berdasarkan variabel tingkat pendapatan, indeks komorbiditas Charlson, jumlah peresepan, riwayat penyakit serebrovaskuler, riwayat diabetes, hiperlipidemia, hipertensi, dan penyakit vaskuler perifer, dan penggunaan alpha bloker, alpha-glucosidase, aspirin, beta-blocker, calcium channel blocker, diuretics, meglitinide, sulfonyleurea, atau thiazolidinedione. Publikasi ini hanya menjabarkan jumlah dan proporsi masing-masing variabel tersebut dari kasus total (jumlah kumulatif pengguna statin, ACEI, metformin, ARB, atau segala bentuk kombinasinya).  
<sup>†</sup>Proporsi yang dijabarkan pada semua variabel merupakan estimasi terbobot dari populasi Amerika Serikat, kecuali pada variabel usia yang merupakan data riil dari studi.  
<sup>‡</sup>Jumlah dan proporsi partisipan berdasarkan pembagian kelompok usia pada kelompok yang tidak menggunakan statin tidak dijabarkan di dalam studi.  
<sup>1</sup>Penggunaan terkini statin terjadi dalam waktu 30 hari dari tanggal indeks  
<sup>2</sup>Penggunaan terkini statin terjadi saat tanggal indeks  
<sup>3</sup>Penggunaan terkini statin yang tidak termasuk dalam definisi *current use* dan *recent use*

Dua studi lainnya membahas mengenai potensi dan efektivitas penggunaan statin terhadap risiko terjadinya awitan AMD. Dalam penelitian Lee dkk., ditemukan bahwa penggunaan statin, tidak menurunkan risiko terjadinya AMD secara signifikan, setelah disesuaikan terhadap pembaur potensial (OR 1,12 (0,94–1,32)). Hubungan yang tidak signifikan secara statistik juga ditemukan pada analisis berdasarkan durasi kumulatif penggunaan statin (<90 hari OR 1,30 (0,90–1,90), 90-299 hari OR 0,95 (0,74–1,22),  $\geq 300$  hari OR 1,22 (0,97–1,53) dan penggunaan terkini statin (*Current use* OR 1,13 (0,94–1,37), *Recent use* OR 1,28 (0,76–2,17), *Past use* OR 0,97 (0,66–1,42)) setelah disesuaikan dengan pembaur potensial.<sup>17</sup> Hasil studi tersebut serupa dengan studi Barbosa dkk., yang menemukan bahwa penggunaan statin memiliki asosiasi yang tidak signifikan secara statistik terhadap AMD setelah disesuaikan dengan pembaur potensial (OR 0,91, 95% CI 0,67–1,24;  $P=0,539$ ). Namun, pada analisis terpisah terhadap kelompok pengguna statin yang berusia 68 tahun ke atas, ditemukan risiko lebih rendah untuk mengalami AMD setelah disesuaikan dengan pembaur potensial (OR 0,69, 95% CI 0,51–0,94;  $P=0,018$ ).<sup>19</sup>

## DISKUSI

Tinjauan sistematis ini menemukan bahwa berdasarkan pencarian studi-studi terkini, baik uji klinis maupun studi observasional, tidak ditemukan cukup bukti bahwa statin efektif terhadap awitan dan progresivitas AMD. Potensi efek protektif statin terhadap progresivitas AMD yang signifikan secara statistik hanya ditemukan pada studi Guymer dkk.<sup>16</sup> Temuan ini serupa dengan kesimpulan studi yang dilakukan oleh Gehlbach dkk.<sup>20</sup> Dalam meta analisis lain yang dilakukan terhadap studi-

studi observasional oleh Ma dkk., ditemukan tidak adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara statin dengan AMD tanpa mempertimbangkan stadiumnya. Namun, dalam analisis yang terpisah, studi tersebut menemukan hubungan protektif yang signifikan secara statistik antara statin dan AMD dini, namun tidak pada AMD lanjut.<sup>21</sup>

Patogenesis terjadinya AMD masih belum diketahui secara jelas. Namun, pada kasus AMD lanjut, baik fenotipe kering maupun basah, dalam perkembangan alami patologisnya, selalu didahului oleh disfungsi dan atropi RPE. Gangguan pada RPE tersebut dapat dipicu oleh berbagai macam stimulus yang melibatkan inflamasi, faktor vaskuler, dan proses degenerasi.<sup>9</sup> Selain gangguan pada RPE, diduga kerusakan struktur dan fungsi BM juga terjadi pada patomekanisme AMD. BM berfungsi untuk memindahkan nutrisi ke RPE dan membuang sisa-sisa metabolisme yang sudah tidak digunakan. Permeabilitas BM dipengaruhi oleh usia, perfusi lipoprotein, serta peningkatan akumulasi matriks ekstraselular yang dapat meningkatkan ketebalan BM. Perkembangan AMD diawali dengan adanya gangguan regulasi kolesterol didalam tubuh yang meningkatkan akumulasi lipoprotein berkepanjangan dan meningkatkan *diffusion barrier* serta menurunkan permeabilitas hidrolik pada BM, sehingga terjadi kekurangan suplai metabolik ke retina yang menyebabkan hipoksia retina, disfungsi fotoreseptor, peningkatan ekspresi VEGF, hingga akhirnya berkembang menjadi AMD stadium lanjut.<sup>12</sup>

Statin memiliki sifat kimia dan farmakologis yang bervariasi, menyebabkan potensi, keamanan, dan efek sampingnya pun bervariasi sesuai dengan jenis statin yang digunakan.<sup>6</sup> Statin diduga dapat

berperan dalam manajemen AMD melalui efek vasodilatasi dan stabilisasi plak yang diharapkan dapat menjaga perfusi pada retina luar.<sup>5,8</sup> Pada studi yang dilakukan oleh Terai dkk., ditemukan bahwa pemberian statin, dengan intensitas yang bervariasi, selama 4 minggu, menyebabkan vasodilatasi arteriol dan venula retina secara signifikan.<sup>10</sup> Selain itu, efek antiinflamasi dan antioksidan statin juga diharapkan dapat memengaruhi proses inflamasi dari patomekanisme AMD.<sup>5,8,11</sup> Perlu diperhatikan bahwa penggunaan statin tentunya tidak terlepas dari profil lipid penggunaannya. Dengan mempertimbangkan kemiripan antara faktor risiko AMD dan gangguan kardiovaskuler<sup>1,7</sup>, profil lipid seharusnya menjadi variabel yang penting dalam analisis efek statin terhadap AMD. Dalam tinjauan sistematis ini, profil lipid dilibatkan pada analisis hanya dalam studi Guymer dkk.<sup>16</sup> Pada studi lain yang dilakukan oleh Vanderbeek dkk., ditemukan bahwa pada pasien dengan kadar LDL atau trigliserida yang tinggi walaupun telah menggunakan statin lebih dari 12 bulan memiliki peningkatan risiko yang signifikan untuk mengalami AMD lanjut tipe eksudatif.<sup>22</sup> Namun pada studi Alienor, ditemukan bahwa peningkatan HDL secara signifikan berhubungan dengan segala gambaran AMD. Pada studi tersebut, tidak ditemukan hubungan antara AMD dengan parameter profil lipid lainnya dan juga penggunaan statin.<sup>23</sup> Hal ini perlu diteliti lebih lanjut mengingat bahwa obat-obatan golongan statin, dalam berbagai jenis dan intensitasnya, memiliki efek peningkatan HDL yang tidak berhubungan dengan efek penurunan LDL.<sup>24</sup>

Hasil penelitian-penelitian mengenai efektivitas penggunaan statin terhadap awitan dan progresi AMD yang inkonsisten dapat disebabkan oleh beberapa faktor

seperti, heterogenitas fenotipe penyakit AMD, keterbatasan pada standarisasi intensitas dan jenis statin yang digunakan, perbedaan kemampuan lipofilitas statin, serta belum diketahuinya lama periode *follow up* yang perlu dilakukan untuk mendapatkan hasil temuan yang bermakna pada studi yang mempertimbangkan hubungan temporal.<sup>11,13</sup> Salah satu hal yang menyulitkan dalam memahami interaksi lingkungan, genetik, dan hasil luaran yang kompleks pada penyakit AMD adalah heterogenitas fenotipe yang diamati pada masing-masing tahapan atau stadium AMD. Adapun salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengurangi efek heterogenitas tersebut adalah dengan analisis kluster untuk mengidentifikasi macam-macam subkelompok pada penderita AMD.<sup>14</sup>

Keterbatasan pada standarisasi penggunaan statin juga merupakan faktor yang berperan penting dalam hasil penelitian yang bervariasi. Pada beberapa penelitian yang melibatkan, jenis, intensitas, dan dosis statin yang digunakan tidak dideskripsikan. Seperti yang diketahui obat-obatan statin memiliki 2 jenis klasifikasi, yaitu lipofilik dan hidrofilik. Klasifikasi ini menjadi penting, karena statin lipofilik memiliki efektivitas yang lebih unggul dibandingkan hidrofilik statin dalam mengurangi sekresi ApoB100 dan kadar kolesterol pada sel RPE manusia yang dikultur.<sup>11,25</sup> Selain itu, lipofilik statin dapat meningkatkan fungsi fagositik pada RPE. Temuan-temuan tersebut mendukung bahwa tidak semua jenis statin memperlihatkan efek yang setara, sehingga penting untuk memilih jenis statin yang tepat, dosis serta intensitas yang cukup untuk mendapatkan efek yang diinginkan.<sup>11</sup>

Tinjauan sistematis ini mencoba untuk melanjutkan studi yang telah dilakukan oleh

Gehlbach dkk.<sup>20</sup>, namun dengan melibatkan studi-studi observasional dalam analisis yang kami lakukan. Hal ini dilakukan dengan harapan terdapat cakupan studi yang lebih luas yang dilibatkan dalam tinjauan sistematis ini. Namun, jumlah publikasi terkini yang menilai efektivitas statin untuk mencegah awitan dan progresi AMD masih sangat terbatas. Hal ini menyebabkan terbatasnya jumlah studi yang dapat disertakan dalam penelitian ini. Sintesis data secara kuantitatif sulit dilakukan dengan bervariasinya desain penelitian-penelitian yang ada mengenai efektivitas statin terhadap awitan dan progresi AMD.

### SIMPULAN

Tidak ditemukan cukup bukti efektivitas pemberian statin terhadap pencegahan awitan dan progresi AMD. Penelitian-penelitian mengenai terapi potensial untuk AMD perlu untuk terus dikembangkan, mengingat proyeksi peningkatan penderita AMD di masa depan, yang tentunya akan disertai dengan peningkatan angka gangguan penglihatan dan kebutaan. Namun sebelum itu, patogenesis AMD masih perlu diteliti lebih lanjut untuk menghasilkan model interaksi yang semakin akurat antara statin dan/atau agen potensial lainnya dengan perjalanan alami AMD sehingga penelitian-penelitian intervensi yang dilakukan di masa depan dapat memiliki desain dan metode yang lebih tepat.

*Financial disclosure:* Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dan pernyataan finansial.

### REFERENSI

1. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2020;127(1).

2. Flaxman SRR, Bourne RRARA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV V., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(12):1221–34.
3. Wong WLL, Su X, Li X, Cheung CMGMG, Klein R, Cheng CYY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(2):106–16.
4. Tany CE, Sumual V, Saerang JSM. Prevalensi Age Related Macular Degeneration di Poliklinik Mata BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2013 – Oktober 2015. *J e-Clinic*. 2016;4(1):279–83.
5. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasnawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554–62.
6. Mast N, Bederman IR, Pikuleva IA. Retinal cholesterol content is reduced in simvastatin-treated mice due to inhibited local biosynthesis albeit increased uptake of serum cholesterol. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(11):1528–37.
7. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis*. 2016;3(1):1–20.
8. Al-Janabi A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Statins in retinal disease. *Eye*. 2018;32(5):981–91.
9. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2012;75(1):26–39.
10. Terai N, Spoerl E, Fischer S, Hornykewycz K, Haustein M, Haentzschel J, et al. Statins affect ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):500–4.
11. Tian B, Al-Moujahed A, Bouzika P, Hu Y, Notomi S, Tsoka P, et al. Atorvastatin Promotes Phagocytosis and Attenuates Pro-Inflammatory Response in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–12.
12. Barathi VA, Yeo SW, Guymer RH, Wong TY, Luu CD. Effects of simvastatin on retinal structure and function of a high-fat atherogenic mouse model of thickened

- bruch's membrane. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):460–8.
13. Vavvas DG, Daniels AB, Kapsala ZG, Goldfarb JW, Ganotakis E, Loewenstein JI, et al. Regression of Some High-risk Features of Age-related Macular Degeneration (AMD) in Patients Receiving Intensive Statin Treatment. *EBioMedicine.* 2016;5:198–203.
  14. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited - Piecing the puzzle: The LXIX edward jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):1-35.e13.
  15. Aromatariz E, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI. 2020.
  16. Guymer RH, Baird PN, Varsamidis M, Busija L, Dimitrov PN, Aung KZ, et al. Proof of Concept, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effect of Simvastatin on the Course of Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One.* 2013;8(12):e83759.
  17. Lee H, Jeon H, Park SJ, Shin J. Effect of Statins, Metformin, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers on Age-Related Macular Degeneration. *Yonsei Med J.* 2019;60(7):679–86.
  18. Al-holou SN, Tucker WR, Agrón E, Clemons TE, Cukras C, Ferris FL, et al. The Association of Statin Use with Age-Related Macular Degeneration Progression The Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 9. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2490–6.
  19. Barbosa D, Mendes T, Cintron-Colon H, Wang S, Bhisitkul R, Singh K, et al. Age-related macular degeneration and protective effect of HMG Co-A reductase inhibitors ( statins ): results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Eye.* 2014;28(4):472–80.
  20. Gehlbach P, Li T, Hatef E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8).
  21. Ma L, Wang Y, Du J, Wang M, Zhang R, Fu Y. The association between statin use and risk of age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2015;5:1–8.
  22. Vanderbeek BL, Zacks DN, Talwar N, Nan B, Stein JD. Role of statins in the development and progression of age-related macular degeneration. *Retina.* 2013;33(2):414–22.
  23. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Le Goff M, Dartigues JF, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: The Alienor study. *PLoS One.* 2014;9(3).
  24. Barter PJ, Brandrup-wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C : a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010;51(6):1546–53.
  25. Wu T, Fujihara M, Tian J, Jovanovic M, Grayson C, Cano M, et al. Apolipoprotein B100 secretion by cultured ARPE-19 cells is modulated by alteration of cholesterol levels. *J Neurochem.* 2010;114(6):1734–44.