



## TINJAUAN PUSTAKA

### POTENSI HUMAN EMBRYONIC STEM CELL-DERIVED RETINAL PIGMENT EPITHELIUM SEBAGAI AGEN TERAPI REGENERATIF DRY AGE RELATED MACULAR DEGENERATION: SEBUAH TINJAUAN LITERATUR

Sanjaya Winarta<sup>1</sup>, Karen Kurnia<sup>1</sup>, Gabriella Novelin Mundi<sup>1</sup>

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Age related macular degeneration* (AMD) adalah salah satu penyakit mata degeneratif pada kelompok usia lanjut akibat degenerasi lapisan epitel pigmen retina (RPE). Degenerasi ini menyebabkan kerusakan pada sel fotoreseptor. AMD merupakan penyebab kebutaan terbanyak di negara maju dan ke tiga secara global. AMD terbagi menjadi 2 tipe, yaitu *wet* dan *dry* AMD. Hingga saat ini, belum ada terapi yang terbukti dapat menyembuhkan *dry* AMD. Oleh sebab itu, masih dibutuhkan inovasi terapi terhadap *dry* AMD.

**Pembahasan:** Didapatkan 5 jurnal utama yang berkorelasi dengan pembuatan tinjauan literatur ini dan diperoleh informasi bahwa penggunaan hESCs-RPE mempunyai potensi sebagai terapi regeneratif terhadap RPE. Penggunaan sel punca ini dapat meningkatkan pigmentasi pada retina yang dapat dinilai melalui gambaran funduskopi dan *optical coherence tomography* (OCT). Hal ini mengindikasikan adanya perbaikan pada RPE dari pasien. Selain itu, didapatkan pula adanya perbaikan visus tanpa adanya tanda-tanda teratoma, reaksi penolakan akut, ataupun infeksi pascatransplantasi.

**Simpulan:** Penggunaan hESCs-RPE dapat menjadi inovasi terapi *dry* AMD.

**Kata Kunci:** *dry* AMD, epitel pigmen retina, hESCs-RPE, regeneratif, visus

#### ABSTRACT

**Introduction:** *Age related macular degeneration* (AMD) is one of degenerative eye disease in the elderly group due to degeneration of the retinal pigment epithelium layer (RPE). This degeneration leads to photoreceptor cells loss. AMD is the leading cause of blindness in developed countries and third globally. There are two types of AMD, *wet* and *dry* AMD. So far, there are no any proven treatments exist for *dry* AMD. Therefore, novel treatment for *dry* AMD is still needed.

**Discussion:** Five major studies correlated to the aims of this literature review stated that hESCs-RPE had the potential to become regenerative treatment for RPE. The use of this stem cells could increase the pigmentation of retina that could be assessed through funduscopy and optical coherence tomography (OCT). This indicated an improvement in the patient's retinal pigment epithelium. Furthermore, there was also an improvement in visual acuity without any signs of teratoma, acute rejection reaction, or post-transplantation infection.

**Conclusion:** The use of hESCs-RPE could be the innovation treatment of *dry* AMD.

**Keywords:** *dry* AMD, hESCs-RPE, regenerative, retinal pigment epithelium, visual acuity

#### PENDAHULUAN

AMD (*Age-related Macular Degeneration*) atau degenerasi makula terkait usia adalah penyakit mata kronik progresif pada kelompok populasi usia lanjut (>50 tahun). Penyakit ini menyebabkan gangguan penglihatan akibat degenerasi sel epitel pigmen retina (*Retinal Pigment Epithelium*/RPE) yang kemudian menyebabkan kerusakan pada sel fotoreseptor.<sup>[1]</sup> RPE berfungsi untuk menjaga kesehatan dengan mendaur ulang fotopigmen, memetabolisme dan menyimpan vitamin A, serta membuang sisa metabolisme dari sel fotoreseptor.<sup>[2]</sup> Apabila terjadi kerusakan pada RPE, kesehatan sel fotoreseptor juga akan terganggu dan bermanifestasi klinik menjadi gangguan penglihatan. AMD merupakan penyebab kebutaan paling banyak di negara maju dan ketiga secara global. Pada tahun 2020, sebanyak 196 juta orang di dunia menderita AMD.<sup>[3]</sup> Angka ini akan semakin meningkat seiring dengan meningkatnya populasi usia lanjut di dunia, dimana populasi usia diatas 60 tahun diperkirakan mencapai 2.1 milyar pada tahun 2050. Di Indonesia sendiri masih belum ada data nasional yang menunjukkan prevalensi dari AMD.<sup>[4]</sup> Namun, hal ini tetap perlu menjadi perhatian karena data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (kemenkes) menunjukkan bahwa jumlah penduduk

berusia lansia di Indonesia juga cukup tinggi, yaitu 23,66 juta jiwa pada tahun 2017 dan diperkirakan akan meningkat sebanyak 50% menjadi 48,19 juta jiwa pada tahun 2035.<sup>[5]</sup> Selain itu, proyeksi usia harapan hidup dari populasi lansia di Indonesia juga semakin meningkat sehingga angka beban tanggungan negara juga semakin besar. Hal ini menjadi satu tantangan tersendiri sehingga kejadian dan penanganan dari AMD yang dapat menyebabkan kebutaan dan disabilitas perlu dan penting untuk diperhatikan.<sup>[6]</sup>

Berdasarkan patofisiologinya, AMD terbagi menjadi dua yaitu *wet* dan *dry* AMD.<sup>[7]</sup> *Wet* AMD (eksudatif AMD) ditandai dengan adanya neovaskularisasi, sedangkan pada *dry* AMD (non-eksudatif AMD) tidak didapatkan neovaskularisasi. Selain itu, *dry* AMD juga ditandai dengan hilangnya RPE dan disfungsi seluler yang progresif dari sel neuroretinal.<sup>[8]</sup> *Dry* AMD menyumbang sekitar 90% dari seluruh kasus AMD.<sup>[1]</sup>

Hingga saat ini, terapi yang tersedia hanya ditujukan untuk *wet* AMD yakni dengan menggunakan inhibitor angiogenesis atau transplantasi secara tidak langsung dari *autologous Retinal Pigment Epithelium-Bruch's complex* (pembedahan translokasi retina). Sementara itu, belum ada terapi yang tersedia untuk *dry* AMD.<sup>[1]</sup> Tatalaksana untuk jenis AMD tersebut hanya bersifat

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

preventif, seperti dengan menghindari merokok yang merupakan faktor risiko *dry* AMD atau melalui pemberian suplemen antioksidan.<sup>[8]</sup> Oleh karena itu, metode terapi terbaru untuk tata laksana *dry* AMD masih sangat dibutuhkan.

Untuk menjawab permasalahan tersebut, saat ini dikembangkan metode terapi regeneratif menggunakan *human embryonic stem cell* yang memiliki kemampuan pluripotensi dan *self-renewal* yang tidak terbatas untuk menjadi epitel pigmen retina (RPE).<sup>[10]</sup> Terapi menggunakan *human embryonic stem cells-derived retinal pigment epithelium* (hESCs-RPE) ini memanfaatkan sifat *immunoprivilege* yang memungkinkan mata untuk menoleransi antigen asing atau sel nonhistokompatibel tanpa menimbulkan respon imun. Transplantasi hESCs-RPE dapat menghentikan atau memperbaiki kehilangan penglihatan dengan menggantikan sel fotoreseptor yang mati sehingga dapat meningkatkan ketajaman visual. Hal ini memberikan informasi bahwa terapi dengan hESCs-RPE berpotensi untuk menjadi agen terapi yang menjanjikan terhadap *dry* AMD.<sup>[9,11]</sup> Oleh karena itu, kami membuat studi tinjauan literatur ini untuk mengkaji efektivitas hESCs-RPE sebagai agen terapi regeneratif *dry* AMD terhadap beberapa aspek.

## PEMBAHASAN

### Peran Human Embryonic Stem Cells-Derived Retinal Pigment Epithelium (hESCs-RPE) sebagai Agen Terapi terhadap Dry Macular Degeneration

*Human embryonic stem cells* (hESCs) adalah suatu sel *pluripotent* yang diperoleh melalui *inner cell mass* (ICM) dari embrio pada fase blastosit.<sup>[12]</sup> Sel punca ini mempunyai potensi untuk menjadi kandidat terapi regeneratif dalam dunia kedokteran karena mempunyai kemampuan untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi sel tubuh.<sup>[13]</sup> Selama beberapa waktu, hESCs diturunkan dari ICM dengan merusak embrio asalnya. Hal ini menjadi permasalahan etik di sebagian besar negara. Namun, saat ini telah dikembangkan inovasi untuk menghasilkan hESCs dari proses *single biopsy* terhadap blastomer dari embrio yang dibentuk melalui proses fertilisasi *in vitro* di dalam bahan kimia bebas *xeno* tanpa merusak embrio tersebut.<sup>[14]</sup>

hESCs yang diisolasi dari ICM blastosit *pasca* 5 hari fertilisasi dipertahankan secara *in vitro* sebagai sel *pluripotent* yang dikultur bersama sel embrionik fibroblas tikus yang telah diinaktivasi untuk didiferensiasikan menjadi sel *retinal pigment epithelium* (RPE). Selain dengan metode tersebut, diferensiasi dari hESCs menjadi RPE juga dapat dilakukan dengan memodifikasi jalur persinyalan perkembangan dari hESCs. Setelah berdiferensiasi menjadi sel RPE, sel ini kemudian akan diadministrasikan pada pasien.<sup>[12]</sup>

Menurut penelitian klinis yang pernah dilakukan oleh Schwartz *et al* pada tahun 2012 dan 2015, hESCs-RPE yang diadministrasikan pada pasien AMD tidak menunjukkan adanya tanda-tanda proliferasi yang tidak diinginkan, pembentukan teratoma, reaksi imun, ataupun diferensiasi sel punca tersebut menjadi sel ektopik (bukan RPE). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak terjadi infiltrasi limfosit, reaksi penolakan hiperakut, uveitis, dan tanda-tanda penolakan akut lainnya.<sup>[9,15]</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Da Cruz *et al*

pada tahun 2018 juga menunjukkan bahwa diferensiasi *in vitro* dari hESCs-RPE juga dapat dikontrol dengan baik untuk menjamin keamanan, identitas, kemurnian, dan potensi dari sel-sel tersebut sebelum diadministrasikan ke dalam tubuh pasien.<sup>[8]</sup> Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Nazari *et al* pada tahun 2015 menjelaskan bahwa sel-sel hESCs-RPE dapat selalu dipantau secara *in vivo* sehingga perubahan-perubahan yang terjadi pada sel tersebut pascatransplantasi dapat selalu diawasi dan diwaspadai.<sup>[16]</sup> Dengan demikian, dapat dipastikan bahwa hESCs-RPE sama sekali tidak mengandung patogen, memiliki karakteristik yang sesuai dengan sel yang terdiferensiasi, memiliki kemurnian yang tinggi, dan tidak mengandung sel-sel yang tidak terdiferensiasi.

### Metode Administrasi hESCs-RPE

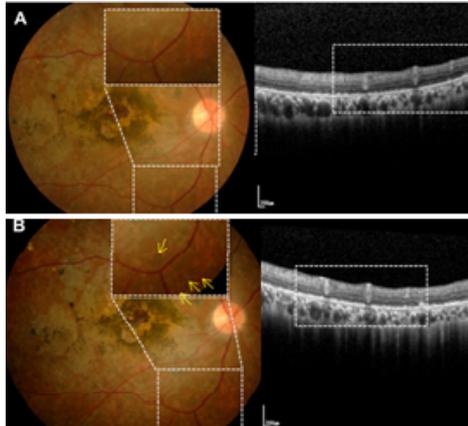
Hingga saat ini, terdapat 2 metode administrasi dari hESCs-RPE, yaitu dengan injeksi suspensi sel tunggal atau transplantasi sebagai lapisan tunggal. Ke dua metode tersebut masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan. Administrasi hESCs-RPE dengan metode injeksi suspensi sel tunggal mengharuskan sel punca yang diinjeksikan untuk berdiferensiasi lagi secara *in vivo* untuk membentuk lapisan tunggal yang fungsional. Hal ini dapat menyebabkan sel punca tersebut terdisosiasi dan berdiferensiasi menjadi sel ektopik. Selain itu, membrana bruch dari pasien juga dapat menghalangi perlekatan dan formasi dari hESCs-RPE yang diinjeksikan. Namun, metode ini lebih tidak invasif dibandingkan dengan metode transplantasi.

Disisi lain, administrasi hESCs-RPE dengan metode transplantasi membutuhkan substrat non toksik untuk membentuk lapisan RPE yang intak, fungsional, dan proliferaif.<sup>[12]</sup> Penggunaan metode transplantasi juga bersifat lebih invasif dan memberikan risiko terjadinya infeksi, seperti endoftalmitis. Namun, penggunaan metode ini mempunyai probabilitas yang lebih kecil untuk menyebabkan terbentuknya sel ektopik karena sel hESCs didiferensiasikan terlebih dahulu secara *in vitro* menjadi RPE baru kemudian ditransplantasikan.<sup>[17]</sup> Setelah diadministrasikan, hESCs-RPE akan berintegrasi dengan RPE pada retina dan menyelamatkan jaringan perimacular yang rusak serta memperbaiki gambaran klinis dari penderita *dry* AMD.<sup>[15]</sup>

### Hasil Funduskopi dan Optical Coherence Tomography (OCT) pada Pasien Dry AMD Pascatransplantasi hESCs-RPE

Schwartz *et al* pada tahun 2015 melakukan pengujian klinis hESCs-RPE terhadap 9 pasien dengan AMD selama rata-rata 22 bulan. Penelitian ini mendapatkan hasil terbentuknya jaringan berpigmen pada batas lesi yang mengalami atrofi. Jaringan ini terus mengalami peningkatan kepadatan dan ukuran seiring dengan berjalannya waktu pascatransplantasi hESCs-RPE seperti yang bisa kita lihat pada **gambar 1**.<sup>[9]</sup> Dari **gambar 1**, dapat dilihat adanya bercak sel berpigmen yang ditransplantasikan yang menjadi lebih besar dan lebih berpigmen seiring dengan berjalannya waktu pascatransplantasi (panah B dan C). Hasil OCT menunjukkan adanya sel di dalam membrana Bruch's pada gambar C (6 bulan) dibandingkan dengan A (*baseline*). Hasil OCT dari area yang

ditransplantasikan menunjukkan temuan yang konsisten dengan lapisan sel yang melapisi aspek membrana Bruch's yaitu terdapat peningkatan jumlah pigmen. Selain itu, hasil funduskopi ataupun OCT tidak menemukan adanya proliferasi sel abnormal yang mengarah pada pembentukan teratoma.<sup>[9]</sup>

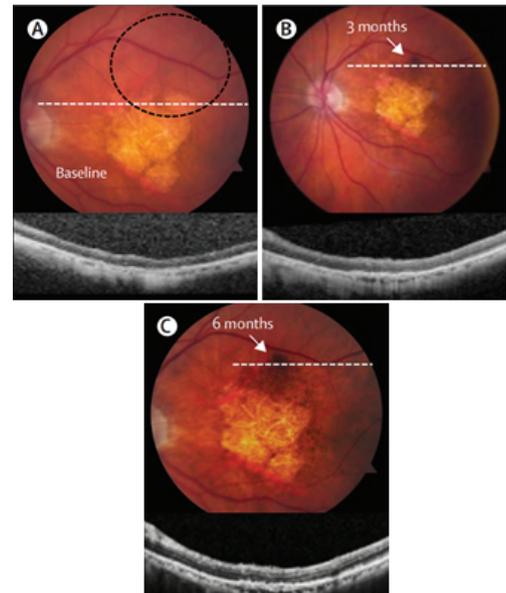


**Gambar 1.** Perbandingan hasil Funduskopi (atas) dan OCT (bawah) Pasien *Dry AMD* pada *baseline* (A), 3 bulan (B), dan 6 bulan (C) pascatransplantasi hESCs-RPE.<sup>[9]</sup>

Keterangan: Lingkaran putus-putus menunjukkan area transplantasi

Penelitian lain yang dilakukan oleh Song *et al* pada tahun 2015 juga menemukan hal yang serupa. Pengujian klinis pada penelitian ini dilakukan pada seorang pria berusia 65 tahun penderita *dry AMD* yang ditransplantasikan dengan hESCs-RPE. Gambaran funduskopi dari penelitian ini menunjukkan perkembangan dari membran epiretinal yang mulai terjadi pada minggu ke-2, diikuti dengan munculnya bintik gelap pigmentasi praretina berwarna coklat setelah 3 minggu pascatransplantasi. Area pigmentasi dari praretina ini meningkat dan menjadi semakin gelap pada minggu ke-13 dan bertahan hingga tahun pertama. Sementara itu, pigmentasi subretina dimulai pada minggu ke-3 sebagai bercak berbentuk oval hitam yang terlokalisasi. Gambaran funduskopi pigmentasi subretinal (**gambar 2B, kiri, panah kuning**) tersebut terjadi secara signifikan jika dibandingkan dengan *baseline* (**gambar 2A, kiri**), sedangkan hasil OCT menunjukkan gambaran deposit subretina pada area transplantasi sel 52 minggu pascatransplantasi (**gambar 2B kanan**) yang tidak ditemukan sebelum transplantasi (**gambar 2A kanan**).<sup>[18]</sup>

Pada kedua penelitian tersebut terdapat beberapa kesamaan, dimana hasil funduskopi dan OCT menunjukkan adanya peningkatan pigmentasi subretinal yang konsisten dengan transplantasi hESCs-RPE yang mengindikasikan adanya perbaikan pada retina. Selain itu, tidak terdapat adanya tanda-tanda pertumbuhan sel yang tidak diinginkan maupun tanda penolakan transplantasi seperti infiltrasi limfosit, uveitis non-infeksi, edema makula sistoid, dan tanda-tanda lain. Secara khusus, tidak ditemukan gambaran enkapsulasi sel yang ditransplantasikan serta tidak ditemukan adanya pemutihan area subretinal di area transplantasi setelah operasi dan selama masa observasi.<sup>[9,18]</sup>

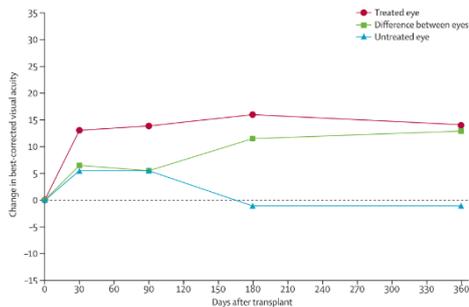


**Gambar 2.** Perbandingan hasil funduskopi (kiri) dan OCT (kanan) Pasien *Dry AMD* pada *baseline* (A) dan 52 Minggu (B) pascatransplantasi.<sup>[18]</sup>

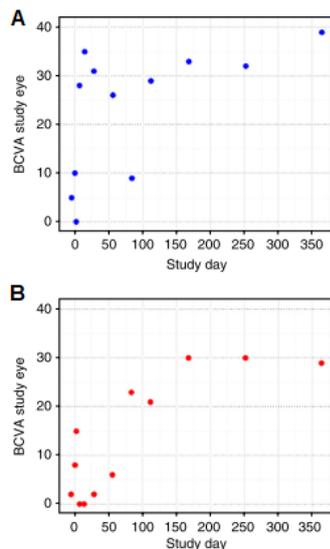
#### Visus Pasien *Dry AMD* pascatransplantasi hESCs-RPE

Pada tahun 2015, penelitian yang dilakukan oleh Schwartz *et al* juga mengevaluasi pengaruh dari hESCs-RPE terhadap ketajaman penglihatan atau visus pasien *dry AMD*. Penelitian ini menunjukkan lebih dari setengah mata yang ditransplantasi mengalami perbaikan visus, dimana enam bulan setelah transplantasi, 4 mata mengalami perbaikan visus sebanyak 15 huruf, 2 mata sebanyak 11-14 huruf, dan 3 mata stabil (visus tidak naik ataupun turun sebanyak 10 huruf). Dua belas bulan setelah transplantasi, 3 mata mengalami perbaikan visus sebanyak 15 huruf, 1 mata sebanyak 13 huruf, dan 3 mata stabil. Pasien dari studi tersebut juga merasakan perbaikan pada penglihatan umumnya, aktivitas jauh dan dekat, dan penglihatan perifer, yang diukur menggunakan skala *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25*.

Sementara itu, mata yang tidak diterapi tidak memperlihatkan adanya perbaikan visus. Hasil penelitian ini dapat dilihat pada **grafik 1**.<sup>[9]</sup> Grafik tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan perbaikan yang sangat signifikan antara mata yang diterapi (garis merah) dengan mata yang tidak diterapi (garis biru). Perbandingan visus ke-2 mata yang sangat signifikan tersebut dapat dilihat pada garis hijau. Ketajaman penglihatan pasien pascatransplantasi hESCs-RPE juga dievaluasi melalui penelitian Da Cruz *et al* pada tahun 2018. Penelitian ini melibatkan 10 pasien, tetapi hasil penelitian ini hanya dievaluasi pada 2 pasien. Visus pasien pada penelitian ini dinilai dengan menggunakan *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letter chart*. Pada pasien 1 (**grafik 2A**) didapatkan perbaikan visus terkoreksi maksimal dari 10 huruf ke 39 huruf, dan pada pasien 2 (**grafik 2B**) dari 8 ke 29 huruf *pasca* 1 tahun transplantasi.<sup>[6]</sup> Grafik tersebut menunjukkan adanya perbaikan visus yang cukup signifikan pada ke-2 pasien *pasca* 1 tahun transplantasi.



**Grafik 1.** Gambaran Perbaikan Visus Terkoreksi Maksimal pada Pasien *Dry* AMD dari *Baseline* hingga 12 Bulan pascatransplantasi hESCs-RPE.<sup>[9]</sup>



**Grafik 2.** Gambaran Visus Terkoreksi Maksimal pada Pasien 1 (A) dan 2(B) pasca 1 Tahun Transplantasi.<sup>[8]</sup>

## SIMPULAN

*Dry* AMD masih menjadi permasalahan global hingga saat ini karena belum mempunyai terapi yang spesifik dan merupakan salah satu penyebab kebutaan utama di dunia. Untuk menjawab permasalahan ini, dikembangkan suatu metode terapi berbasis sel punca dengan menggunakan *human embryonic stem cells* yang mampu berdiferensiasi menjadi sel RPE (hESCs-RPE). Terapi ini memberikan gambaran pigmentasi pada daerah subretina yang terlihat melalui funduskopi dan OCT dari retina pasien *dry* AMD secara signifikan. Hal ini mengindikasikan perbaikan dari lapisan epitel pigmen retina. Sel punca ini juga mampu memperbaiki dan meningkatkan visus pasien serta penglihatan umum pasien *dry* AMD secara signifikan.

Penggunaan metode ini mempunyai banyak kelebihan, seperti tidak menunjukkan tanda-tanda pembentukan teratoma, proliferasi yang tidak diinginkan, infeksi pascatransplantasi, dan dapat dipantau secara *in vivo*. Selain itu, mata mempunyai sifat *immunoprivileged* sehingga transplantasi dari sel punca memberikan respon imun tubuh yang minimal. Oleh karena itu, penggunaan terapi berbasis sel punca dengan hESCs-RPE dapat menjadi inovasi terapi regeneratif terhadap penyakit *dry* AMD.

## SARAN

Sebagai saran pada tinjauan literatur ini, sebaiknya dilakukan penelitian klinis lebih lanjut dengan menggunakan sampel penelitian yang lebih banyak dan beragam sehingga efektivitas dan juga efek samping dari penggunaan hESCs-RPE dapat dievaluasi secara komprehensif. Selain itu, masih dibutuhkan metode administrasi yang sifatnya non invasif agar probabilitas terjadinya komplikasi ataupun ketidaknyamanan pascadministrasi dapat diminimalisir.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: A review. Vol. 12, *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1313–30.
2. Van Lookeren Campagne M, Lecouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Nov 26];232(2):151–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105633/>
3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014 Feb 1;2(2):e106–16.
4. Ageing and health [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
5. Kementerian Kesehatan RI. Situasi lansia di Indonesia tahun 2017: Gambar struktur umur penduduk Indonesia tahun 2017. *Pus Data dan Inf*. 2017;1–9.
6. Kemertian Kesehatan RI. Infodatin “Situasi dan Analisis Lanjut Usia.” *Geriatric*. 2014. p. 8.
7. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 26];379(9827):1728–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559899/>
8. Da Cruz L, Fynes K, Georgiadis O, Kerby J, Luo YH, Ahmado A, et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol*. 2018 Apr 1;36(4):328–37.
9. Uyama H, Mandai M, Takahashi M. Stem-cell-based therapies for retinal degenerative diseases: Current challenges in the establishment of new treatment strategies. *Dev Growth Differ* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 21];63(1):59–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315237/>
10. Liu Y, Xu HW, Wang L, Li SY, Zhao CJ, Hao J, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration. *Cell Discov* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Nov 21];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245845/>
11. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular

- degeneration and Stargardt's macular dystrophy: Follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9967):509–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61376-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61376-3)
12. Carr AJF, Smart MJK, Ramsden CM, Powner MB, da Cruz L, Coffey PJ. Development of human embryonic stem cell therapies for age-related macular degeneration. *Trends Neurosci* [Internet]. 2013;36(7):385–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.03.006>
  13. Desai N, Rambhia P, Gisho A. Human embryonic stem cell cultivation: Historical perspective and evolution of xeno-free culture systems. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1):1–15.
  14. Damdimopoulou P, Rodin S, Stenfelt S, Antonsson L, Tryggvason K, Hovatta O. Human embryonic stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016;31:2–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.08.010>
  15. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 26];379(9817):713–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281388/>
  16. Nazari H, Zhang L, Zhu D, Chader GJ, Falabella P, Stefanini F, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: The promises and the challenges. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 15];48:1–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113213/>
  17. Tabatabaei SA, Soleimani M, Vakili H, Naderan M, Lashay A, Faghihi H, et al. The rate of endophthalmitis after pars plana vitrectomy and its risk factors. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2019;39(6):1299–305. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0944-9>
  18. Song K, Park K-M, Kim H-J, Lee JH, Choi J, Chong SY, et al. Stem Cell Reports Article Treatment of Macular Degeneration Using Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium: Preliminary Results in Asian Patients. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 27];4:860–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.04.005> This is an open access article under the CC BY license