



Peran Suplementasi AREDS2 dalam Menurunkan Progresivitas Age-related Macular Degeneration

Jessica Valencia¹, Floretta Dwinovi Pangputri²

¹RSU Medika Djaya Pontianak, ²Klinik Pratama Medic Centre Karimun, Indonesia

ABSTRAK

Age-related macular degeneration (AMD) merupakan penyakit degeneratif makula yang menjadi penyebab utama hilangnya penglihatan *irreversible* pada lanjut usia di negara maju. Prevalensi AMD di populasi Asia sebesar 6,8% untuk AMD tahap awal dan 0,56% untuk AMD tahap lanjut. Peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang tidak dapat diimbangi oleh sistem antioksidan di retina menyebabkan kerusakan struktural lapisan epitel pigmen retina (EPR). Kerusakan ini mengakibatkan disfungsi sel EPR, akumulasi drusen, dan progresivitas penyakit menuju tahap lanjut. Suplementasi antioksidan seperti formulasi AREDS2 merupakan pilihan terapi yang dapat menurunkan progresivitas AMD dari tahap menengah ke tahap lanjut. Formulasi AREDS2 terdiri dari lutein, zeaxanthin, vitamin C, vitamin E, zinc, dan copper yang bekerja melalui berbagai mekanisme untuk melindungi retina dari stres oksidatif, menghambat inflamasi, dan memperbaiki fungsi seluler. Tinjauan pustaka ini mengulas peran suplementasi AREDS2 dalam AMD beserta mekanisme kerja masing-masing komponennya dalam menurunkan progresivitas penyakit dan mempertahankan fungsi penglihatan pada pasien lanjut usia.

Kata Kunci: Age-related macular degeneration, antioksidan, AREDS2, suplementasi.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative macular disease that is the leading cause of irreversible vision loss in the elderly in developed countries. The prevalence of AMD in Asian populations is 6.8% for early-stage AMD and 0.56% for late-stage AMD. Increased production of reactive oxygen species (ROS) that cannot be balanced by the retinal antioxidant system causes structural damage to the retinal pigment epithelium (RPE) layer. This damage results in RPE cell dysfunction, drusen accumulation, and disease progression to advanced stages. Antioxidant supplementation such as the AREDS2 formulation is a therapeutic option that can reduce AMD progression from intermediate to late stages. The AREDS2 formulation consists of lutein, zeaxanthin, vitamin C, vitamin E, zinc, and copper, which work through various mechanisms to protect the retina from oxidative stress, inhibit inflammation, and restore cellular function. This literature review discusses the role of AREDS2 supplementation in AMD along with the mechanism of action of each component in reducing disease progression and maintaining visual function in elderly patients. **Jessica Valencia, Floretta Dwinovi Pangputri. The Role of AREDS2 Supplementation in Reducing the Progression of Age-Related Macular Degeneration.**

Keywords: Age-related macular degeneration, antioxidant, AREDS2, supplementation.

<https://doi.org/10.55175/cdk.v53i03.2135>



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Age-related macular degeneration (AMD) merupakan penyakit degeneratif makula yang menjadi penyebab utama hilangnya penglihatan *irreversible* pada lanjut usia di negara maju.¹ Dengan bertambahnya populasi lanjut usia, maka diperkirakan jumlah pengidap AMD di dunia juga semakin meningkat hingga sekitar 300 juta di tahun 2040.² Menurut studi awal, kasus AMD lebih sering pada ras berkulit putih, namun

beberapa studi terbaru di Cina, India, Jepang, Taiwan, dan Singapura menunjukkan bahwa prevalensi AMD di populasi Asia tidak jauh berbeda dengan prevalensi AMD di kalangan ras berkulit putih, yaitu sekitar 6,8% untuk AMD tahap awal dan 0,56% untuk AMD tahap lanjut.³ Di Indonesia, belum tersedia data insiden AMD, namun diduga prevalensinya meningkat karena kesulitan deteksi dini, pencegahan, dan tatalaksananya.⁴

Secara konvensional, AMD diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu AMD tipe non-neovaskular (*dry*) dan AMD tipe neovaskular (*wet*). AMD tipe nonneovaskular lebih sering ditemukan (sekitar 90%) ditandai dengan gambaran *geographic atrophy* (GA) pada tahap lanjut. Meskipun AMD tipe neovaskular lebih jarang, tipe ini lebih cepat memburuk hingga hilangnya penglihatan. AMD tipe neovaskular memiliki beberapa gambaran khas berupa *choroidal neovascularization*

Alamat Korespondensi jsscvallencia1@gmail.com



(CNV), *pigment epithelial detachment* (PED), *retinal angiomatous proliferation* (RAP), dan *polypoidal choroidal vasculopathy* (PCV).⁵ Saat ini, klasifikasi AMD lebih umum didasarkan atas tingkat keparahannya (**Tabel**).⁶

PATOGENESIS AMD

Meskipun sudah banyak studi yang meneliti AMD, patogenesisnya belum diketahui pasti. Beberapa hipotesis menduga AMD merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan. Faktor genetik merupakan salah satu faktor risiko AMD yang tidak dapat dimodifikasi, selain faktor usia dan ras. Risiko AMD meningkat pada individu yang memiliki riwayat dalam keluarga. Gaya hidup seperti merokok dan diet tinggi lemak juga meningkatkan risiko AMD.⁵ Paparan yang tinggi terhadap sinar matahari dan polusi udara diduga menjadi faktor lingkungan yang berkaitan dengan risiko AMD.⁷

Makula merupakan area berbentuk oval di tengah retina dengan diameter sekitar 5 mm. Di tengah makula terdapat fovea yang memiliki konsentrasi sel kerucut terbanyak, sehingga menghasilkan penglihatan dengan resolusi tinggi. Fovea tersusun dari anterior ke posterior atas beberapa lapisan, yaitu lapisan pleksiformis dalam, lapisan inti luar, lapisan sel fotoreseptor (sel batang dan sel kerucut), dan lapisan epitel pigmen retina (EPR). EPR memiliki beberapa fungsi, antara lain fagositosis terhadap membran fotoreseptor segmen luar, mempertahankan fungsi fisiologis koriokapiler, melakukan konversi dan penyimpanan retinoid, melakukan absorpsi cahaya yang berpencah, serta melakukan transport ion dan cairan. Makula mendapat suplai darah dari koriokapiler, lapisan paling dalam koroid. Di antara permukaan basal EPR dengan koriokapiler, terdapat sawar elastis yang berperan penting dalam transpor dan pertukaran hasil metabolisme, disebut

membran Bruch (**Gambar 1**).⁸

Salah satu struktur penting yang terlibat dalam patogenesis AMD adalah lapisan EPR yang berperan penting dalam pertukaran nutrisi dengan zat sisa metabolisme dari lapisan sel fotoreseptor; perubahan pada lapisan EPR berdampak pada munculnya AMD.⁸ Pada tipe nonneovaskular (*dry*), AMD diawali dengan akumulasi deposit ekstraselular yang disebut drusen, serta kerusakan pigmen akibat disfungsi sel-sel EPR. Pada tipe neovaskular (*wet*), lapisan EPR tetap utuh namun terbentuk agen angiogenik, yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru dari koriokapiler, disebut *choroidal neovascularization* (CNV) (**Gambar 2**).⁹

Stres oksidatif merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap perubahan struktur makula. Karena tingginya metabolisme di retina dibandingkan jaringan-jaringan lain, retina lebih rentan rusak akibat stres oksidatif. *Reactive oxygen species* (ROS) sebenarnya merupakan produk normal sisa metabolisme akibat penggunaan oksigen.⁸ Namun, bila produksi ROS melebihi kapasitas sistem antioksidan akibat penuaan, dapat menyebabkan kerusakan oksidatif berupa berkurangnya perbaikan sel, berkurangnya antioksidan, dan akumulasi produk sisa yang berujung pada terjadinya AMD (**Gambar 3**).¹⁰ Stres oksidatif menyebabkan kerusakan sel-sel EPR yang berperan fagositosis, atau dikenal sebagai proses autofagi. Adanya disregulasi autofagi menyebabkan peningkatan proses fagositosis oleh sel EPR pada tahap akut, namun pada tahap kronik terjadi penurunan, sehingga *lipofuscin* menumpuk, membentuk drusen.⁹

Stres oksidatif juga menyebabkan degenerasi sel-sel EPR melalui aktivasi NLRP3 (*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat and purring domain 3*) inflammasome. Aktivasi NLRP3 inflammasome menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 beta, sehingga menyebabkan inflamasi sel EPR yang mendasari patogenesis AMD. Selain itu, autofagi juga berperan dalam aktivasi NLRP3 inflammasome.¹¹

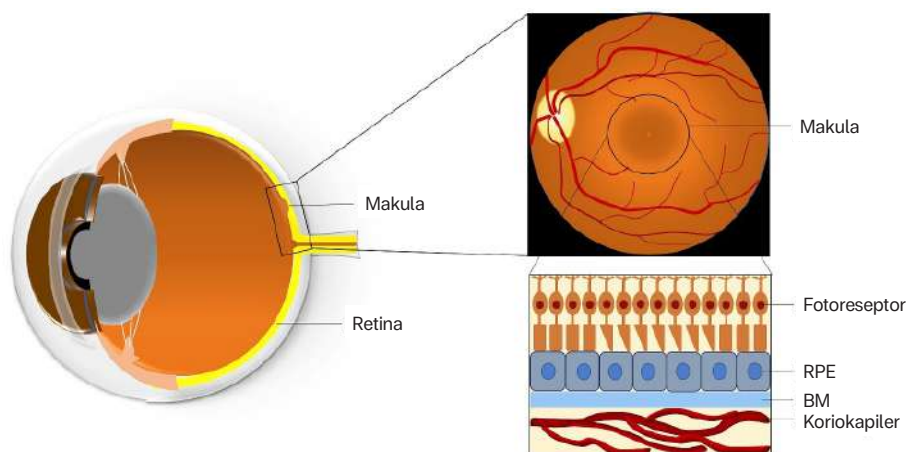
TATA LAKSANA AMD

Sampai saat ini, belum ada terapi kuratif

Tabel. Klasifikasi *age-related macular degeneration* (AMD) berdasarkan The Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee.⁶

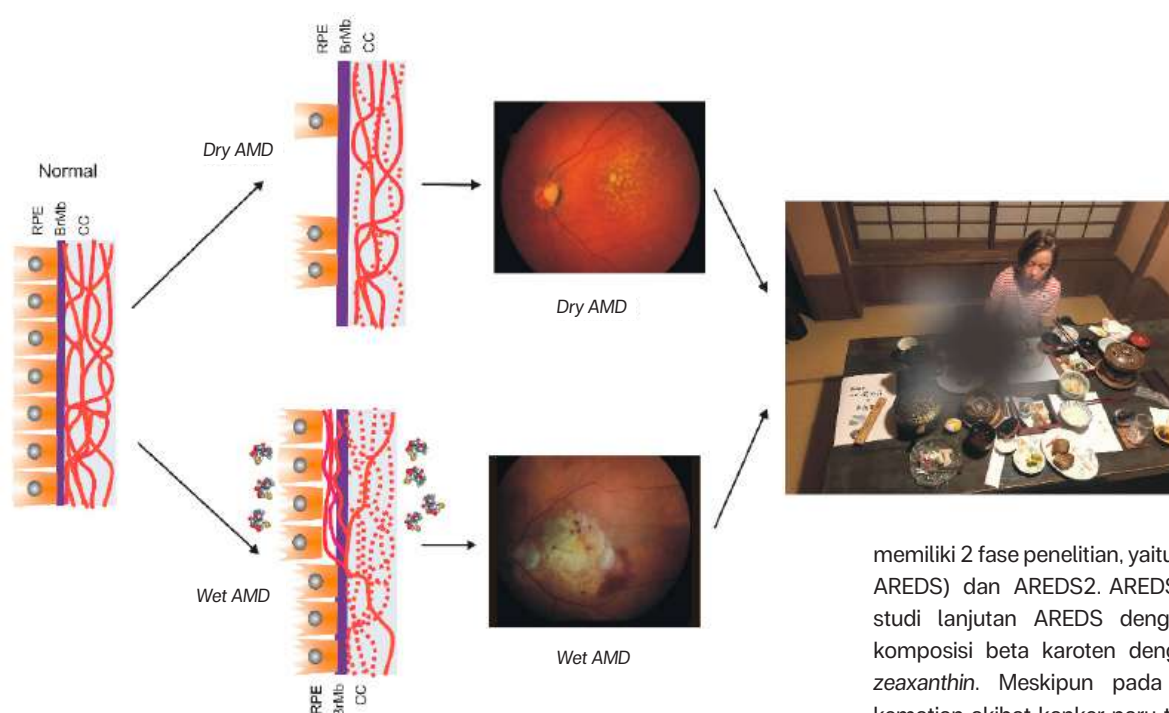
Gambaran Klinis	Klasifikasi Beckman
Tidak ada drusen atau abnormalitas pada EPR	Tidak ada AMD
Drusen $\leq 63 \mu\text{m}$ (disebut juga <i>druplets</i>) dan tidak ada abnormalitas pada EPR	Proses penuaan normal (<i>normal aging</i>)
Drusen $63\text{--}125 \mu\text{m}$ dan tidak ada abnormalitas pada EPR	AMD tahap awal (<i>early</i>)
Drusen $\geq 125 \mu\text{m}$ dan/atau ada abnormalitas pada EPR	AMD tahap menengah (<i>intermediate</i>)
AMD tipe neovaskular dan/atau <i>geographic atrophy</i> (GA)	AMD tahap lanjut (<i>late</i>)

Keterangan: EPR: Epitel pigmen retina.



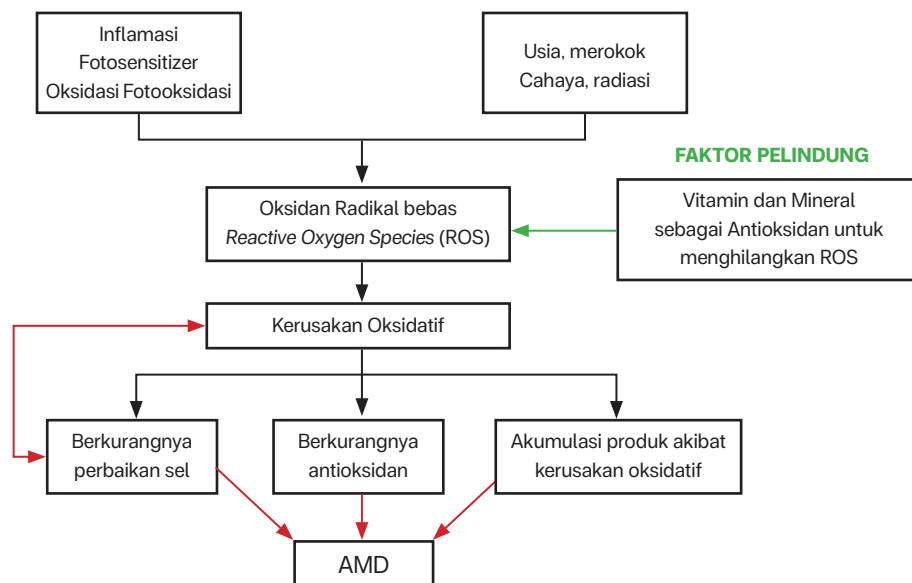
Gambar 1. Anatomi dari makula.⁹

Keterangan: RPE: *retinal pigment epithelium*; BM: *Bruch's membrane*.



Gambar 2. Patogenesis AMD tipe nonneovaskular (dry) dan tipe neovaskular (wet).⁹

Keterangan: RPE: Retinal pigment epithelium; BrM: Bruch's membrane; CC: Choriocapillaris; AMD: Age-related macular degeneration.



Gambar 3. Peran stres oksidatif dalam patogenesis AMD.¹⁰

Keterangan: AMD: Age-related macular degeneration.

untuk AMD, sehingga tata laksana AMD lebih berfokus pada perlambatan progresivitas penyakit. Pada AMD tipe neovaskular (wet), terapi injeksi anti-VEGF (pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, atau brolucizumab) dapat membatasi neovaskularisasi. Pada AMD tipe nonneovaskular (dry), pemberian antioksidan seperti suplementasi AREDS yang bekerja pada berbagai jalur patogenesis

AMD dapat menjadi pilihan terapi untuk menurunkan progresivitas penyakit dari tahap menengah (*intermediate*) menjadi tahap lanjut (*late*) sebesar 25% dalam 5 tahun.^{11,12}

AREDS atau Age-Related Eye Disease Study merupakan penelitian yang bertujuan menilai efektivitas suplementasi AREDS terhadap progresivitas degenerasi makula. AREDS

memiliki 2 fase penelitian, yaitu AREDS1 (atau AREDS) dan AREDS2. AREDS2 merupakan studi lanjutan AREDS dengan mengganti komposisi beta karoten dengan *lutein* dan *zeaxanthin*. Meskipun pada studi AREDS kematian akibat kanker paru tidak signifikan, *risk-benefit ratio* beta karoten antara AMD dan kanker paru tidak dapat dinilai.¹³ Perubahan komposisi ini karena adanya penelitian beta karoten yang meningkatkan risiko kanker paru pada perokok.¹⁴

Berdasarkan penelitian epidemiologi *follow-up* jangka panjang kohort AREDS2,¹⁴ didapatkan bahwa *lutein/zeaxanthin* aman sebagai pengganti beta karoten dalam suplementasi AREDS2. Penambahan *lutein/zeaxanthin* memberikan efek positif sebesar 2,7% terhadap penurunan progresivitas AMD.¹⁴ Terapi AREDS menunjukkan potensi mengurangi angiogenesis serta inhibisi interaksi antara makrofag dan endotel pada sel endotel mencit dan kultur *human retinal pigment epithelium-choroid organ*.¹¹

Mekanisme Kerja Komponen AREDS2

Komponen dalam suplementasi AREDS2 merupakan komponen sistem antioksidan retina yang terdiri dari *lutein*, *zeaxanthin*, vitamin C, vitamin E, *zinc*, *copper*, dan asam lemak tidak jenuh. Masing-masing komponen memiliki peran dan mekanisme kerja spesifik, antara lain vitamin (C dan E) dan karotenoid (*lutein* dan *zeaxanthin*) yang bekerja sebagai penangkap radikal bebas, *zinc* dan *copper* sebagai kofaktor mendukung enzim antioksidatif, serta asam lemak tidak jenuh (*omega 3*) sebagai *antiapoptotic factor*.¹¹ Saat ini, suplementasi AREDS2 tidak mengandung



asam lemak tidak jenuh karena berdasarkan penelitian AREDS2, hasilnya tidak signifikan dalam menurunkan progresivitas AMD.^{14,15}

1. Lutein dan Zeaxanthin (LZ)

Lutein dan zeaxanthin (LZ) merupakan *xanthophyll carotenoids*, pigmen berwarna kuning atau jingga yang diproduksi oleh tanaman. LZ bersifat larut lemak, sehingga membutuhkan lemak untuk penyerapan di usus dan transportasi di pembuluh darah. LZ dapat ditemukan di retina, lensa, otak, testis, kelenjar adrenal, paru, dan kulit karena terlibat dalam proses penglihatan, fungsi kognitif, dan pewarnaan kulit. LZ hanya disintesis oleh tumbuhan, paling banyak terdapat pada sayuran hijau, kuning telur, kubis, dan paprika.¹⁶

Di mata, LZ terletak di lapisan prereseptor retina. LZ bekerja sebagai penyaring *blue light* gelombang pendek yang berbahaya karena sangat reaktif dan meningkatkan degenerasi retina. Penyaringan *blue light* dapat menurunkan efek *glare*, penghamburan cahaya, dan abrasi kromatik, sehingga meningkatkan penglihatan. Selain sebagai penyaring, LZ juga memiliki efek bioprotektif lain, antara lain sebagai penangkap radikal bebas dari *blue light*, antiangiogenik, antiinflamasi, stimulator sistem imun, modulator jalur sinyal interselular

melalui *nexus-like connections*, regulator siklus sel, regulator faktor pertumbuhan, serta stabilisator membran sel melalui pengikatan LZ pada mikrotubulus sitoskeleton (**Gambar 4**).¹⁶ Pada model mencit dan kultur sel EPR didapatkan bahwa lutein memperbaiki *tight junctions* sel EPR, menurunkan produksi ROS dan meningkatkan aktivitas enzim SOD (*superoxide dismutase*), sedangkan zeaxanthin memperkuat integritas mitokondria dan fungsi sel EPR seperti peningkatan ekspresi gen antioksidatif.¹¹

2. Vitamin C

Vitamin C merupakan antioksidan utama untuk menurunkan ROS. Sampai saat ini, belum ada hasil penelitian yang menunjukkan efek vitamin C terhadap progresivitas AMD. Namun, vitamin C dinilai memberikan efek positif bila dikombinasikan dengan antioksidan lain.¹⁵ Penelitian tingkat molekular mendapatkan bahwa vitamin C menurunkan aktivasi *inflammasome* makrofag dan menurunkan stres oksidatif akibat H_2O_2 .¹¹ Studi lain menemukan terapi kombinasi vitamin C dan *valproate acid* mengubah sel *human fetal EPR* (fEPR) menjadi sangat proliferasif melalui peningkatan SOX2, faktor transkripsi yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel progenitor retina, fEPR dapat berdiferensiasi menjadi

sel EPR, fotoreseptor, dan sel mesenkim lainnya.¹⁷

3. Vitamin E

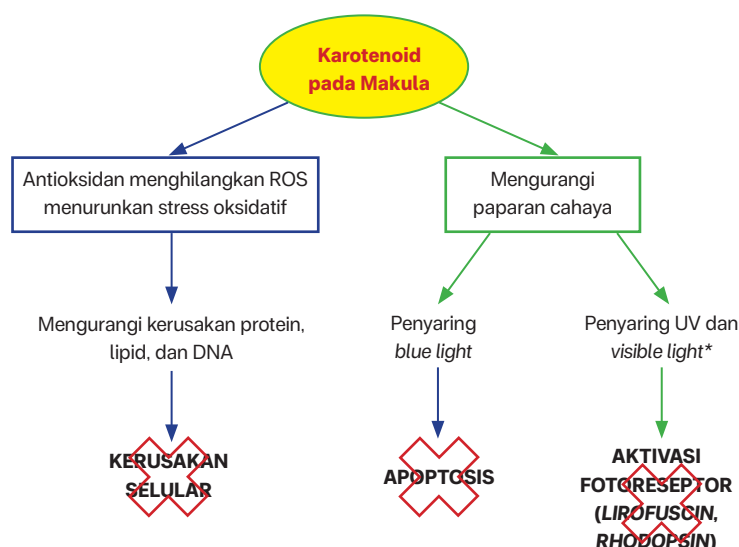
Vitamin E merupakan vitamin larut lemak dan pemusnah radikal bebas. Studi membuktikan bahwa suplementasi vitamin E menurunkan progresivitas AMD.¹⁵ Fotoreseptor dan EPR memiliki konsentrasi vitamin E paling tinggi dibanding jaringan lain. Fotoreseptor dan segmen luar reseptor batang paling rentan mengalami kerusakan oksidatif melalui peroksidasi karena 65% membrannya terdiri dari asam lemak tidak jenuh. Vitamin E bekerja menurunkan peroksidasi lipid, sehingga mengurangi kerusakan fototoksik dan meningkatkan viabilitas sel EPR ketika terpapar stres oksidatif.^{11,18}

Insufisiensi vitamin E meningkatkan akumulasi *lipofuscin* di EPR melalui peningkatan konversi komponen fotoreseptor yang difagosit berubah menjadi granula pigmen *autofluorescence*. Akumulasi *lipofuscin* ini akan meningkatkan risiko terbentuk drusen besar.^{15,18} Suplementasi vitamin E sendiri tidak dapat mencegah atau memperlambat onset AMD.

4. Zinc dan Copper

Zinc dan *copper* merupakan mineral lapisan fotoreseptor dan EPR. Zinc dan *copper* bekerja sebagai kofaktor enzim mata, termasuk *copper-zinc superoxide dismutase* yang merupakan sistem antioksidan utama.^{10,15} Zinc merupakan mikronutrien esensial dalam struktur dan fungsi kompleks protein. Zinc tersimpan dalam *melanosome* di retina. *Melanosome* di EPR menurun seiring usia diikuti dengan peningkatan jumlah granula *lipofuscin* dan *melanolipofuscin*, sehingga menurunkan regenerasi *rhodopsin* dan proses fototransduksi di fotoreseptor.⁹

Studi AREDS mendapatkan bahwa suplementasi *zinc oxide* 80 mg, baik sendiri maupun kombinasi dengan antioksidan lain, terbukti menurunkan progresivitas AMD. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa defisiensi zinc



**visible light* adalah cahaya yang bisa dilihat oleh mata manusia dengan rentang gelombang 400-760nm.

Gambar 4. Mekanisme kerja karotenoid.¹⁶



dan *copper* pada jaringan mata meningkatkan stres oksidatif yang menyebabkan AMD.¹⁰ Pada tingkat molekuler, suplementasi *zinc* dapat mengubah transkripsi gen pada EPR yang berkaitan dengan homeostasis seluler, integritas membran Bruch, serta aktivitas fagosit dan polaritas selular yang penting bagi fotoreseptor.¹⁹ *Zinc* memperbaiki produksi ATP mitokondria dan memperkuat struktur lisosom serta viabilitas sel EPR terhadap paparan stres oksidatif.¹¹ Mekanisme kerja *zinc* berkaitan dengan autofagi yang terjadi di retina. Pada triad *zinc*-autofagi-AMD *zinc* menstimulasi autofagi dari granul *lipofuscin*.⁹ *Lipofuscin* (*lipofuscinogenesis*) terbentuk karena gangguan autofagi. Defisiensi *zinc* meningkatkan stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan *lipofuscinogenesis*.⁹

Efek *zinc* pada insiden AMD mungkin berkaitan dengan faktor genetik, yaitu individu dengan gen *complement factor H* (CFH), *age-related maculopathy susceptibility* (ARMS2), *pleckstrin homology domain-containing A1* (PLEKHA1). Sebuah studi di Rotterdam mendapatkan bahwa suplementasi *zinc*

lebih bermakna untuk pasien dengan gen CFH, sedangkan suplementasi AREDS2 lebih bermakna untuk pasien dengan gen ARMS2. Namun, studi ini masih dipertanyakan, sehingga disimpulkan bahwa suplementasi *zinc* tetap bermakna tanpa melihat latar belakang genetiknya.⁹

5. Asam Lemak Tidak Jenuh (Omega 3)

Eicosapentenoic acid (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) merupakan komponen esensial. Beberapa penelitian^{10,15} mendapatkan bahwa asupan asam lemak omega 3 berhubungan dengan AMD. Konsumsi ikan minimal 1 minggu sekali menurunkan risiko *age-related maculopathy* sebesar 40%, konsumsi ikan 3 kali seminggu menurunkan insiden *late age-related maculopathy* (OR 0,25).^{10,15}

Studi AREDS2 mendapatkan tidak ada hubungan antara konsumsi asam lemak omega 3 dan risiko AMD, hasil ini bisa disebabkan adanya perbedaan dalam campuran atau variasi ikan yang dikonsumsi. Konsumsi ikan tetap harus didukung pada pasien AMD.¹⁶

Omega 6 dari minyak goreng yang bersifat proinflamasi berbeda dengan omega 3 dari ikan, kacang-kacangan, dan biji-bijian yang bersifat antiinflamasi. Penelitian mendapatkan bahwa asupan tinggi omega 6 meningkatkan risiko AMD, sedangkan asupan tinggi omega 3 menurunkan risiko AMD.¹⁰ Asam lemak omega (EPA, DHA, DPA) berfungsi mencegah apoptosis dan sinyal proinflamasi misalnya menekan aktivasi inflammasome makrofag.¹¹

SIMPULAN

Age-related macular degeneration (AMD) merupakan penyakit degeneratif makula yang menjadi penyebab utama hilangnya penglihatan *irreversible* pada usia lanjut di negara maju. Prevalensi AMD di Indonesia diperkirakan meningkat karena sulitnya deteksi dini, pencegahan, dan tatalaksananya. Stres oksidatif merupakan faktor penting dalam terjadinya AMD. Hingga saat ini belum ada terapi kuratif untuk AMD. Penelitian AREDS2 membuktikan suplementasi antioksidan dapat menurunkan progresivitas AMD tahap menengah (*intermediate*) ke tahap lanjut (*late*) karena bekerja pada berbagai jalur patogenesis AMD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riordan-Eva P, Augsburger J, Vaughan & Asbury's general ophthalmology. 19th ed. United States: McGraw-Hill; 2018.
2. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2021;9(1):62–79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
3. Cheung CMG, Tai ES, Kawasaki R, Tay WT, Lee JL, Hamzah H, et al. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian cohort. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(4):480–6. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.376.
4. Supanji, Perdamaian ABI, Aulia R, Adelia RK, Prayogo ME, Widayanti TW, et al. Smoking as a risk factor for rs10490924 variant age-related macular degeneration in Yogyakarta, Indonesia. *Mal J Med Health Sci*. 2020;16(SUPP15):1–5.
5. Salmon JF. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach. 9th ed. China: Elsevier; 2020.
6. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036.
7. Hunt MS, Chee YE, Saraf SS, Chew EY, Lee CS, Lee AY, et al. Association of environmental factors with age-related macular degeneration using the Intelligent Research in Sight Registry. *Ophthalmol Sci*. 2022;2(4):100195. doi: 10.1016/j.xops.2022.100195.
8. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-related macular degeneration: role of oxidative stress and blood vessels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1296. doi: 10.3390/ijms22031296.
9. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, Szczepanska J, Chojnacki C, Kaarniranta K. Zinc and autophagy in age-related macular degeneration. *IJMS*. 2020;21(14):4994. doi: 10.3390/ijms21144994.
10. Arslan S, Kadayifcilar S, Samur G. The potential role of dietary antioxidant capacity in preventing age-related macular degeneration. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(5):424–32. doi: 10.1080/07315724.2018.1538830.



11. Harju N. Regulation of oxidative stress and inflammatory responses in human retinal pigment epithelial cells. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(S273):3–59. doi: 10.1111/aos.15275.
12. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, Elman MJ, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report no. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):142–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.
13. 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. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417.
14. Chew EY, Clemons TE, Agron E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, et al. Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and ω -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmology*. 2022;140(7):692–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640.
15. Parodi MB, Mollo MR, Brunoro A, Arrigo A, Romano F. Micronutrients and benefits of supplementation for reducing the risk of progression of age-related macular degeneration – an update. *Eur Ophthalmic Rev*. 2018;12(1):39. doi: <https://doi.org/10.17925/EOR.2018.12.1.39>.
16. Mrowicka M, Mrowicki J, Kucharska E, Majsterek I. Lutein and zeaxanthin and their roles in age-related macular degeneration—neurodegenerative disease. *Nutrients* 2022;14(4):827. doi: 10.3390/nu14040827.
17. Shen H, Ding C, Yuan S, Pan T, Li D, Li H, et al. Vitamin C- and valproic acid-induced fetal RPE stem-like cells recover retinal degeneration via regulating SOX2. *Molecular Ther*. 2020;28(7):1645–57. doi: 10.1016/j.jymthe.2020.04.008.
18. Edwards G, Olson CG, Euritt CP, Koulen P. Molecular mechanisms underlying the therapeutic role of vitamin E in age-related macular degeneration. *Front Neurosci*. 2022;16:890021. doi: 10.3389/fnins.2022.890021.
19. Emri E, Cappa O, Kelly C, Kortvely E, SanGiovanni JP, McKay BS, et al. Zinc supplementation induced transcriptional changes in primary human retinal pigment epithelium: a single-cell RNA sequencing study to understand age-related macular degeneration. *Cells*. 2023;12(5):773. doi: 10.3390/cells12050773.