

## Tumor Necrosis Factor Alpha Serum Level in Wet Type Age-Related Macular Degeneration

Alireza Javadzadeh<sup>1</sup>, Amir Ghorbanihaghjo<sup>1</sup>, Yashar Amizadeh<sup>2\*</sup>, Nader Baharivand<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nikookari Eye Hospital, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 18 May, 2013      Accepted: 6 Jul, 2013

### Abstract

**Background and Objectives:** Wet type Age-related Macular Degeneration (Wet type AMD) is a debilitating ocular disease which generally occurs among elderly population. Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is a reactive phase protein which is associated with Alzheimer, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus and aging.

**Materials and Methods:** In this case-control study, 40 eyes of 40 patients with wet type age-related macular degeneration and 49 normal eyes of 49 healthy people were randomly selected and serum levels of TNF- $\alpha$ , lipid profile and fasting blood glucose were checked.

**Results:** The difference of mean ages and male to female ratio were not statistically significant ( $P=0.441$ ,  $P=0.091$ ). Serum level of TNF- $\alpha$  was significantly higher among patients with retinal degeneration (Median (IQR) = 0.2 (0.1-0.58) vs. 0.1 (0-0.2);  $P=0.002$ ).

**Conclusion:** TNF- $\alpha$  would have a role in the pathogenesis of the wet type age-related macular degeneration and pharmaceutical and/or non-pharmaceutical interventions might decelerate or even cease the progression of this ominous disease.

**Keywords:** Aging, Tumor Necrosis Factor Alpha, Wet Type Age-Related Macular Degeneration

\*Corresponding author:

**E-mail:** yashar.amizadeh@gmail.com

## مقاله پژوهشی

### سطح سرمی فاکتور نکروز توموری آلفا در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن از نوع مرطوب

علیرضا جوانزاده: بیمارستان چشم پزشکی نیکوکاری تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
امیر قربانی حق جو: بیمارستان چشم پزشکی نیکوکاری تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
یاشار عمی زاده: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط

Email: yashar.amizadeh@gmail.com

نادر بهاری وند: بیمارستان چشم پزشکی نیکوکاری تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۲/۲۸ پذیرش: ۹۲/۴/۱۵

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** دژنراسیون ماکولای وابسته به سن از نوع مرطوب یک بیماری ناتوان کننده در سنین کهولت بوده و با توجه به افزایش متوسط سن جمعیت در جهان، از جمله مسایل مهم بهداشتی در سال های آتی خواهد بود. فاکتور نکروز توموری آلفا بعنوان یک پروتئین فاز حاد، در سنین بالا، بیماری آلزایمر، آترواسکلروزیس، دیابت نوع ۲ افزایش می یابد.

**مواد و روش ها:** در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی، ۴۰ چشم مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن از نوع مرطوب و ۴۹ چشم از بین افراد سالم انتخاب و سطح سرمی  $TNF-\alpha$ ، پروفایل چربی و قند خون ناشتا مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته ها:** تفاوت میانگین سنی و نسبت مرد به زن در دو گروه معنی دار نبود (۰/۴۴۱، ۰/۰۹). سطح سرمی  $TNF-\alpha$  بطور معنی داری در گروه مورد بالاتر بدست آمد  $p=Median (IQR); 0/002, (0/2-0), 0/1$  و  $(0/58-0/1)$ .

**نتیجه گیری:**  $TNF-\alpha$  می تواند در پاتوژنز بیماری دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب نقش داشته باشد و مداخلات دارویی و یا غیر دارویی، ممکن است نقش بسزایی در آهسته نمودن و یا حتی متوقف کردن سیر پیشرفت بیماری داشته باشد.

**کلید واژه ها:** فاکتور نکروز توموری آلفا، دژنراسیون ماکولای وابسته به سن از نوع مرطوب، کهولت سن

#### مقدمه

وضعیت، عروق نابجای نشات گرفته از لایه کوروئید، از خلال غشای بروک گذشته و وارد فضای زیر شبکیه می گردد. بعلت نشت فراوان مایع از عروق فوق الذکر و همراهی آن با بافت فیبروواسکولر، ادم ماکولا رخ داده و نهایتا با تشکیل بافت اسکار پایان می یابد و دید مرکزی بیمار برای همیشه از بین می رود (۲). درمان هایی چند برای این بیماری پیشنهاد گردیده که شامل لیزر درمانی، جراحی و خارج سازی بافت عروقی، تزریق داخل زجاجیه ای کورتیکواستروئید ها و عوامل ضد VEGF می باشد اما در حال حاضر درمان قطعی حاصل نگردیده است (۳).

دژنراسیون ماکولا طیف وسیعی از بیماری های شبکیه را شامل می گردد که بخش مهم آن دژنراسیون ماکولای وابسته به سن می باشد. این بیماری در سنین بالا شایع تر بوده و با توجه به افزایش متوسط سن جمعیت در جهان و از جمله کشور ما، مشکلات بینایی عدیده ای را بدنبال خواهد داشت (۱).

این بیماری بطور کلی به ۲ دسته خشک و مرطوب تقسیم می گردد. نوع خشک اکثریت موارد را شامل می گردد ولی احتمال تبدیل به فرم مرطوب وجود دارد که اختلال بینایی در این مورد اخیر بسیار جدی تر بوده و درمان آن دشوار می باشد. در این

طریق ورید آنتکوبیتال گرفته شد. قند خون ناشتا، کلاسترول تام، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و تری گلیسرید توسط کیت های شرکت پارس آزمون ایران و لیپوپروتئین با دانسیته پایین با بهره گیری از فرمول Friedwald محاسبه گردید. غلظت سرمی TNF- $\alpha$  با استفاده از کیت های Sandwich ELISA (Bender MedSystem GmbH, Vienna, Austria) ارزیابی گردید. علاوه بر داده های آزمایشگاهی، سایر پارامترها از جمله سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی نیز مورد ارزیابی آماری قرار گرفت.

### آمار

برای آنالیز آماری از نرم افزار SPSS-17 بهره گیری شد. جهت بررسی نرمال یا غیرنرمال بودن داده های کمی، از روش آماری کولموگروف-اسمیرنوف استفاده گردید. سپس داده های کمی با توزیع نرمال و غیرنرمال بترتیب با روش های آماری T test مستقل و مان ویتنی یو تست مورد آنالیز قرار گرفتند. در ضمن، داده های کیفی نیز با استفاده از تست کای دو ارزیابی شد. p value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

### یافته ها

هدف اصلی از این مطالعه، بررسی سطح سرمی TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن از نوع مرطوب در مقایسه با افراد سالم بود. تعداد کل شرکت کنندگان در این مطالعه ۸۹ نفر بود که ۴۰ نفر در گروه مورد و ۴۹ نفر در گروه شاهد حضور داشتند و میانگین سنی آن ها بترتیب  $70/9 \pm 9/1$  و  $69/6 \pm 7/4$  سال بود ( $p = 0/441$ ).

محدوده سنی بیماران در گروه مورد و شاهد بترتیب ۵۴ الی ۱۰۳ و ۵۱ الی ۹۱ سال بود. نسبت مرد به زن نیز بترتیب ۲/۶ و ۱/۹ بدست آمد ( $p = 0/09$ ; Chi Square).

از بین پارامترهای آزمایشگاهی تحت بررسی، فقط TNF- $\alpha$ ، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و تری گلیسرید دارای توزیع غیرنرمال بودند. لذا برای بررسی و آنالیز موارد فوق از روش آماری مان ویتنی یو استفاده شد. TNF- $\alpha$  و تری گلیسرید بطور معنی دار در گروه مورد بالاتر بود ولی در مورد لیپوپروتئین با دانسیته بالا چنین تفاوت آماری معنی داری یافت نگردید (جدول ۱).

سایر داده های کمی دارای توزیع نرمال بوده و با روش آماری T test مستقل آنالیز انجام گرفت اما تفاوت معنی داری از لحاظ آماری بدست نیامد (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱. نتایج آزمایشگاهی در گروه های مورد و شاهد

p-value	گروه شاهد	گروه مورد
۰/۰۰۲	۰/۱ (۰/۲-۰)	۰/۲ (۰/۵۸-۰/۱)
۰/۵۴۴	۹۳/۲±۱۱/۵	۹۱/۸±۱۰
۰/۰۱۱	۱۰۶ (۹۰-۱۳۰)	۱۲۵ (۱۶۷/۸-۱۰۰)
۰/۷۵۹	۱۸۱/۶±۳۶/۸	۱۸۴±۳۵/۴
۰/۵۳۵	۱۰۸/۶±۳۴/۳	۱۱۳/۳±۳۶/۸
۰/۲۹۳	۴۴ (۴۸-۴۳/۵)	۴۴ (۴۶-۴۲/۵)

فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$ /cachexin/cachectin) یک پروتئین التهابی تری مریک می باشد که توسط انواعی از سلول ها از جمله ماکروفاژها در بدن تولید می گردد و دارای طیف وسیعی از عملکردها می باشد. TNF- $\alpha$  بعنوان یک پروتئین فاز حاد، باعث شروع توالی از فعالسازی سیتوکین هایی می گردد که در افزایش نفوذپذیری عروق و فراخوانی سلول های ایمنی به محل التهاب نقش بازی می کند. از جمله سایر فعالیت های این بیومولکول، ایجاد علائم سپسیس، القای نکروز در برخی تومورها، تنظیم سیکل خواب و بیداری و ایجاد هموستاز خونی می باشد (۵ و ۴). شواهد بیانگر افزایش سطح TNF- $\alpha$  با کهولت سن دارد و نیز منجر به افزایش خطر بیماری آلزایمر (۶)، آترواسکلروزیس (۶)، دیابت نوع ۲ (۶) و مرگ و میر (۶) می گردد. با توجه به این حقیقت که دژنراسیون وابسته به سن از نوع مرطوب نیز در این سنین شایع می باشد و از سوی دیگر شباهت پاتوفیزیولوژی آن با بیماری آترواسکلروزیس (۷ و ۸) و سایر پدیده های دوران پیری، می توان این سیتوکین را بعنوان یکی از عوامل محتمل در روند ایجاد دژنراسیون ماکولا مورد ارزیابی قرار داد تا شاید بتوان با اقدامات دارویی یا غیردارویی، افق جدیدی را در امر پیشگیری و درمان این بیماری گشود.

### مواد و روش ها

جامعه مورد بررسی در این مطالعه، نوع مرطوب دژنراسیون ماکولای وابسته به سن بوده است. بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن از نوع مرطوب که در سال های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ در درمانگاه شبکیه مستقر در بیمارستان چشم پزشکی نیکوکاری تبریز (دانشگاه علوم پزشکی تبریز) مورد معاینه قرار گرفته بودند، ۴۰ نفر بطور تصادفی انتخاب گردیدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۵۰ سال، وجود دژنراسیون وابسته به سن از نوع مرطوب (تایید شده توسط فلوئورسین آنژیوگرافی) و عدم وجود بیماری سیستمیک شناخته شده. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: هرگونه جراحی داخل چشمی (شامل جراحی های سگمان خلفی)، کاتاراکت شدید که مانعی برای معاینه مناسب ته چشم باشد و هرگونه بیماری چشمی ایجاد کننده عروق نابجای کورویید بجز دژنراسیون ماکولای وابسته به سن. تایید وجود بیماری با انجام فلوئورسین آنژیوگرافی و OCT ماکولا بوده است. نهایتاً ۴۰ چشم بعنوان گروه مورد گردآوری شد. ۴۹ چشم از بین افراد سالمی که جهت تعیین نمره چشم به درمانگاه عینک بیمارستان نیکوکاری مراجعه نموده بودند و هیچگونه مشکل دیگری در معاینه چشمی نداشتند انتخاب گردیدند. لازم به ذکر است که این افراد از لحاظ سن و جنس با گروه مورد همسان سازی شدند. حجم نمونه مورد نیاز با بهره گیری از یافته های مقاله Lee و همکاران با قدرت ۹۰ و  $\alpha 0/05$  بدست آمد (۹). مطالعه ما یک مطالعه مقطعی می باشد و علی رغم عدم انجام مداخله ای خاص، مراحل انجام مطالعه با بیماران در میان گذاشته شد و از تمامی آنان رضایت نامه آگاهانه اخذ گردید. سپس بدنبال ۸ ساعت ناشتایی شبانه، ۵ میلی لیتر خون وریدی از

افراد سالم ارزیابی گردید که سطح سرمی این بیومارکر بطور واضح و معنی داری در گروه با بیماری شبکیه ای فوق بالاتر بود.

جهت بحث در مورد این مسئله دو تئوری قابل طرح است. در تئوری اول، چنین فرض می گردد که این بیماری جز کوچکی از یک بیماری التهابی سیستمیک وسیع تری می باشد. در این وضعیت، بعلت التهاب مزمن زمینه ای، سطح سیتو کین  $TNF-\alpha$  در بدن افزایش می یابد که نه تنها باعث بروز علائم چشمی می گردد بلکه همراهی با سایر بیماری های خارج چشمی از جمله آرایمر و دیابت نوع ۲ مشاهده می گردد. در فرضیه دوم، دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب یک بیماری التهابی لوکالیزه چشم در نظر گرفته می شود که بعلت عوامل احتمالی محیطی، بیان موضعی  $TNF-\alpha$  افزایش یافته و بواسطه بیان آنزیم های متالوپروتیناز، پیشرفت بیماری رخ می دهد. البته در یک مطالعه دیگر، ترکیبی از دو تئوری فوق قابل طرح است که در آن بررسی نشان داده شد که رسوب ایمونوگلوبولین ها و اجزای کمپلمان در فضای زیر شبکیه (در زمینه بیماری سیستمیک) احتمالا باعث بیان موضعی  $TNF-\alpha$  می گردد (۱۵).

در مطالعه Brütningsgaard و همکاران (۶)، همراهی برخی حالات و بیماری ها با افزایش سطح سرمی  $TNF-\alpha$  آشکار گردید. از جمله این موارد، بیماری آترواسکلروزیس، آرایمر، دیابت نوع ۲ و تغییرات دوران کهولت می باشد. از یک سوی بیماری دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب نیز یک بیماری دوران پیری می باشد و از سوی دیگر در برخی از مطالعات انجام شده، ارتباط واضح و معنی داری بین بیماری آترواسکلروزیس و این بیماری شبکیه یافت گردید (۱۶ و ۱۷). حتی فراتر از این، در برخی مطالعات دیگر که بر روی پاتولوژی ضایعه عروقی شبکیه در دژنراسیون وابسته به سن ماکولا و بافت عروقی آترواسکلروتیک انجام گرفت، شباهت های بسیاری رویت شد (۷ و ۱۸).

با توجه به حقایق فوق، ممکن است  $TNF-\alpha$  از طریق همان مکانیسمی که منجر به بیماری آترواسکلروزیس می گردد، در ایجاد بیماری دژنراسیون ماکولا نیز نقش ایفا نماید. افزایش سطح این بیومارکر که بطور نرمال در فرایند پیری مشاهده شده نیز می تواند باعث تغییرات پاتولوژیک شبکیه گردد.

در مطالعه ما، ارزیابی قلبی عروقی و سیستم اعصاب از جهت بررسی وجود بیماری آترواسکلروتیک یا آرایمر انجام نگرفت ولی هیچکدام از افراد گروه مورد و شاهد مبتلا به بیماری دیابت یا سایر بیماری های سیستمیک شناخته شده نبودند.

علیرغم مطالب قبلی، نتایج مطالعات دیگر، نقش  $TNF-\alpha$  را در بیماری دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب نشان نداد. از جمله در مطالعه Haggins و همکاران (۱۹)، مواجهه سلول های اپی تلیوم پیگمانته شبکیه با اجزای شبکیه ای خارجی اکسیده شده، منجر به افزایش بیان IL-8 و MCP-1 گردید ولی چنین افزایشی در مورد  $TNF-\alpha$  مشهود نبود.

در یک مطالعه مداخله ای توسط Nussenblatt و همکاران (۲۰) که در بیماران مبتلا به دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب انجام گرفت، در مدت ۶ ماه پس از درمان این بیماران با

جدول ۲. داده های دموگرافیک در گروه های مورد و شاهد

p-value	گروه شاهد	گروه مورد
۰/۲۶۸	۱۶۵/۴±۷/۵	۱۶۳/۴±۹/۴
۰/۱۶۷	۷۲/۴±۷/۸	۶۹/۲±۱۳
۰/۳۰۸	۲۶/۷±۳/۹	۲۵/۸±۳/۹
۰/۴۴۱	۶۹/۶±۷/۴	۷۰/۹±۹/۲
۰/۰۹۱	۱/۲	۲/۶

## بحث

دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب یک بیماری ناتوان کننده دوران کهولت می باشد که با توجه به روند پیری جمعیت کشورمان که بویژه در دهه های آینده برجسته تر خواهد گردید، به یک مشکل بهداشتی اساسی جامعه مبدل خواهد شد (۱). در حال حاضر این بیماری علت اصلی نابینایی قانونی در آمریکا، اروپای غربی، استرالیا و ژاپن می باشد (۱۰).

با توجه به عدم دسترسی به درمان قطعی این بیماری در حال حاضر، اقدامات پیشگیرانه نقش اساسی را ایفا خواهند نمود. جهت نیل به این هدف، شناسایی مسیرهای پاتوفیزیولوژیک مختلف این بیماری، حائز اهمیت فراوان می باشد.  $TNF-\alpha$  یکی از سیتوکین های مهم بدن در مقابله با عفونت ها، تومورها، تشدید التهاب، تخریب بافتی و تغییرات پاتولوژیک دوران کهولت (از جمله دژنراسیون وابسته به سن از نوع مرطوب) می باشد (۵).

در مطالعه Wang و همکاران (۱۱) که در زمینه تاثیر  $\beta$ -آمیلوئید بر روی سلول های اپی تلیوم پیگمانته شبکیه انجام گرفت، نشان داده شد که این ماده باعث افزایش بیان  $TNF-\alpha$  و IL-1 $\beta$  در سلول های ماکروفاژ/میکروگلی مجاور سلول های اپی تلیوم پیگمانته گردیده که سلول های مزبور در پاسخ به تغییرات سیتوکینی فوق، فاکتور B کمپلمان را بیان می کنند. در نهایت، نتیجه گیری شد که فعالسازی مسیر آلترناتیو کمپلمان در فضای زیر شبکیه می تواند نقشی در پاتوفیزیولوژی دژنراسیون وابسته به سن ماکولا داشته باشد.

از سوی دیگر در مطالعه انجام گرفته توسط Hoffmann و همکاران (۱۲)، تاثیر علاوه نمودن سیتوکین های مختلف از جمله  $TNF-\alpha$  و VEGF در محیط کشت سلول های اپی تلیوم پیگمانته شبکیه مورد بررسی قرار گرفت. بطوری که پس از ۲۴ ساعت از مواجهه، بیان آنزیم های ماتریکس متالوپروتینازهای ۲ و ۹ در سلول های فوق اتفاق افتاد. با توجه به حضور سیتوکین های فوق در بافت نئوواسکولر کورویید، بنظر می رسد که بیان این آنزیم ها، یکی از عوامل مهم در ایجاد دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب باشد.

در این بین، تعدادی از مطالعات حاکی از حضور سلول های التهابی مزمن در بافت نئوواسکولر خارج شده توسط جراحی در این بیماران می باشد و بیان  $TNF-\alpha$  و IL-1 $\beta$  در بافت مذکور بسیار بالا بوده است (۱۳ و ۱۴).

در مطالعه ما بررسی سطح سرمی  $TNF-\alpha$  در دو گروه شامل بیماران مبتلا به دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع مرطوب و

اقدامات دارویی و یا غیر دارویی، می تواند نقش بسزایی در آهسته نمودن و یا حتی متوقف کردن سیر پیشرفت بیماری داشته باشد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوبه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و تخصیص اعتبار از آن مرکز انجام گردید.

### References

1. Serge Resnikoff, Donatella Pascolini, Daniel Etya'ale, Ivo Kocur, Ramachandra Pararajasegaram, Gopal P, et al. Mariotti. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; **82**: 844-851.
2. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; **114**: 92-98.
3. Kang Liu, Bolin Xie. Today and Future of Age-Related Macular Degeneration. *ISRN Ophthalmology* 2012; Article ID 480212, 9 pages.
4. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. "A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease". *Biol Psychiatry* 2010; **10**: 930-941.
5. Beutler B, Greenwald D, Hulmes J, Chang M, Pan Y, Mathison J, et al. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature* 1985; **316**(8): 552-554.
6. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2003; **23**(1): 15-39.
7. Kamei M, Yoneda K, Kume N, Suzuki M, Itabe H, Matsuda K, et al. Scavenger Receptors for Oxidized Lipoprotein in Age-Related Macular Degeneration. *IOVS* 2007; **48**(4): 1801-1807.
8. Rudolf M, Ivandic B, Winkler J, Schmidt-Erfurth U. [Accumulation of lipid particles in Bruch's membrane of LDL-C receptor knockout mice as a model of age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 2004; **101**(7): 715-719.
9. Lee DH, Jeon HK, You JH, Park MY, Lee SJ, Kim SS, et al. Pentraxin 3 as a Novel Marker Predicting Congestive Heart Failure in Subjects With Acute Coronary Syndrome. *Korean Circ J* 2009; **40**: 370-376.
10. Jayakrishna Ambati, Balamurali K Ambati, Sonia H Yoo, Sean Ianchulev, Anthony P Adamis. Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Survey of Ophthalmology* 2003; **48**: 257-293.
11. Jiying Wang, Kyoko Ohno-Matsu, Takeshi Yoshida, Noriaki Shimada, Shizuko Ichinose, Tetsuji Sato, et al. Amyloid- $\beta$  up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. *Issue Journal of Cellular Physiology* 2009; **220**: 119-128.
12. Hoffmann S, He Shikun, Ehren M, Ryan SJ, Weidman P, Hinton DR. Mmp-2 and Mmp-9 Secretion By Rpe Is Stimulated By Antigenic Molecules Found in Choroidal Neovascular Membranes. *Retina* 2006; **26**: 454-461.
13. Scott WC, Diego G, Espinosa-Heidmann M, Karl G. Csaky. Monocyte Activation in Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Biomarker of Risk for Choroidal Neovascularization? *Arch Ophthalmology* 2004; **122**(7): 1013-1018.
14. Oh H, Takagi H, Takagi C. The potential antigenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmology Vis Sci* 1999; **40**: 1891-1898.
15. Rodrigues EB. Inflammation in Dry Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmological* 2007; **221**: 143-152.
16. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; **142**: 404-409.
17. Tan JS, Wang JJ, Liew G, Rochtchina E, Mitchell P. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmology* 2008; **92**: 509-512.

18. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; **(42)**: 265-274.
19. Higgins Gareth T, Huai Wang J, Dockery P, Philip E. Cleary and H. Paul Redmond. Induction of Angiogenic Cytokine Expression in Cultured RPE by Ingestion of Oxidized Photoreceptor Outer segments. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**: 1775-1782.
20. Robert B, Nussenblatt M, Gordon Byrnes H, Sen N, Yeh S, Faia L, et al. A randomized pilot study of systemic immunosuppression in the treatment of age-related macular degeneration with choroidal neovascularization. *Retina* 2010; **30**(10): 1579-1587.