



## Oksidativni stres u sklopu faktora rizika od nastanka i razvoja senilne degeneracije makule

### Oxidative stress in association with risk factors for the occurrence and development of age-related macular degeneration

Lepša Žorić\*, Natalija Kosanović-Jaković†, Emina Čolak‡,  
Aleksandra Radosavljević†, Vesna Jakšić\*, Snežana Stević§

Medicinski fakultet, \*Očno odeljenje, §Institut za farmakologiju, Priština/Kosovska Mitrovica;  
Kliničko-bolnički centar Srbije, †Institut za očne bolesti,  
‡Institut za medicinsku biohemiju, Beograd

#### Ključne reči:

retina, regeneracija; žuta mrlja, degeneracija; stres, oksidativni; faktori rizika; starenje.

#### Key words:

retinal degeneration; macular degeneration; oxidative stress; risk factors; aging.

#### Uvod

Broj starijih stanovnika gotovo je u globalnom porastu, pa socijalni i ekonomski značaj bolesti karakterističnih za taj deo populacije postaje sve veći. Opadanje vidne oštine, kolornog vida, kontrastne senzitivnosti i slabljenje drugih vidnih funkcija tokom starenja nastaju i usled promena u retini i moždanim strukturama, a ne samo zbog slabljenja akomodacije ili pojave katarakte<sup>1-3</sup>.

Staračka degeneracija žute mrlje mrežnjače (*age-related macular degeneration* – AMD) vodeći je uzrok trajnog ili legalnog slepila kod populacije starijih od 50 godina u razvijenim zemljama. Učestalost upadljivo raste sa godinama starosti<sup>4,5</sup>. Ipak, od AMD ne oboleva svaka stara osoba, a, takođe, svi delovi retine ne trpe takva oštećenja. Osim odmaklog životnog doba, verovatno postoji niz drugih sistemskih i lokalnih faktora rizika u njenoj genezi.

Oksidativni stres posledica je evolucije aerobnog života na zemlji, baš kao i fotooksidativni stres, koji udružuje negativna dejstva sunčeve svetlosti i kiseonika kod dnevnih organizama<sup>6</sup>. S obzirom da se niz promena u organizmu smatra posledicom oksidativnog stresa, uključujući i one koje se odnose na starenje, razumljivi su stalni pokušaji njihovog zaustavljanja. Logičan sled koraka u tom, delom uspešnom, a delom frustrirajućem naporu, jeste izučavanje etiologije i patogeneze bolesti staračkog doba.

Jedna od glavnih teškoća u izučavanju AMD je diferenciranje procesa starenja od suštinski patoloških procesa.

Retina se ne može posmatrati izolovano od celog organizma, njegove cirkulacije i metaboličkih procesa. Sa druge strane, kontinuirano je izložena fotohemijским procesima, što dodatno otežava diferenciranje promena različitih gena.

#### Starenje retine

Promene u spoljašnjim segmentima štapića manifestuju se porastom količine diskova i njihovim nabiranjem. U unutrašnjim segmentima čepića uočavaju se lipofuscinske granule<sup>7-9</sup>. Produkcija diskova spoljašnjih segmenata čepića konstantna je, a gomilanje, nabiranje membrana i nakupljanje navoja njihovih diskova nastaje zbog smanjenja fagocitne funkcije ćelija pigmentnog epitela retine (*retinal pigment epithelium* – RPE). Spoljašnja granična membrana ograničava prostor u kome bi se spoljašnji segmenti štapića elongirali, tako da njihova aksijalna dužina ostaje konstantna, ali na račun morfoloških promena. Smatra se da se sadržaj pigmenta zeaksantina ne menja bitno starenjem.

U optičkom nervu opada broj aksona, što je u korelaciji sa porastom količine vezivnog tkiva, pa dijаметar nerva ostaje gotovo konstantan. Müllerove ćelije zadebljavaju, a time i unutrašnja granična membrana<sup>10,11</sup>. Gubitak ćelija u centralnom nervnom sistemu pogađa optičke puteve i vidnu kornju, ali sa znatnim individualnim varijacijama<sup>12</sup>.

Ćelije RPE imaju niz funkcija koje ih svrstavaju među najangažovanije u organizmu<sup>6</sup>. Nakupljanje nepotpuno metabolisa-

nih rezidua fagocitiranih membrana čepića i štapića u ćelijama RPE, usled nesavršenosti digestivnih mehanizama, jedan je od predloženih modela senilnih promena retine<sup>13</sup>. Ostaci nepotpune molekularne digestije nakupljaju se i u vidu bazalnih laminarnih depozita u Bruchovoj membrani<sup>13</sup>. Starenjem, zapaža se znatan pleomorfizam ćelija RPE<sup>14</sup>.

Melanozomi RPE stvaraju se još tokom intrauterinog života<sup>15</sup>. Ćelije RPE vode poreklo od neuralnog grebena, ali i neuroepitela, što objašnjava njegove neznatne varijacije kod pripadnika različitih rasa<sup>16</sup>. Broj melanozoma u RPE gotovo se ne menja tokom života, ali dolazi do promene koncentracije melanina u ćelijskim granulama<sup>17</sup>. Gubitkom melanina ćelije postaju osetljivije na fotooksidativni stres.

Lipofuscin u ćelijama RPE pojavljuje se već nakon rođenja. Njegova koncentracija raste tokom prve dve dekade života i pretpostavlja se da je to rezultat dejstva ultravioletnih (UV) zraka koji dopiru do retine pre razvoja sočivnih hromofora odraslog čoveka. Nakon 50. godine života registruje se drugi skok u produkciji lipofuscina<sup>18, 19</sup>. Njegovo nakupljanje u postmitotičkim ćelijama znak je starenja i stoji u direktnoj proporciji sa dužinom života. Za razliku od ćelija koje su zadržale mitotičku sposobnost i mogu da ga razlože, visoko diferencirane ćelije jedino nakupljaju lipofuscin. On, uglavnom, nastaje tokom govođem katalizovane oksidacije proteina i lipida, a može dalje senzibilisati lizosome fotoreceptora i ćelija RPE za fotooksidativno oštećenje pokrenuto vidljivim delom spektra<sup>20, 21</sup>.

Programirana ćelijska smrt procesom apoptoze je, suštinski, zaštitni mehanizam organizma od nakupljanja i širenja oštećenih ili nepotrebnih ćelija. Kod većine populacija ćelija koje stare zapaža se povišen nivo apoptoze, pa tako i u senescentnom RPE.

Starenjem, zadebljava Bruchova membrana. Prve promene javljaju se u unutrašnjem, kolagenom sloju. Smatra se da apoptotični ćelijski materijal biva deponovan u membrani<sup>17</sup>. Ovaj izumrli ćelijski materijal uklanjaju makrofagi i periciti horiokapilarisa, a do njegove akumulacije i zadebljanja membrane dolazi kada produkcija ćelijskih rezidua nadmaši raspoložive fagocitne kapacitete. Zadebljavanje, hijalinizacija i bazofilija membrane najizraženiji su u području makule i peripapilarno. Ove promene menjaju elastična svojstva Bruchove membrane. Kolagen u sastavu membrane zadobija izmenjenu strukturu. U sedmoj deceniji života materijal se nakuplja između bazalne membrane pigmentnog epitela i baza njegovih ćelija. Ekskreti iz RPE tako formiraju bazalne linearne depozite<sup>22</sup>. Ovakve promene karakteristične su samo za pripadnike rasa koje razvijaju eksudativni tip senilne degeneracije makule. Sadržaj lipida u membrani raste sa godinama, što se može smatrati i zaštitnim mehanizmom koji ojačava oslabljenu hemoretinalnu barijeru.

Promene u koncentraciji melanina u ćelijama pigmentnog epitela retine, kao i promene u horoidnoj cirkulaciji, daju očnom dnu starih osoba tigroidan izgled. Refleksija sa površine unutrašnje granične membrane retine postepeno nestaje. Oko diska optičkog nerva pojavljuje se atrofija, a na periferiji retine atrofične i degenerativne promene.

### Staračke degeneracije žute mrlje i njene kliničke forme

Stepen oštećenja centralnog vida, kao i terapijska strategija, zavise od stadijuma progresije AMD. Ona zahvata samo područje žute mrlje, dok ostali delovi retine bivaju pošteđeni, pa periferni vid ostaje sačuvan. Na taj način, ove osobe nikada neće biti potpuno slepe, ali su, svakako, hendikepirane zbog nemogućnosti rada, čitanja, prepoznavanja lica, slika, predmeta, boja i detalja i staranja o sebi, a to ih svakako svrstava u grupu legalno slepih lica.

Meke druze srednje veličine sa lako nejasnim granicama i lake pigmentne promene na zadnjem polu retine imaju klinički značaj koji upućuje na početak degeneracije. Takve inicijalne promene čine ranu formu bolesti. Rana i intermedijarna forma predstavljaju 90% svih AMD<sup>23</sup>.

Intermedijarnu formu karakterišu konfluentne srednje i velike druze, akumulisane ispod retine<sup>24, 25</sup>. Faktori rizika od dalje progresije su pigmentne anomalije, velike druze, bilateralne druze srednje veličine i unilateralna neovaskularna makulopatija. Na osnovu tih elemenata procenjuje se petogodišnji rizik od razvoja legalnog slepila<sup>26</sup>.

Uznapredovala forma senilne makulopatije ima dva klinička podtipa. Vlažna, eksudativna ili neovaskularna degeneracija makule teža je forma. Karakteriše je proliferacija fibrovaskularnog tkiva u horoidei. Ona, dalje, može napredovati u subretinski prostor, kada dovodi do eksudacije i krvarenja i oštećenja ili gubitka centralnog vida. Dolazi do ablacije retinskog pigmentnog epitela i stvaranja disciformnog ožiljka na zadnjem polu retine<sup>27, 28</sup>.

Značajan gubitak vida dešava se upravo kod osoba koje razviju horoidnu neovaskularizaciju. Njena progresija moguća je usled postojanja pukotina u Bruchovoj membrani<sup>29-32</sup>.

Drugi oblik, areolna ili suva degeneracija makule ili geografska atrofija, kada je proces ekstenzivan, ima izgled ovalnih, pojedinačnih ili konfluentnih područja atrofije pigmentnog sloja u kojima je vidljiva horoidna cirkulacija. Nastaje konfluiranjem druzi i kasnijom distrofičnom kalcifikacijom ili zamenom sa vezivnim tkivom. Proces se u početku dugo odvija ekstrafovealno i okružuje centar u vidu potkoviće. Pigmentni epitel retine iznad ovih područja iščezava, kao i neuroepitelni elementi u retini.

### Faktori rizika od razvoja staračke degeneracije žute mrlje

Osnovni prepoznati faktor rizika svakako je starost<sup>3, 4</sup>. U faktore rizika koji se ne mogu modifikovati ubrajaju se i rasna pripadnost i genotip<sup>33-36</sup>.

Veći broj studija evaluisao je uticaj ambijentnih faktora rizika. Jedan broj autora ne nalazi uzročnopsledičnu vezu između profesionalnog, rekreativnog ili boravišnog izlaganja suncu i AMD<sup>37, 38</sup>, dok druge studije dokumentuju njihovu povezanost<sup>39-41</sup>.

Niz autora analizirao je i druge faktore, a najčešće kardiovaskularne bolesti i faktore njihovog rizika<sup>42, 43</sup>. Katarakta figurira kao faktor rizika u nekim studijama, i to zavisno od njenog tipa<sup>37, 44, 45</sup>. Sa druge strane, smatra se da AMD predstavlja opasnost za

razvoj katarakte zbog difuzije produkata lipidne peroksidacije do zadnje sočivne kapsule<sup>46-48</sup>.

Jatrogeni faktor rizika za razvoj neovaskularne membrane tiče se preventivnog korišćenja laser fotokoagulacije druzu u cilju prevencije neovaskularizacije<sup>49</sup>.

Pušenje je, svakako, faktor rizika. Izgleda, da je to povezano sa određenim genetskim faktorima. Visoki urinarni sadržaj kadmijuma kod pušača koji su razvili makulopatiju ukazuje na specifičnosti u njegovoj eliminaciji u ovoj grupi. U odnosu na njih, pušači koji nemaju senilnu makulopatiju imaju značajno niže vrednosti ovog toksičnog metala<sup>50</sup>.

Visoke vrednosti C reaktivnog proteina karakterističnog za inflamaciju, registrovane su kod osoba sa intermedijarnom i uznapredovalom formom AMD<sup>51</sup>. U subretinskoj neovaskularnoj membrani pronađene su ćelije inflamacije, a lokalno prisutni leukociti predstavljaju i važan izvor oksidativnog stresa i oštećenja biomolekula<sup>52</sup>. Promena u genu koji kodira H komponentu komplementa kod osoba sa AMD dodatno podržava mogućnost uloge inflamacije u njenoj genezi, iako ne kod svih rasa<sup>53, 54</sup>.

### Oksidativna oštećenja i antioksidaciona zaštita kod staračke degeneracije žute mrlje

Retina je izložena sunčevom zračenju tokom celog čovekovog života. Smatra se da plavi deo sunčevog spektra ovde ima veći značaj, s obzirom da rožnjača i adultno sočivo apsorbuju veći deo UV zračenja. Retina je dobro vaskularizovana, ima praktično arterijske koncentracije kiseonika i visok sadržaj lipida, uključujući i višestruko nezasićene masne kiseline. Permanentna fagocitoza u ćelijama RPE, takođe, izaziva oksidativna oštećenja. Fotosenzibilizatori, poput lipofuscina, citohrom c oksidaze, rodopsina i hemoglobina u retini sposobni su da indukuju oksidativni stres<sup>32, 55, 56</sup>.

Niz nalaza potvrđuje ulogu samog oksidativnog stresa u etiopatogenezi AMD. Koncentracija bakar i cink (Cu, Zn) superoksid dismutaze raste, a katalaze opada u citoplazmi i lizozomima RPE u makularnoj regiji starih osoba i osoba sa AMD. Koncentracije hem-oksigenaza 1 i 2 u lizozomima istih ćelija opadaju značajno kod postojanja subretinalne neovaskularne membrane. Fotooksidativni stres suprimira sintezu endogenog retinskog antioksidansa metalotioneina kod ekperimentalnih životinja<sup>57</sup>. Aktivnosti superoksid-dismutaze i glutacion-peroksidaze u eritrocitima i plazmi osoba sa AMD značajno su niže nego kod kontrolnih ispitanika. Razlika je visoko značajna i između ispitanika sa početnim i razvijenim formama bolesti, dok za eritrocitnu katalazu nema razlike<sup>58</sup>. Značajnija dekompenzacija serumskih antioksidanasa evidentira se i u drugim bolestima u vreme nastanka neovaskularizacije<sup>59, 60</sup>. Slobodni radikal azotmonoksid postoji u značajno višim koncentracijama u krvi bolesnika sa AMD, a intenzitet lipidne peroksidacije takođe je visok u ovoj grupi<sup>58, 61</sup>.

Ekperimentalni nalazi na transgenskim miševima ukazali su da angiogeneza nastaje usled remećenja balansa između produkcije faktora njene stimulacije i inhibicije. Vaskularni endotelni faktor rasta A (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF) ima sposobnost promocije angio-

geneze. Njegov supresor, antiangiogenetski faktor koji potiče iz pigmentnog epitela (*Pigment Epithelium-Derived Factor* – PEDF), može biti suprimiran dejstvom oksidativnog stresa još na nivou genske regulacije njegove produkcije<sup>62</sup>. Disbalans između ova dva faktora izaziva horoidnu neovaskularizaciju u AMD<sup>63-66</sup>.

Kako fotooksidativno oštećenje pokrenuto plavim delom spektra može izazvati produkciju kolagena IV u endotelnim ćelijama, primarni oštećujući procesi mogu biti locirani u horiokapilarisu<sup>67</sup>. Ovaj kolagen ugrađuje se u Bruchovu membranu, u kojoj stvara zadebljanja i prethodi pojavi linearnih depozita, a zatim i druzu. Akumulacija ekstracelularnog debrija u membrani menja njen sastav i propustljivost, što, moguće, vodi ka smanjenom transportu hormona i vitamina do ćelija RPE, kao i smanjenju eliminacije njihovih otpadnih produkata<sup>68, 69</sup>. Druze u formi depozita vode poreklo od membrana ćelijskih struktura RPE, neuronske retine i horiokapilarisa. Nalaz niza elemenata oksidativnog oštećenja u druzama ukazuje na fotodinamsko oštećenje, a neki od njih mogu da promovišu angiogenezu<sup>69</sup>. Glutacion štiti ćelije RPE od fotooksidativnog stresa<sup>68, 70</sup>.

Veruje se da mitohondrije imaju ključnu ulogu u regulaciji apoptoze. Reaktivni metaboliti kiseonika, koji se stvaraju u ćelijama RPE izloženim plavom delu spektra, potiču upravo iz njihovih mitohondrija<sup>71</sup>. Oksidativni stres može sniziti osetljivost senzitivnih ćelija na apoptozu putem defektne oksidativne fosforilacije<sup>72</sup>. Međutim, sa druge strane smatra se da proces formiranja druzu umnogome odgovara apoptotičnim procesima u retini i da predisponira razvoj neovaskularizacije<sup>73</sup>.

Tokom starenja, mitohondrije u postmitotičkim tkivima trpe i akumuliraju oštećenja svoje DNK. Vodonik peroksid u ćelijskim kulturama oštećuje mitohondrijsku DNK u RPE, pre nego nukleusnu<sup>19, 74, 75</sup>. Osim oštećenja gena koji regulišu apoptozu i ćelijski ciklus, slobodni radikali oštećuju i gene koji regulišu signalnu transdukciju, interćelijsku komunikaciju i regulaciju transkripcije u kulturi ćelija RPE<sup>76</sup>.

Ćelije u području makule imaju i više koncentracije lipofuscina od drugih delova retine, pa se njegovo nakupljanje smatra jednim od inicijalnih procesa u nastanku degeneracije. Melanin u RPE ima esencijalnu ulogu kao apsorber dela sunčevog spektra, ali i funkciju čistača slobodnih radikala kiseonika i u vezivanju nekih lekova i metala. Ipak, topografska distribucija melanina i lipofuscina pokazuju inverziju, tako da se smatra da produkcija lipofuscina može imati i protektivno dejstvo<sup>77, 78</sup>.

Makularni pigment, sastavljen od luteina i zeaksantina, ima sposobnost filtracije svetla („prirodne naočare za sunce“), ali i direktna antioksidativna svojstva<sup>79</sup>. Ovi karotenoidi deluju kao čistači singlet kiseonika, kao suzbijači triplet stanja fotosenzibilizatora i usporavaju peroksidaciju membranskih fosfolipida<sup>80-82</sup>. Lutein, kao sastojak makularnog pigmenta diurnalnih primata, posebno je značajan. Visoki plazmatski nivo luteina i zeaksantina udruženi su sa smanjenim rizikom od razvoja AMD<sup>55</sup>. Za razliku od senescencije, optička gustina pigmenata čepića osetljivih na zrake duge i srednje talasne dužine snižena je kod bolesnika sa početnom AMD i to nezavisno od vidne oštine<sup>83</sup>.

Melatonin je potentan i efikasan čistač slobodnih radikala. Pinealni indolamin reaguje sa visoko toksičnim hidrosilnim radikalom i obezbeđuje neposrednu zaštitu gotovo svih ćelijskih biomolekula. Smatra se da se delom sintetiše i u retini, a deo informacija potrebnih za produkciju i sekreciju melatonina, svakako se obezbeđuje putem retine. Starenje i pojava nekih bolesti čestih u senijumu kod eksperimentalnih životinja odlažu se administracijom melatonina<sup>84</sup>. Aktivnosti glutathion-peroksidaze i glutathion-reduktaze kod sisara i ptica prate ritam sekrecije melatonina. On kontroliše oksidativne procese i putem visokog afiniteta za vezivanje za citozolnu hinon reduktazu 2. Smatra se da može imati ulogu i u prevenciji stvaranja slobodnih radikala u mitohondrijama. Povećana oksidacija proteina uočena je kod mutiranih eksperimentalnih životinja koje ne podležu cirkadijalnom ritmu<sup>84,85</sup>.

Gojaznost, takođe, figuriše kao jedan od faktora rizika od progresije AMD i smatra se da smanjen unos kalorija štodi antioksidativne kapacitete<sup>86</sup>. Unos višestruko nezasićenih masti je u obrnutoj, a unos zasićenih masnoća u direktnoj proporciji sa razvojem AMD<sup>87,88</sup>.

Dugotrajni unos namirnica bogatih vitaminom A biljnog i životinjskog porekla ispoljio je zaštitnu ulogu<sup>4</sup>. Specifični karotenoidi, poput luteina i zeaksantina, koji se nalaze u tamnozelenom, lisnatom povrću najznačajnije redukuju rizik progresije uznapredovale AMD<sup>89,90</sup>. U serumima bolesnika sa AMD evidentirane su i značajno niske koncentracije karotenoida likopena, bez obzira na stadijum progresije<sup>91</sup>. Ostali antioksidansi (vitamini C i E, ukupni karotenoidi) značajno su sniženi tek kod bolesnika sa eksudativnom formom AMD. Višegodišnje multicentarsko ispitivanje dalo je rezultate koji podržavaju suplementaciju vitaminima i mikroelementima u ovoj grupi<sup>92,93</sup>.

### Zaključak

Niz rezultata potvrđuje ulogu oksidativnog stresa u etiopatogenezi AMD i to bilo kao inicijalnog ili izolovanog uzročnog faktora, ili kao dodatnog činioca u sklopu drugih faktora rizika. Bolje poznavanje ove oblasti proširuje mogućnosti prevencije ove, ali i drugih bolesti starijeg životnog doba.

### L I T E R A T U R A

1. Weale R.A. Senescent vision: is it all the fault of the lens? *Eye* 1987; 1(Pt 2): 217–21.
2. McGrath D, Morrison JD. The effects of aging on the optical quality of human eye. *J Exp Physiol* 1983; 343: 81–9.
3. Morrison JD, McGrath C. Assessment of the optical contributions to the age-related deterioration in vision. *Q J Exp Physiol* 1985; 70(2): 249–69.
4. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988; 128(4): 700–10.
5. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 564–72.
6. Žorić L, Jovanović P. Oxidation stress in the ocular diseases pathogenesis. Niš: Sven; 2006. (Serbian)
7. Lai YL, Masuda K, Mangum MD, Lüg R, Macrae DW, Fletcher G, et al. Subretinal displacement of photoreceptor nuclei in human retina. *Exp Eye Res* 1982; 34(2): 219–28.
8. Marshall J, Grindley J, Ansell PL, Borwein B. Convolution in human rods: an ageing process. *Br J Ophthalmol* 1979; 63(3): 181–7.
9. Tucker GS. Refractile bodies in the inner segments of cones in the aging human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27(5): 708–15.
10. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology* 1989; 96(1): 26–32.
11. Vrabec F. Age changes of the human optic nerve head. A neurohistologic study. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1977; 202(3): 231–6.
12. Henderson G, Tomlinson BE, Gibson PH. Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. *J Neurol Sci* 1980; 46(1): 113–36.
13. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31(5): 291–306.
14. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 1990; 109(3): 265–78.
15. Schraermeyer U, Heimann K. Current understanding on the role of retinal pigment epithelium and its pigmentation. *Pigment Cell Res* 1999; 12(4): 219–36.
16. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27(2): 145–52.
17. Burns RP, Feeney-Burns L. Clinico-morphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980; 78: 206–25.
18. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99(2): 185–7.
19. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P Jr, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19(2): 205–21.
20. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 25.
21. Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(5): 1051–6.
22. Löffler KU, Lee WR. Basal linear deposit in the human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224(6): 493–501.
23. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44(4): 17–39.
24. Mitchell P, Foran S. Age-Related Eye Disease Study severity scale and simplified severity scale for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11): 1598–9.
25. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11): 1484–98.
26. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(10): 1442–7.
27. Kosanović-Jaković N, Mitrović M, Jovanović S, Ivanković Lj. Age-related disciform macular degeneration-indications for laser

- photocoagulation treatment. *Medicinska istraživanja* 1996; 29: 22–6. (Serbian)
28. *Milenković S, Kosanović-Jaković N*, editors *Macula*. Napredak, Arandjelovac: 2001. (Serbian)
  29. *Zarbin MA*. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 598–614.
  30. *Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH*. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92(5): 615–27.
  31. *Penfold PL, Provis JM, Billson FA*. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225(1): 70–6.
  32. *Ryan SJ*. The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 707–45.
  33. *Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS*, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 477–85.
  34. *Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Paltia M*. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999; 106(6): 1056–65.
  35. *Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C*, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308(5720): 385–9.
  36. *Haines JL, Schmeitz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA*, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(1): 329–35.
  37. *Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL*. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118(2): 213–27.
  38. *Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N*. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986; 93(5): 552–8.
  39. *West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL*, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(6): 875–9.
  40. *Taylor HR, West S, Muñoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM*. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(1): 99–104.
  41. *Young RW*. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32(4): 252–69.
  42. *Vidaurre JS, Pe'er J, Halfon ST, Halperin G, Zauberman H*. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. *Ophthalmologica* 1984; 188(4): 243–7.
  43. *Landolfo V, Albini L, DeSimone S*. Senile macular degeneration and alteration of the metabolism of the lipids. *Ophthalmologica* 1978; 177(5): 248–53.
  44. *Sperduto RD, Hiller R, Seigel D*. Lens opacities and senile maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(6): 1004–8.
  45. *Liu IY, White L, LaCros AZ*. The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. *Am J Public Health* 1989; 79(6): 765–9.
  46. *Zigler JS Jr, Bodaness RS, Gery I, Kinoshita JH*. Effects of lipid peroxidation products on the rat lens in organ culture: a possible mechanism of cataract initiation in retinal degenerative disease. *Arch Biochem Biophys* 1983; 225(1): 149–56.
  47. *Goosey JD, Tuan WM, Garzia CA*. A lipid peroxidative mechanism for posterior subcapsular cataract formation in the rabbit: a possible model for cataract formation in tapetoretinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(5): 608–12.
  48. *Babizhayev MA, Deyev AI*. Lens opacity induced by lipid peroxidation products as a model of cataract associated with retinal disease. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1004(1): 124–33.
  49. Choroidal neovascularization in the Choroidal Neovascularization Prevention Trial. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998; 105(8): 1364–72.
  50. *Erie JC, Good JA, Butz JA, Hodge DO, Pulido JS*. Urinary cadmium and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(3): 414–418.
  51. *Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rofai N*. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004; 291(6): 704–10.
  52. *Killingsworth MC, Sarkis JP, Sarkis SH*. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye* 1990; 4(Pt 4): 613–21.
  53. *Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM, Apte RS, Kymes SM, Shiels A*. Clinical phenotypes associated with the complement factor H Y402H variant in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(3): 404–8.
  54. *Uka J, Tamura H, Kobayashi T, Yamane K, Kawakami H, Minamoto A*, et al. No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. *Retina* 2006; 26(9): 985–7.
  55. *Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M*. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(2): 115–34.
  56. *De La Paz M, Anderson RE*. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(13): 3497–9.
  57. *Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Shindo N, Hotta Y*, et al. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys. II. Suppression of metallothionein synthesis in the retina in oxidative stress. *Exp Eye Res* 1996; 62(4): 399–408.
  58. *Erereklioglu C, Er H, Doganay S, Cekmen M, Turkoç Y, Otlu B*, et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 2003; 106(2): 129–36.
  59. *Žorić L*. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131(3–4): 137–42. (Serbian)
  60. *Čolak E, Majkić-Singh N, Stanković S, Srećković-Dimitrijević V, Đorđević PB, Lalić K*, et al. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med* 2005; 37(8): 613–20.
  61. *Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszyński T, Marek B, Karpe J, Górski J*, et al. Changes in blood antioxidants and several lipid peroxidation products in women with age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13(3): 281–6.
  62. *Obno-Matsui K*. Molecular mechanism for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107(11): 657–73. (Japanese)
  63. *Kim I, Ryan AM, Roban R, Amano S, Aguilar S, Miller JW*, et al. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(9): 2115–21.
  64. *Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkerliet S, de Jong PT*. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(2): 154–62.
  65. *Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kobner EM*, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(4): 363–6.
  66. *Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY*. Age-related macular degeneration is associated with increased vas-

- cular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 705–10.
67. *Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P.* Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 32.
  68. *Moore DJ, Clover GM.* The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(12): 2970–5.
  69. *Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, et al.* Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(23): 14682–7.
  70. *Ayalasomayajula SP, Kompella UB.* Induction of vascular endothelial growth factor by 4-hydroxynonenal and its prevention by glutathione precursors in retinal pigment epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2002; 449(3): 213–20.
  71. *King A, Gottlieb E, Brooks DG, Murphy MP, Dunaief JL.* Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate blue light-induced death of retinal pigment epithelial cells. *Photochem Photobiol* 2004; 79(5): 470–5.
  72. *Muradian K, Schachtschabel DO.* The role of apoptosis in aging and age-related disease: update. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34(6): 441–6.
  73. *Haddad WM, Coscas G, Soubrane G.* Age-related macular degeneration and apoptosis. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26(3): 307–11. (French)
  74. *Yu J, Wu L, Lin X.* Preliminary study of mitochondrial DNA deletions in age-related macular degeneration. *Yan Ke Xue Bao* 1997; 13(2): 52–5. (Chinese)
  75. *Liang FQ, Godley BF.* Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2003; 76(4): 397–403.
  76. *Weigel AL, Handa JT, Hjelmeland LM.* Microarray analysis of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-, HNE-, or tBH-treated ARPE-19 cells. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(10): 1419–32.
  77. *Boulton M, Marshall J.* Effects of increasing numbers of phagocytic inclusions on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(11): 808–15.
  78. *Katz ML, Eldred GE.* Retinal light damage reduces autofluorescent pigment deposition in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(1): 37–43.
  79. *Junghans A, Sies H, Stahl W.* Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys* 2001; 391(2): 160–4.
  80. *Sommerburg OG, Siems WG, Hurst JS, Lewis JW, Kliger DS, van Kuijk FJ.* Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 1999; 19(6): 491–5.
  81. *Packer L.* Antioxidant action of carotenoids in vitro and in vivo and protection against oxidation of human low-density lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 691: 48–60.
  82. *Böhm F, Tinkler JH, Truscott TG.* Carotenoids protect against cell membrane damage by the nitrogen dioxide radical. *Nat Med* 1995; 1(2): 98–9.
  83. *Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ.* Cone photopigment in older subjects: decreased optical density in early age-related macular degeneration. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002; 19(1): 215–22.
  84. *Liang FQ, Green L, Wang C, Alssadi R, Godley BF.* Melatonin protects human retinal pigment epithelial (RPE) cells against oxidative stress. *Exp Eye Res* 2004; 78(6): 1069–75.
  85. *Hardeland R, Coto-Montes A, Poeggeler B.* Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int* 2003; 20(6): 921–62.
  86. *Li D, Sun F, Wang K.* Caloric restriction retards age-related changes in rat retina. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309(2): 457–63.
  87. *Seddon JM, Cote J, Rosner B.* Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(12): 1728–37.
  88. *Fatty diets mean faster AMD progression.* *Health News* 2004; 10(2): 13.
  89. *Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al.* Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group.* *JAMA* 1994; 272(18): 1413–20.
  90. *Roodenburg AJ, Leenen R, van het Hof KH, Weststrate JA, Tijburg LB.* Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of alpha-carotene, beta-carotene, and vitamin E in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5): 1187–93.
  91. *Simonelli F, Zarrilli F, Mazzeo S, Verde V, Romano N, Savoia M, et al.* Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with age-related maculopathy. *Clin Chim Acta* 2002; 320(1–2): 111–5.
  92. *Age-Related Eye Disease Study Research Group.* A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10): 1417–36.
  93. *Age-Related Eye Disease Study Research Group.* The effect of five-year zinc supplementation on serum zinc, serum cholesterol and hematocrit in persons randomly assigned to treatment group in the age-related eye disease study: AREDS Report No. 7. *J Nutr* 2002; 132(4): 697–702.

Rad je primljen 26. XI 2007.