

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Demir Metabolizması Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Iron Metabolism Parameters in Age Related Macular Degeneration

Nilay YÜKSEL¹, Berna AYAN², Hasan ALTINKAYNAK³, Merve ERGİN⁴, Piraye KÜRKÇÜOĞLU⁵

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD), serumda demir metabolizması parametrelerinin rolünü araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2014 - Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne başvuran 24 kuru tip YBMD hastası Grup 1; 20 yaş tip YBMD hastası Grup 2'yi oluştururken; 25 sağlıklı birey kontrol grubunu (Grup 3) oluşturdu. YBMD tanısı, optik koherens tomografi ve bazı olgularda flurosein anjiyografi ile konuldu. Tüm hastaların serum demir, ferritin, transferrin, total demir bağlama kapasiteleri (TDBK) ve hemoglobin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.06$, $p = 0.45$ sırasıyla). Ortalama serum demir düzeyleri, Grup 1 ($66.4 \pm 17.9 \mu\text{g/dL}$) ve Grup 2 ($80.7 \pm 35.8 \mu\text{g/dL}$) arasında benzer ($p = 0.59$) iken; her iki gruptaki düzeyler Grup 3'e ($58.2 \pm 22.5 \mu\text{g/dL}$) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p = 0.01$, $p = 0.02$; sırasıyla). Grup 2'deki ortalama serum ferritin ($104.2 \pm 79.2 \text{ ng/mL}$) değerlerinin Grup 1 ($74.9 \pm 54.2 \text{ ng/mL}$) ve Grup 3'ten ($55.8 \pm 39.8 \text{ ng/mL}$) yüksek olduğu izlendi ($p = 0.03$, $p = 0.01$; sırasıyla). Grup 1'deki ortalama serum ferritin düzeyleri de Grup 3'ten daha yüksek tespit edildi ($p = 0.04$). Her üç grupta, ortalama TDBK, ortalama serum transferrin düzeyleri, ortalama hemoglobin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.68$, $p = 0.29$, $p = 0.09$; sırasıyla).

Sonuç: YBMD'li hastalarda saptanan yüksek serum demir ve ferritin seviyeleri YBMD'de görülen kan retina bariyerinin hasarlanmasına bağlı olarak, retinal dokularda demir birikimine sebep olabilir. Oksidatif stres kaynağı olan demirin YBMD patogenezindeki tam rolünü anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: demir metabolizması; enflamasyon; oksidatif stres; yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the role of serum iron metabolism parameters in age-related macular degeneration (ARMD).

Materials and Method: Twenty-four patients with dry ARMD (Group 1), 20 patients with wet ARMD (Group 2) and 25 healthy controls (Group 3) who were followed up at ophthalmology department of Ataturk Training and Research Hospital between November 2014 and April 2015 were included in this study. Diagnosis of ARMD was made by optical coherence tomography and fluorescein angiography. Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity (TIBC) and hemoglobin level were measured in all patients.

Results: There was no statistically significant difference between groups in terms of sex and age ($p=0.06$, $p=0.45$; respectively). The mean serum iron levels were similar in Group 1 ($66.4 \pm 17.9 \mu\text{g/dL}$) and Group 2 ($80.7 \pm 35.8 \mu\text{g/dL}$) ($p=0.59$) and the higher levels in these groups were statistically significant when compared to Group 3 ($58.2 \pm 22.5 \mu\text{g/dL}$) ($p=0.01$, $p=0.02$; respectively). The mean serum ferritin levels were higher in Group 2 ($104.2 \pm 79.2 \text{ ng/mL}$) than Group 1 ($74.9 \pm 54.2 \text{ ng/mL}$) and Group 3 ($55.8 \pm 39.8 \text{ ng/mL}$) ($p=0.03$, $p=0.01$; respectively). The mean serum ferritin levels were higher in Group 1 when compared to Group 3 ($p=0.04$). The mean TIBC, serum transferrin and hemoglobin levels were similar among three groups ($p=0.68$, $p=0.29$, $p=0.09$; respectively).

Conclusions: The higher level of serum iron and ferritin levels in ARMD may be related to iron accumulation in retinal tissues due to breakdown of blood-retinal barrier. Further studies are needed to understand the exact role of iron as a source of oxidative stress in ARMD.

Key words: age related macular degeneration; inflammation; iron metabolism; oxidative stress.

1- Uz. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

2- Asist. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

2- Uz. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

2- Uz. Dr., 25 Aralık Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Gaziantep- TÜRKİYE

3- Uz. Dr., Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 21.07.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 06.09.2016

Ret-Vit 2017;26:143-146

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Nilay YÜKSEL

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları

Ankara - TÜRKİYE

Phone: +90 312 291 2525

E-mail: ozturk.nilay@gmail.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), retina, retina pigment epiteli (RPE) ve koroidin progresif dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kuru (nonneovasküler veya atrofik), yaş (neovasküler veya eksudatif) form olmak üzere iki gruba ayrılır. YBMD; yaşlanma, genetik, çevresel etkileşimler ve yaşam tarzı gibi faktörlerin birbirleriyle etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır.¹

Maküla, yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle endojen ve ekzojen pek çok oksidatif stres kaynağına maruz kalan özellikli bir dokudur. Yaşlanma ile beraber, antioksidan kapasitenin aşıldığı durumlarda, reaktif oksijen türleri (ROT), oksidatif strese yol açarak retinal hücre ölümüne neden olmaktadır.² Oksidatif stres ve oksidatif stresin tetiklediği inflamasyonun, YBMD gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^{3,4} Pek çok çalışmada, antioksidan diyet desteğinin YBMD gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir.⁵

Metabolizmada çok önemli fonksiyonlara sahip olan demir, organizmadaki ROT'ların en önemli kaynaklarından bir tanesidir. Demir, hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında Fenton reaksiyonu ile en zararlı ROT olarak bilinen hidroksil radikali (·OH) oluşumuna neden olur. Demir elementinin, ROT oluşumu ve dolayısıyla oksidatif stres ile olan bağlantısından yola çıkılarak; pek çok çalışmada demir metabolizması ve YBMD arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶⁻¹⁰

Biz de bu çalışmada, kuru ve yaş tip YBMD tanısı olan olgularda, demir metabolizmasının sistemik değerlendirilmesini sağlayan, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin, ferritin ve hemoglobin düzeylerini değerlendirmeyi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2014 - Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne başvuran 24 kuru tip YBMD hastası Grup 1; 20 yaş tip YBMD hastası Grup 2'yi oluştururken; yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 25 sağlıklı birey kontrol grubunu (Grup 3) oluşturdu.

Tüm hastalara, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, intraoküler basınç ölçümü, slit lamba ve fundus muayenesi yapıldı. YBMD tanısı, optik koherens tomografi (OKT, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) ve flurosein anjiyografi (FA, Topcon IMAGENet) ile konuldu. Hasta seçimi ve gruplandırılmasında, AREDS kategori 2, 3 ve 4'e (coğrafik atrofi alt tipi) uyanlar kuru tip; AREDS kategori 4'e (koroidal neovaskülarizasyon veya neovasküler makülopati alt tipi) uyanlar yaş tip olarak kabul edildi.¹¹ Kronik böbrek, karaciğer, romatolojik, hematolojik, kanser ve enflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası tam kan sayımı (Hemoglobin) için EDTA'lı tüpe, demir, demir bağlama kapasite-

tesi (TDBK), ferritin ve transferrin düzeylerinin çalışılması için ise antikoagülan içermeyen tüpe venöz kandan örnek alındı. Serum demir, transferrin ve ferritin seviyeleri ticari kitlerle (Roche, Mannheim, Germany) otoanalizatörlerle (cobas e601 and cobas c501, Roche, Mannheim, Germany) çalışıldı. Hemoglobin ölçümü için tam kan sayımı ölçümleri XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japonya) cihazı ile gerçekleştirildi.

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım varsayımlarını sağlayan ikiden fazla gruba ait ortalamaların karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi ve sonrasında post hoc için varyanslar homojen olduğundan Tukey testi kullanıldı. Gruplar arası cinsiyet oranları ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup 1'deki (Kuru tip YBMD) 24 olgunun 13'ü kadın, 11'i erkekti. Grup 2'deki (Yaş tip YBMD) 20 olgunun 9'u kadın, 11'i erkekti. Sağlıklı bireylerden oluşan Grup 3'deki 25 hastanın 16'sı kadın, 9'u erkekti. Grup 1, 2 ve 3'te yaş ortalaması sırasıyla 70.3 ± 9.6 (46-85), 70.5 ± 8.6 (45-83), 70.3 ± 6.9 (41-80) idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0.06, p = 0.45; sırasıyla).

Ortalama serum demir düzeyleri, Grup 1 (66.4 ± 17.9 µg/dL) ve Grup 2 (80.7 ± 35.8 µg/dL) arasında benzer (p = 0.59) iken; her iki gruptaki düzeyler Grup 3'e (58.2 ± 22.5 µg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p = 0.01, p = 0.02; sırasıyla) (Tablo 1).

Ortalama serum ferritin düzeyleri incelendiğinde, Grup 2'deki (104.2 ± 79.2 ng/mL) değerlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup 1 (74.9 ± 54.2 ng/mL) ve Grup 3'ten (55.8 ± 39.8 ng/mL) yüksek olduğu izlendi (p = 0.03, p = 0.01; sırasıyla). Grup 1'deki ortalama serum ferritin düzeyleri de Grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi (p = 0.04) (Tablo 1).

Her üç grupta, ortalama TDBK, ortalama serum transferrin düzeyleri, ortalama hemoglobin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.68, p = 0.29, p = 0.09; sırasıyla) (Tablo 1).

TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde, 65 yaş üstünde, görme kaybının en önemli sebebidir.¹² Erken dönemlerde, RPE'de drusen bi-

Tablo 1: YBMD olan olgular ile kontrol grubunun serum demir parametreleri.

	Grup 1 Kuru Tip YBMD (n = 24)	Grup 2 Yaş Tip YBMD (n = 20)	Grup 3 Kontrol (n = 25)	p*		
				Grup 1 – Grup 2	Grup 1 – Grup 3	Grup 2 – Grup 3
Demir (µg/dL)	66.4 ± 17.9 (38-93)	80.7 ± 35.8 (30-170)	58.2 ± 22.5 (10- 110)	0.59	0.01	0.02
Total Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	347.1 ± 42.0 (269-450)	340.6 ± 50.5 (200-416)	354.1 ± 58.7 (245-496)	0.68		
Ferritin (ng/mL)	74.9 ± 54.2 (11-202)	104.2 ± 79.2 (14-325)	55.8 ± 39.8 (8-160)	0.03	0.04	0.01
Transferrin (mg/dL)	2.6 ± 0.2 (2.0-3.1)	3.0 ± 1,6 (1.9-9.0)	2.8 ± 0.5 (1.8 ± 4.4)	0.29		
Hemoglobin (gr/dL)	13.6 ± 1.4 (10.7-15.9)	12.8 ± 2.1 (10.2-15.7)	12.7 ± 1.9 (11.6-16.1)	0.09		

* p değeri One way ANOVA test ile hesaplanmıştır. Post hoc test için Tukey testi kullanılmıştır.

rikimleri ile kendini gösterir. Hastalık ilerledikçe, kuru tip YBMD’de coğrafik atrofi; yaş tip YBMD’de koroidal neovaskülarizasyon gelişir.

Oksidatif stres, YBMD etyopatogenezinde sorumlu tutulan en önemli faktörlerden biridir. Oksidatif stresin kaynağı olan ROT’ların en zararlısı olan hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$); demir ve H_2O_2 varlığında Fenton reaksiyonu ile oluşur ve karbonhidratlar, lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyolojik yapılarda oksidatif hasar yaparak hücre ölümüne neden olur.¹³ Retina, beyin ve pankreasta anormal demir birikimi ile giden aserüloplazminemi adı verilen herediter hastalığa sahip bireylerde retina pigment anormallikleri izlenirken; bir olguda sub-maküler drusen benzeri depositler tespit edilmiştir.¹⁴ İntraoküler yabancı cisime bağlı görülen oküler siderozis olgularında da, histopatolojik olarak özellikle RPE ve fotoreseptörlerin etkilendiği ve retinada fonksiyonel anormalliklere yol açtığı gösterilmiştir.¹⁵

Demir ve oksidatif stresin bu yakın ilişkisi, araştırmacıları YBMD’da demirin rolünü incelemeye yönlendirmiştir. Post-mortem çalışmalarda, YBMD’li hastaların RPE tabakası ve Bruch’s membranında, normal bireylere göre daha yüksek konsantrasyonda demir tespit edilmiştir.⁶ Jünemann ve ark., ortalama aköz hüme demir seviyelerini, kuru tip YBMD’li hastalarda 2 kat daha fazla saptamışlardır.¹⁶ Farklı çalışmalarda da, demir fazlalığının YBMD patogenezinde önemli rolü olabileceği vurgulanmıştır.^{17, 18} Bizim çalışmamızda da, serum demir düzeyleri hem kuru hem de yaş tip YBMD hastalarında kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. YBMD’de bozulmuş olan kan retina bariyeri nedeniyle, yüksek serum demiri retina dokusunda hasara sebep olmuş olabilir diye düşünmekteyiz. Serum demir düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş tip YBMD’de kuru tipe göre daha yüksek tespit edildi. Bu bulgu da, kan retina bariyerinin daha fazla bozulduğu yaş tip YBMD’deki daha ağır klinik bulguların sebebi olabilir.

Demir, retinaya transferrin ile birleşmiş şekilde endositoz-

la alınır ve dokuda ferritinle bileşik oluşturarak depolanır.¹⁹ Ferritin, demir homeostazisinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan hücre içi bir proteindir. Normal koşullarda, sitoplazmik ferritin serbest demiri bağlayarak, hücre içinde toksik etki göstermesini önler.²⁰ Patolojik durumlarda ise, hasarlı hücrelerden salınan ferritin, hücre dışı ortamda demir miktarının artmasına sebep olarak oksidatif stresi artırır ve daha ileri hücre hasarına neden olur.²¹ Oh ve ark.’nın yaptığı çalışmada, sağlıklı popülasyondaki yüksek serum ferritin seviyelerinin YBMD progresyonu ile ilişkili olabileceği ve özellikle YBMD’nin erken formlarının prediktörü olabileceğini ifade etmişlerdir.²² Ayrıca, ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için, ferritin düzeylerindeki artış, enflamasyon göstergesi olarak kabul edilir.²³ Enflamasyon ve YBMD arasındaki ilişki daha önceki bir çok çalışmada araştırılmıştır.^{24, 25} Biz de çalışmamızda, en yüksek serum ferritin düzeylerini yaş tip YBMD grubunda tespit ettik. Yine, kuru tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek serum ferritin düzeyleri ölçüldü. Bu bulgular doğrultusunda, serum ferritin düzeyleri ile YBMD arasında bir ilişki olması muhtemeldir.

Transferrin, serum demirini taşıyan esas yapıdır. Demirle birleşir ve dokuda transferrin reseptörlerine bağlanır ve hücre içine endositozla alınır. RPE ve fotoreseptörlerde transferrin ve reseptörlerinin ekspresyonu gösterilmiştir.²⁶ Dolaşımında serbest demiri bağlayan transferrin de, demirin zararlı etkilerini önler. Chowers ve ark., transferrinin ekspresyonunun, YBMD’li hastaların retinalarında, normal bireylere göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Wysokinski ve ark., YBMD’li hastalarda serum transferrin düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Bu sonucu, YBMD’li hastalarda tespit ettikleri, transferrini kodlayan genin düzenleyici bölgesindeki genetik değişkenliklerle ilişkilendirmişlerdir.¹⁰ Wysokinski ve ark. başka bir çalışmada, transferrin reseptör 2 genindeki varyasyonların YBMD gelişimi ile ilgili olabileceğini ifade etmişlerdir.⁹ Yine Wysokinski ve ark., YBMD hastalarının serumlarında yüksek miktarda-

ki çözünebilir transferrin reseptörünün seviyelerinin, YBMD gelişimi için prognostik bir belirteç olabileceğini rapor etmişlerdir.⁸ TDBK, transferrin konsantrasyonunun dolaylı ölçümü anlamına gelir. Mevcut çalışmamızda, hem transferrin hem de TDBK düzeyleri için üç grup arasında fark saptanmadı. Çalışmalar arası bu farklılıklar, hastalık süresi ve evresinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Demir metabolizması, demirin emilim, salınım, depolanma, hücre içi metabolizması gibi birkaç ve/veya spesifik biyolojik yolakla, hem hücresel hem de sistemik düzeyde kontrol edilir. Bu oldukça karmaşık olan mekanizmaların içinde, çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerin dışında da önemli düzenleyiciler vardır. Bunlardan biri olan demir-regülatuar protein-1 ve -2 genlerinin genetik polimorfizminin de kuru tip YBMD riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁷

Sonuç olarak, bu çalışmada YBMD'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek serum demir ve ferritin seviyeleri tespit edildi. Bu iki değer, yaş tip YBMD grubunda, kuru tip YBMD grubuna göre daha yüksekti. Bu bulgular, YBMD'de görülen kan retina bariyerinin hasarlanmasına bağlı olarak, retinal dokularda demir birikimine sebep olabilir. Biriken demir, oksidatif stres kaynağı olarak YBMD patogeneğinde rol oynuyor olabilir. Ancak, YBMD'de demir birikiminin bir sebep mi yoksa sonuç mu olduğu hala net değildir. Bunun için daha geniş hasta gruplarını içeren ileri biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep.* 2006;58:353-63.
- Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med.* 2012;33:399-417.
- Kaappinen A, Niskanen H, Suuronen T, Kinnunen K, Salminen A, Kaarniranta K. Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells--implications for age-related macular degeneration (AMD). *Immunol Lett.* 2012;147:29-33.
- Gao J, Liu RT, Cao S, Cui JZ, Wang A, To E, Matsubara JA. NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:690243.
- Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:220-3.
- Hahn P¹, Milam AH, Dunaief JL. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1099-105.
- Synowiec E, Pogorzelska M, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Genetic polymorphism of the iron-regulatory protein-1 and -2 genes in age-related macular degeneration. *Mol Biol Rep.* 2012;39:7077-87.
- Wysokinski D, Danisz K, Pawlowska E, Dorecka M, Romaniuk D, Robaszekiewicz J, Szaflik M, Szaflik J, Blasiak J, Szaflik JP. Transferrin receptor levels and polymorphism of its gene in age-related macular degeneration. *Acta Biochim Pol.* 2015;62:177-84.
- Wysokinski D, Blasiak J, Dorecka M, Kowalska M, Robaszekiewicz J, Pawlowska E, Szaflik J, Szaflik JP. Variability of the transferrin receptor 2 gene in AMD. *Dis Markers.* 2014;2014:507356.
- Wysokinski D, Danisz K, Blasiak J, Dorecka M, Romaniuk D, Szaflik J, Szaflik JP. An association of transferrin gene polymorphism and serum transferrin levels with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2013;106:14-23.
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R; Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1570-4.
- Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:182-91.
- Kell DB. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. *Arch Toxicol.* 2010;84:825-89.
- Dunaief JL, Richa C, Franks EP, Schultze RL, Aleman TS, Schenck JF, Zimmerman EA, Brooks DG. Macular degeneration in a patient with aceruloplasminemia, a disease associated with retinal iron overload. *Ophthalmology.* 2005;112:1062-5.
- Song D, Dunaief JL. Retinal iron homeostasis in health and disease. *Front Aging Neurosci.* 2013;28:24
- Jünemann AG, Stopa P, Michalke B, Chaudhri A, Reulbach U, Huchzermeyer C, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE, Zrenner E, Rejdak R. Levels of aqueous humor trace elements in patients with non-exudative age-related macular degeneration: a case-control study. *PLoS One.* 2013;8:e56734.
- Wong RW, Richa DC, Hahn P, Green WR, Dunaief JL. Iron toxicity as a potential factor in AMD. *Retina.* 2007;27:997-1003.
- Dunaief JL. Iron induced oxidative damage as a potential factor in age-related macular degeneration: the Cogan Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4660-4.
- Blasiak J, Skłodowska A, Ulińska M, Szaflik JP. Iron and age-related macular degeneration. *Klin Oczna.* 2009;111:174-7.
- Lin SC, Wang SY, Yoo C, Singh K, Lin SC. Association between serum ferritin and glaucoma in the South Korean population. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1414-20.
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6:748-73.
- Oh IH, Choi EY, Park JS, Lee CH. Association of Serum Ferritin and Kidney Function with Age-Related Macular Degeneration in the General Population. *PLoS One.* 2016;11:e0153624.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.
- Kaappinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:1765-86.
- Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, Ufret RL, Salomon RG, Perez VL. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med.* 2008;14:194-8.
- Yefimova MG, Jeanny JC, Guillonneau X, Keller N, Nguyen-Legros J, Sergeant C, Guillouf F, Courtois Y. Iron, ferritin, transferrin, and transferrin receptor in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2343-51.
- Chowers I, Wong R, Dentchev T, Farkas RH, Iacovelli J, Gunatilaka TL, Medeiros NE, Presley JB, Campochiaro PA, Curcio CA, Dunaief JL, Zack DJ. The iron carrier transferrin is upregulated in retinas from patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2135-40.