

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG**

Sari Kepustakaan: Biokimia dan Metabolisme Epitel Pigmen Retina

Penyaji : Mendy Candella

Pembimbing : Erwin Iskandar

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing

Erwin Iskandar

Selasa, 10 November 2015

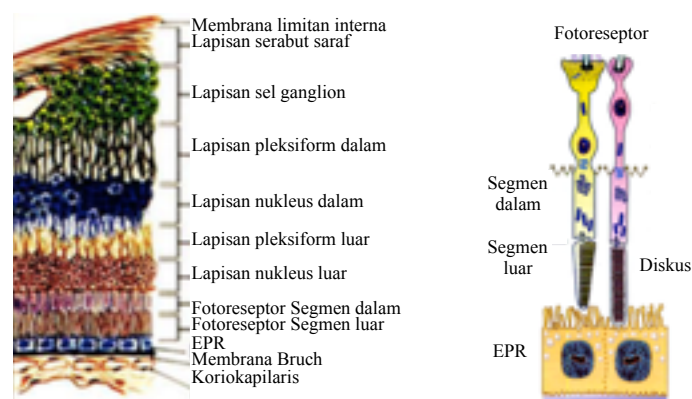
Pukul 14.00 WIB

I. Pendahuluan

Epitel pigmen retina (EPR) merupakan suatu lapisan epitelium yang mengandung melanin dan berada di antara retina neurosensoris dan koroid. Terdapat kurang lebih 3,5 juta EPR pada mata orang dewasa. Lapisan berpigmen ini berinteraksi dengan fotoreseptor pada lapisan retina neurosensoris dan membentuk suatu kesatuan unit fungsional. Tiap EPR berinteraksi dengan 45 unit fotoreseptor. Epitel pigmen retina berperan dalam menjaga dan mendukung fungsi fotoreseptor dalam proses visual.¹⁻⁶

Sari kepustakaan ini akan membahas tentang biokimia dan metabolisme EPR. Diharapkan pembahasan ini akan meningkatkan pemahaman akan pentingnya lapisan ini dalam proses visual.

II. Retina



Gambar 2.1 Retina neurosensoris dan epitel pigmen retina.

Dikutip dari: Skuta dkk.⁵

Retina merupakan sebuah struktur yang tipis dan semitransparan yang melapisi bagian dalam dari dua per tiga posterior dinding bola mata. Retina berperan dalam menangkap bayangan cahaya yang selanjutnya diubah menjadi sinyal elektrik untuk dikirim dan diproses ke korteks visual melalui nervus optikus.^{2,7}

Retina terdiri dari EPR pada bagian luar dan retina neurosensoris pada bagian dalam. Retina terdiri dari beberapa lapisan, yaitu EPR, sel batang dan kerucut

segmen dalam dan luar, membrana limitan eksterna, lapisan nukleus luar, lapisan pleksiform luar, lapisan nukleus dalam, lapisan pleksiform dalam, lapisan sel ganglion, lapisan serabut saraf dan membrana limitan interna.^{2,5,6}

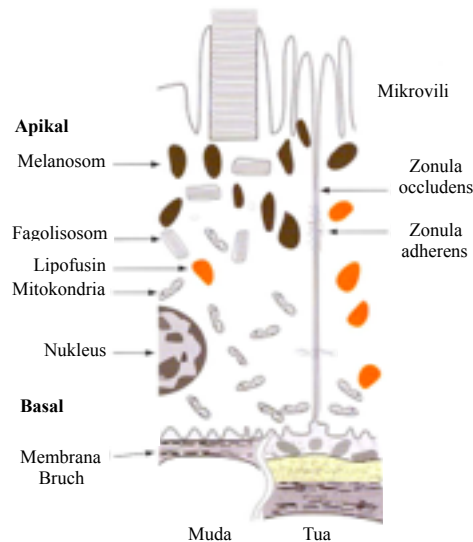
Retina mendapatkan suplai darah dari dua sumber. Koriokapilaris memperdarahi sepertiga luar retina, yaitu lapisan pleksiform luar dan nukleus luar, fotoreseptor, dan EPR. Cabang-cabang arteri retina sentralis bertanggung jawab dalam memperdarahi bagian dua per tiga dalam retina.^{2,5,6}

III. Epitel Pigmen Retina

Epitel pigmen retina dibentuk dari bagian posterior dinding luar *optic cup* pada masa perkembangan embriologis, pigmentasi mulai terjadi pada minggu kelima. Epitel pigmen retina merupakan sel selapis berbentuk heksagonal yang memiliki mikrovili pada bagian apikal. Epitel pigmen retina terbentang dari nervus optikus hingga ke ora serata, kemudian dilanjutkan sebagai epitel berpigmen badan siliar. Sel EPR melekat lebih kuat di nervus optikus dan ora serata dibandingkan dengan daerah lain. Epitel pigmen retina dipisahkan dengan retina neurosensoris oleh ruang subretina. Membrana Bruch memisahkan EPR dengan koriokapilaris, dimana bagian paling dalam dari membrana Bruch menjadi lamina basalis dari EPR. Epitel pigmen retina memiliki diameter yang lebih kecil di daerah makula, yaitu 10-14 μm . Sel EPR akan menjadi semakin memipih dan melebar hingga diameter 60 μm pada daerah perifer.^{1,2,4,8,9}

Organel yang terdapat pada sitoplasma sel EPR yaitu nukleus, mitokondria, retikulum endoplasma halus dan kasar, badan golgi, lisosom, mikroperoksisom, fagosom, granula melanin, dan lipofusin. Nukleus sel EPR terdapat di bagian basal, berbentuk oval dan memiliki diameter 5-12 μm , terdiri dari satu atau dua nukleolus. Mitokondria berada di bagian basal yang memiliki kadar oksigen paling tinggi. Organel khas yang berada pada bagian apikal dari sel EPR adalah granula melanin yang berbentuk ovoid atau sferis.^{1,8,9}

3.1 Struktur dan Polaritas Epitel Pigmen Retina



Gambar 3.1 Struktur epitel pigmen retina.

Dikutip dari: Skuta dkk.⁶

Polaritas sel EPR dibentuk oleh struktur dan fungsi khas pada bagian apikal dan basolateral. Pada bagian apikal yang menghadap ke fotoreseptor terdapat mikrovili, berukuran 5-7 μm , yang berinterdigitasi dan mengelilingi segmen luar photoreceptor. Pompa natrium ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$) berada pada bagian apikal untuk transpor ion. *Neural cell adhesion molecule* (N-CAM) berada pada bagian apikal sel, molekul ini berperan dalam adhesi retina. integrin $\alpha\text{v}\beta\text{5}$, reseptor manosa, dan CD36 berada pada mikrovili, molekul-molekul tersebut berperan dalam fagositosis segmen luar fotoreseptor.^{1,3,5,8,9}

Bagian basal EPR yang bersinggungan dengan membrana Bruch membentuk lipatan yang berfungsi untuk memperluas daerah permukaan untuk absorpsi dan sekresi. Integrin $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, $\alpha\text{3}\beta\text{1}$, $\alpha\text{6}\beta\text{1}$ berperan dalam perlekatan EPR dengan membrana Bruch. Basotrofin-1 pada lipatan basal EPR berfungsi dalam regulasi *voltage-dependent L-type Ca^{2+} channel*. Protein ezrin berperan dalam morfogenesis mikrovili pada bagian apikal dan lipatan pada bagian basal EPR. *Glucose transporter 1* (GLUT1) terletak di apikal dan basal EPR.

monocarboxylate transporter 1 (MCT1) terletak di apikal, sedangkan MCT3 terletak di basal.^{1,4,5,9,10}

Sel-sel EPR dihubungkan satu sama lainnya pada bagian lateral oleh *tight junction* (*zonula occludens*), *adherens junction* (*zonula adherens*), dan *gap junction*. *Tight junction* berperan dalam pembentukan barier EPR, tersusun oleh aransemen protein *occludin* dan *claudin*. *Adherens junction* dibentuk oleh molekul *cadherin* dan berinteraksi dengan filamen aktin yang tersusun secara sirkumferensial untuk menjaga bentuk heksagonal EPR. *Gap junction* dibentuk oleh *connexin* dan berfungsi untuk transpor interselular.^{1,9,11}

3.2 Komposisi Biokimia

Epitel pigmen retina memerlukan energi dalam proses metabolisme aktif. Sel EPR memiliki seluruh enzim yang berperan dalam proses glikolisis, siklus Krebs, dan jalur pentosa fosfat. Air berkontribusi dalam 80% berat basah EPR dan sisanya sebagian besar adalah lemak, protein, dan asam nukleat. Glukosa merupakan sumber energi utama dan juga dapat diubah menjadi protein. Glukosa tidak diubah menjadi glikogen di EPR. Protein yang terdapat pada sel lain juga terdapat pada EPR, misalnya glutation, peroksidase, katalase, dan *superoxide dismutase*. Protein seperti aktin, miosin, α -aktinin, fodrin, dan vinkulin ditemukan di EPR pada bagian apikal, protein-protein tersebut berperan dalam regenerasi fotoreseptor. Protein RPE65 adalah komponen obligat isomerase vitamin A yang hanya terdapat di EPR.^{1,5,12}

Lemak berkontribusi pada 3% berat basah EPR dan setengahnya adalah fosfolipid. Kadar asam lemak jenuh pada EPR lebih tinggi dibandingkan dengan segmen luar fotoreseptor. Kadar asam lemak tidak jenuh di EPR lebih rendah dibandingkan dengan segmen luar fotoreseptor. *Phosphatidylcholine* dan *phosphatidylinositol* terdapat di EPR dalam jumlah yang besar. Sekitar 1% berat basah EPR adalah RNA. RNA disintesis oleh EPR untuk memproduksi enzim-

enzim yang dibutuhkan dalam metabolisme sel, fagositosis diskus fotoreseptor, jalur retinoid, dan fungsi transpor.^{5,12}

3.3 Fungsi dan Peran EPR dalam Proses Visual

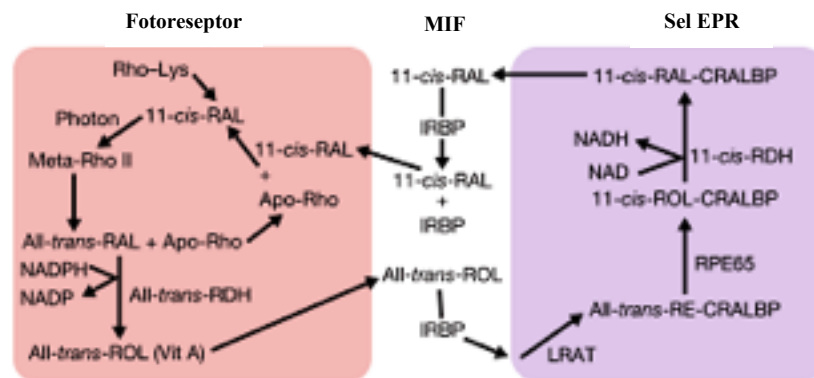
Epitel pigmen retina berperan sebagai sel yang mendukung fungsi fotoreseptor dalam proses visual. Fungsi EPR adalah regenerasi pigmen visual dan metabolisme vitamin A, fagositosis diskus segmen luar fotoreseptor, transpor nutrisi dan ion penting ke sel fotoreseptor dan pembuangan limbah produk dari fotoreseptor, absorpsi cahaya yang tidak fokus dan hamburan cahaya, adhesi retina dan sintesis matriks interfotoreseptor (MIF), pembentukan sawar darah retina (SDR), sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan, modulasi imun, proteksi dari stres oksidatif.^{1,5,6,10,12}

3.3.1 Siklus Visual dan Regenerasi Pigmen Visual

Regenerasi pigmen visual rodopsin melibatkan fotoreseptor dan EPR. Epitel pigmen retina berperan dalam penggunaan, penyimpanan, dan mobilisasi vitamin A pada siklus visual. Vitamin A diperoleh EPR melalui tiga cara, yaitu melalui proses regenerasi pada siklus visual, dari sirkulasi tubuh, dan dari fagositosis fotoreseptor.^{1,5}

Siklus visual dimulai dengan foton yang bereaksi dengan rodopsin. Rodopsin dibentuk dari *G-coupled receptor protein*, opsin (pada sel batang) atau *cone-opsin* (pada sel kerucut), dan kromofor *11-cis-retinaldehyde*. *11-cis-retinaldehyde* diubah menjadi *all-trans-retinaldehyde* setelah bereaksi dengan foton kemudian dilepaskan dari opsin dan direduksi menjadi *all-trans-retinol* oleh enzim dehidrogenase. *all-trans-retinol* ditranspor kembali ke EPR oleh *interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP)* yang disekresikan oleh fotoreseptor. *all-trans-retinol* berikatan dengan *cellular retinaldehyde binding protein (CRALBP)* di sitoplasma sel EPR dan diubah menjadi *all-trans-retinyl ester* oleh enzim *lecithin retinol acyltransferase (LRAT)*. *all-trans-retinyl ester*

akan diubah oleh isomerase RPE65 menjadi *11-cis-retinol* kemudian diubah menjadi *11-cis-retinaldehyde* oleh dehidrogenase yang selanjutnya akan kembali ke sel fotoreseptor bersama IRBP dan memulai siklus visual yang baru.^{1,3,5}



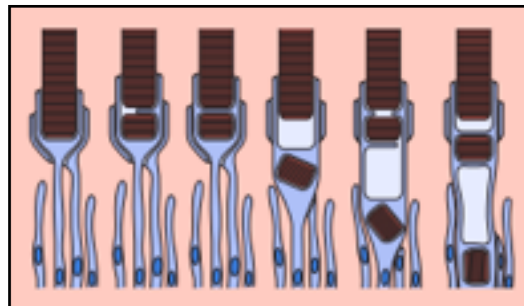
Gambar 3.2 Siklus visual pada EPR dan fotoreseptor.
Dikutip dari: Ryan dkk.¹

3.3.2 Fagositosis Segmen Luar Fotoreseptor

Fotoreseptor melepaskan sekitar 100 diskus segmen luar per hari dan tiap EPR dapat mendegradasi lebih dari 4000 diskus per hari atau kurang lebih 200 juta diskus selama hidupnya. Pelepasan diskus mengikuti ritme sirkadian, sel batang meluruh paling aktif pada pagi hari, sedangkan sel kerucut lebih aktif pada malam hari. Seluruh bagian segmen luar fotoreseptor diperbaharui setiap 11 hari. Paparan energi cahaya di retina dan meningkatnya pembentukan radikal bebas oleh fotooksidasi menyebabkan segmen luar fotoreseptor terpapar senyawa toksik sehingga dapat terjadi kerusakan segmen luar fotoreseptor.^{1,3-5}

Fagositosis diskus segmen luar sel batang merupakan proses bertahap yang terdiri dari pengenalan, pengikatan, internalisasi, dan degradasi. *Phosphatidylserine* pada segmen luar fotoreseptor berperan sebagai pemberi sinyal fagositosis pada tahap pengenalan. Reseptor $\alpha\beta 5$ pada EPR membutuhkan molekul yang menjembatani pengikatan dengan *phosphatidylserine*. Molekul tersebut antara lain adalah Gas6, protein S, dan MFG-E8.^{1,13}

Pengikatan segmen luar fotoreseptor dilanjutkan dengan invaginasi membrana plasma yang kemudian akan dicerna oleh fagosom. Reorganisasi elemen sitoskeletal terjadi di mikrovili untuk membentuk pseudopodia. Pseudopodia akan mengelilingi dan bergabung dengan pseudopod lain untuk mencerna fragmen fotoreseptor ke dalam fagosom. Proses internalisasi dimediasi oleh reseptor tirosin kinase, c-mer, dan ligan Gas6.^{1,13}



Gambar 3.3 Fagositosis Diskus Segmen Luar Fotoreseptor.

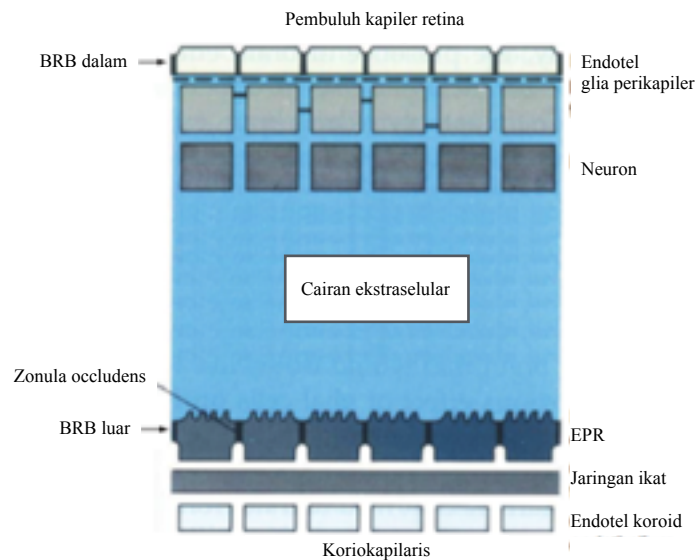
Dikutip dari: Yanoff dkk.⁴

Fagosom kemudian akan ditranspor ke bagian basal EPR dan bergabung dengan lisosom untuk didegradasi. Enzim *cathepsin D* pada lisosom berperan dalam hidrolisis segmen luar sel batang menjadi molekul-molekul yang lebih kecil yang kemudian akan dikeluarkan dari sel atau digunakan kembali dalam pembentukan diskus yang baru. Material fotoreseptor yang didegradasi ini akan membentuk formasi granula lipofusin seiring dengan bertambahnya usia.^{1,4,5,13}

3.3.3 EPR Sebagai Bagian Luar Sawar Darah Retina

Sawar darah retina sangat penting dalam menjaga integritas struktur dan fungsi dari retina. Sawar ini sangat rapat dan restriktif dan berperan untuk meregulasi pertukaran cairan, ion, dan protein yang masuk dan keluar dari retina. SDR terdiri dari komponen dalam dan luar. Sawar darah retina bagian dalam dibentuk oleh *tight junction* di antara sel-sel endotelium retina sedangkan SDR bagian luar dibentuk oleh *tight junction* di antara sel-sel EPR. *Tight junction* pada EPR berfungsi untuk mencegah terjadinya perpindahan paraselular dari molekul-

molekul yang lebih besar. Resistensi paraselular 10 kali lebih besar dibandingkan dengan resistensi trans-selular.^{11,14}



Gambar 3.4 Aransemen sawar darah retina.

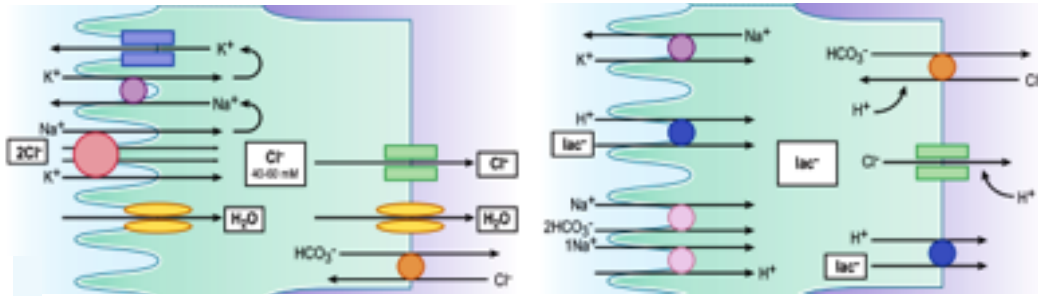
Dikutip dari: Besharse dkk.¹⁴

3.3.4 Transpor pada Epitel Pigmen Retina

Salah satu peran penting EPR adalah dalam mengatur volume dan komposisi cairan pada ruang subretina dengan cara transpor ion, cairan, dan metabolit. Faktor penting dalam fungsi transpor EPR antara lain adalah mekanisme transpor di EPR, tekanan intraokular, dan tekanan osmotik koroid. Mekanisme ini berfungsi dalam menjaga aliran cairan dari vitreus ke koroid. Epitel pigmen retina dan SDR menghalangi transpor cairan ke koroid secara paraselular, sehingga diperlukan transpor aktif seperti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$.^{3,5,15}

Nutrien penting yang dihantar dari darah ke fotoreseptor antara lain adalah glukosa, asam lemak, dan vitamin A. Di EPR terdapat GLUT1 dan GLUT3 yang berperan dalam transpor glukosa. Asam lemak seperti *docosahexaenoic acid* (DHA) ditranspor dari EPR ke fotoreseptor. *Docosahexaenoic acid* tidak dapat disintesis oleh fotoreseptor, asam lemak ini diperlukan sebagai elemen struktural pada membrana di fotoreseptor. Transpor vitamin A penting untuk menjamin

keberlangsungan proses visual di fotoreseptor. Retinol ditranspor dari darah ke EPR dengan bantuan *retinol-binding protein (RBP)* dan *transthyretin (TTR)* yang kemudian masuk ke dalam sel melalui reseptor STRA6 dan diubah menjadi *11-cis-retinaldehyde*.^{1,3,9,18}



Gambar 3.5 Transpor ion, air (H₂O), dan laktat (lac) pada EPR.

Dikutip dari: Levin dkk.³

Sel-sel di retina neurosensoris memiliki aktivitas metabolik yang tinggi. Hal ini menyebabkan tingginya produksi air dan akumulasi asam laktat. Air dan asam laktat dieliminasi dari ruang subretina dengan transpor aktif trans-selular oleh EPR. Transpor ion dan air terjadi melalui transpor aktif klorida dari retina ke pembuluh darah. Na⁺K⁺ATPase menggunakan ATP untuk mentranspor natrium keluar sel dan kalium masuk menuju sitosol sel EPR. Kalium akan dikeluarkan kembali dari sel lewat *channel* kalium agar gradien kalium di membrana apikal tetap rendah untuk menopang aktivitas dari Na⁺K⁺ATPase. Na⁺2Cl⁻K⁺ *co-transporter* menggunakan gradien natrium pada membrana apikal untuk mentranspor kalium dan klorida masuk ke sitosol EPR sehingga terjadi akumulasi klorida pada ruang intraselular EPR. Kemudian klorida akan keluar dari sel EPR menuju koriokapilaris melewati *channel* klorida pada membrana basolateral. Hal tersebut menyebabkan adanya potensial transepitel negatif sebesar -6 hingga -15 mV sehingga memungkinkan terjadinya transpor air.^{3,9,18}

Transpor asam laktat memerlukan regulasi yang ketat dari pH intraselular. Asam laktat dibuang dari ruang subretina oleh MCT1 yang mentranspor hidrogen bersama dengan asam laktat. Na⁺H⁺ *exchanger* mengeliminasi hidrogen dari

sitosol EPR menggunakan gradien natrium yang dihasilkan oleh $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. Pada membrana basolateral, asam laktat keluar dari sel melewati MCT3. Transpor bikarbonat berperan dalam menyeimbangkan kadar pH intraselular. Bikarbonat ditranspor memasuki sel melewati membrana apikal oleh $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ *cotransporter* yang menggunakan gradien natrium yang dihasilkan oleh $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. Bikarbonat keluar dari sel EPR melewati membrana basolateral dengan adanya aktivitas HCO_3^- *exchanger*.^{3,9}

3.3.5 Adhesi Retina dan Sintesis Matriks Interfotoreseptor

Epitel pigmen retina berperan dalam menjaga adhesi retina dengan EPR. Pelepasan fotoreseptor dari EPR dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Faktor yang memungkinkan terjadinya adhesi EPR dengan retina neurosensoris yaitu oksigenasi, transpor aktif cairan subretina, tekanan hidrostatis pasif, mikrovili yang berinterdigitasi dengan segmen luar fotoreseptor, dan matriks interfotoreseptor.^{5,16}

Matriks interfotoreseptor membentang dari membrana limitan eksterna retina hingga permukaan EPR dan mengisi ruang subretina. Komponen MIF terdiri dari glikoprotein, proteoglikan, dan glikosaminoglikan. Matriks ini dibentuk oleh EPR dan segmen dalam fotoreseptor. Matriks ini berperan dalam memberi sokongan fisik pada fotoreseptor dan melekatkan retina neurosensoris dengan EPR. Protein penting yang terdapat di MIF adalah IRBP, RBP, dan TTR.^{1,4,11,16,17}

3.3.6 Pigmentasi dan Absorpsi Cahaya

Melanin berperan dalam pigmentasi EPR dan paling banyak ditemukan di daerah perifer. Melanogenesis dimulai dengan aktivasi promotor tirosinase. Granula melanin akan bergabung dengan lisosom seiring dengan bertambahnya usia sehingga jumlah pigmen akan berkurang.^{1,4,5}

Granula melanin pada EPR berperan dalam absorpsi cahaya untuk mengurangi hamburan cahaya dan melindungi dari cahaya yang berlebih. Cahaya yang

diabsorpsi ini memiliki energi yang tinggi sehingga meningkatkan temperatur dari kompleks EPR-koroid. Panas yang dihasilkan oleh proses ini akan dibuang lewat aliran darah di koriokapilaris.^{1,3,5}

3.3.7 Sekresi Faktor Pertumbuhan, Sitokin, dan Modulator Imun

Epitel pigmen retina mampu mensekresikan faktor pertumbuhan, sitokin, dan modulator imun yang berfungsi untuk menjaga integritas fotoreseptor, menjaga struktur berfenestrasi dari endotelium koriokapilaris, dan berinteraksi dengan sistem imun. Sekresi EPR diatur oleh *voltage-dependent L-type Ca²⁺ channel* yang fungsinya diregulasi oleh tirosin kinase.^{1,3}

Epitel pigmen retina mensekresikan *Pigment Epithelium-derived Factor* (PEDF) dari permukaan apikal yang memiliki sifat neuroprotektif yang melindungi sel dari hipoksia dan apoptosis yang disebabkan oleh glutamat. PEDF memiliki fungsi antiangiogenesis untuk meregulasi pembentukan pembuluh darah baru sehingga terbentuk avaskularitas retina. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) disekresikan oleh EPR dari permukaan basal menuju ke koriokapilaris. VEGF memiliki 2 fungsi utama, yaitu untuk memberikan sinyal *prosurvival* ke sel-sel endotelial pembuluh darah koroid dan untuk menjaga fenestrasi koriokapilaris.^{1,3}

Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) dihasilkan oleh EPR untuk mencegah kematian sel fotoreseptor. Famili dari *Fibroblast Growth Factor* (FGF) berperan dalam pertumbuhan EPR, mencegah kematian sel karena apoptosis, dan penyembuhan luka. Endotel koroid distabilisasikan oleh sekresi *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloprotease* (TIMP). TIMP juga berperan untuk stabilisasi matriks ekstraselular dan mencegah neovaskularisasi.^{1,3,10}

Epitel pigmen retina berperan dalam menciptakan lingkungan yang *immune privilege* pada bagian dalam mata dengan dua cara, yaitu dengan fungsi barrier EPR yang telah dijelaskan di atas dan dengan sekresi modulator imun. Epitel

pigmen retina menghasilkan interleukin, TGF- β , PEDF, ligan Fas, CD59, dan CD46 yang berperan dalam *immune privilege*.^{1,3,9}

3.3.8 Proteksi dari Stres Oksidatif

Lapisan EPR terpapar stres oksidatif yang tinggi dikarenakan konsumsi oksigen yang tinggi di retina dan radiasi cahaya. EPR memproduksi neurotrofin 1 yang bersifat neuroprotektif dengan menghambat ekspresi gen-gen inflamasi dan meningkatkan pembentukan molekul antiapoptosis. Neurotrofin 1 meregulasi sintesis dan sekresi dari neuroprotektin D1 yang dibentuk dari DHA. Epitel pigmen retina menghasilkan PEDF yang berperan dalam regulasi proliferasi sel, menghambat neovaskularisasi, dan melindungi sel-sel saraf dari stres oksidatif, stres glutamat, dan kondisi iskemia. FGF1 dan FGF2 berperan dalam mencegah apoptosis dan degenerasi retina.^{1,18,19}

Antioksidan banyak terdapat di EPR, yaitu glutation, *thioredoxin*, dan *glutaredoxin*. Enzim seperti *methionine sulfoxide reductase*, *superoxide dismutase*, katalase, dan glutation peroksidase juga memiliki peran protektif pada sel EPR. Melanin memiliki fungsi antioksidan dan juga dapat mengikat berbagai toksin dan obat-obatan yang retinotoksik seperti klorokuin dan *thioridazine*.^{1,4,5}

IV. Kesimpulan

Epitel pigmen retina adalah sel selapis heksagonal yang terdapat di antara retina neurosensoris dan koroid. Lapisan ini memiliki aktivitas biokimia dan metabolisme dalam menjaga integritas dan fungsi fotoreseptor. Epitel pigmen retina memiliki peran dalam regenerasi pigmen visual, fagositosis diskus segmen luar fotoreseptor, transpor antara fotoreseptor dan koriokapilaris, absorpsi cahaya dan mengurangi hamburan cahaya, pembentukan SDR, adhesi retina, sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan, imunoregulasi, dan proteksi dari stres oksidatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thumann G, Dou G, Wang Y, Hinton DR. Cell biology of the retinal pigment epithelium. Dalam: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, Wiedemann P, et al, editor. Retina. Edisi ke-5. Los Angeles: Saunders; 2013. hlm 401-14.
2. Riordan-Eva P. Anatomy & embriology of the eye. Dalam: Riordan-Eva P, Cunningham Jr ET, editor. Vaughan & Ashbury's general ophthalmology. Edisi ke-18. New York: McGraw-Hill; 2013. hlm 1-26.
3. Strauss O, Helbig H. The function of the retinal pigment epithelium. Dalam: Levin LA, Nilsson SF, Hovee JV, Wu SM, Kaufman PL, Alm A, editor. Adler's physiology of the eye. Edisi Ke-11. Madison: Saunders; 2011. hlm 325-32.
4. Marmor MF. Retinal pigment epithelium. Dalam: Yanoff M, Duker JS, editor. Ophthalmology. Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders; 2014. hlm 423-25.
5. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. Basic and clinical science course: fundamentals and principles of ophthalmology. Section 2. San Fransisco: LEO; 2011. hlm 71-9, 291-309.
6. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. Basic and clinical science course: retina and vitreous. Section 12. San Fransisco: LEO; 2011. hlm 7-17.
7. Fletcher EC, Chong NV, Augsburger JJ, Corrêa ZM. Retina. Dalam: Riordan-Eva P, Cunningham Jr ET, editor. Vaughan & Ashbury's general ophthalmology. Edisi ke-18. New York: McGraw-Hill; 2013. hlm 190-221.
8. Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye. Edisi ke-2. Malden: Blackwell Science: 1998. hlm 175-80.
9. Gullapalli VK, Sugino IK, Zarbin MA. Müller cells and the retinal pigment epithelium. Dalam: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, Cohan JE, Perkins T, editor. Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2008: hlm 1633–55.
10. la Cour M, Tezel T. Biochemistry and cell biology. Retinal pigment epithelium. Dalam: Fischbarg J, editor. Advances in organ biology: the biology of the eye. Vol 10. Amsterdam: Elsevier; 2006. hlm 253-72.
11. Rizollo LJ. RPE barrier. Dalam: Besharse JC, Bok D, editor. Retina and its disorders. San Diego: Academic Press; 2011. hlm 773-80.
12. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The eye: basic science in practice. Edisi ke-4. Edinburgh: Elsevier; 2016. hlm 242-68.
13. Kevany B, Palczewski K. Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. Physiology [Internet]. 2010 [diunduh 19 Oktober 2015];25(1): 8-15. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2839896/>
14. Cunha-Vaz J. Blood-retinal barrier. Dalam: Besharse JC, Bok D, editor. Retina and its disorders. San Diego: Academic Press; 2011. hlm 44-50.

15. Hartnett ME. Breakdown of the RPE Blood-retina barrier. Dalam: Besharse JC, Bok D, editor. *Retina and its disorders*. San Diego: Academic Press; 2011. hlm 58-67.
16. Soubrane G, Coscas G. Pathogenesis of serous detachment of the retina and pigment epithelium. Dalam: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, Wiedemann P, et al, editor. *Retina*. Edisi ke-5. Los Angeles: Saunders; 2013. hlm 618–23.
17. Ishikawa M, Sawada Y, Yoshitomi T. Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells. *Exp Eye Res* [Internet]. 2015 [diunduh 12 Oktober 2015]; 133:3–18. Tersedia dari: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448351500069X>
18. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, Hernández C, Garcia-Ramírez M. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier--implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2010 [diunduh 19 Oktober 2015]; 2010:1-15. Tersedia dari: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2825554&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Barreiro S, Hu J, Bok D, Bazan NG. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2007 [diunduh 19 Oktober 2015];104(32):13152–7. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1941803/pdf/zpq13152.pdf>