

DEMİR YÜKÜ İÇİN ŞELASYON TEDAVİSİ, ŞELASYON İLAÇLARI VE DOĞAL DEMİR ŞELATÖR: KURKUMİN

Gülüzar ÖZBOLAT

© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-7496-96-4

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Demir Yüğü İçin Şelasyon Tedavisi, Şelasyon
İlaçları ve Doğal Demir Şelatör: Kurkumin

Yayıncı Sertifika No

47518

Yazae

Dr. Öğr. Üyesi Gülizar ÖZBOLAT
ORCID iD: 0000-0002-3487-1088

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED008000

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

DOI

10.37609/akya.733

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaları, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özel leştirilmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Aşırı demir yüklenmesi, talasemi, aplastik anemi ve myelodisplastik sendromlar (MDS) gibi çok çeşitli hematolojik koşullarda yaşamı sürdürmek için gereken tekrarlanan kan transfüzyonlarının kaçınılmaz bir sonucudur. Demir şelasyon tedavisi olmadan, aşırı demir yüklenmesinin kardiyotoksik etkilerinden ölüm genellikle ikinci on yılda gerçekleşir. Haftada en az 5 gece deri altı Desferrioksamin (DFO) infüzyonları ile demir şelasyon tedavisinin talasemi majörde yaşam beklentisini kesin olarak uzattığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu molekül tedavi dozlarında önemli ölçüde toksik yan etkilerden uzak olmasına rağmen, hasta uyumu genellikle zayıftır ve aşırı demir yüklenmesi bugün hala ölüme yol açmaktadır.

Bu yüzden son yıllarda tıpta demir şelatörlerinin önemi artmıştır. Bunun nedeni, demirin fazlalığına karşı insan hücrelerini korumak için etkili araçların bulunmaması ve serbest radikal oluşumunda demirin rolüne bağlı olmasıdır. Diğer bir neden ise demir şelasyon tedavisi, son yıllarda aşırı demir yükü ile karakterize olmayan bozuklukların tedavisinde dahi kullanımı söz konusu olmasıdır. Bu yüzden toksik olmayan oral demir şelatörlerin geliştirilmesi üzerinde durulan bir çalışma alanı olmuştur.

Bir biyokimyacı olarak çalışma alanlarımdan bir tanesi olan demir şelatörlerin hakkında ayrıntılı ve güncel bilgiler içeren bir kitap ek-sikliğinden dolayı böyle bir çalışma yapmak istedim. Bu kitapta vücutta birçok yapısal ve işlevsel bileşenlerin ayrılmaz bir parçası olan demirin fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal süreçlerdeki kritik rolleri, demir şelasyon tedavisi, tedavide kullanılan ilaçlar, Kurkuminin farmakolojik etkileri, *in vivo* ve *in vitro* yapılan çalışmalar, hakkında bilgi verdim.

TEŞEKKÜR

Beni her zaman destekleyen, yanımda olan, heyecanımı paylaşan, varlık sebebim annem, babam, kardeşlerim, değerli arkadaşlarım, değerli hocalarım ve değersiz hocalarım bana kattıkları ve benden aldıkları her şey için sonsuz teşekkürler...

Gülüzar ÖZBOLAT

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
Demir ve İnsan Sağlığı için Önemi	3
Hemoglobin	5
Demir Metabolizması	13
Demir Döngüsü ve Depolanması	17
İnsanlarda demir dengesinin bozulması	20
Demir eksikliği	20
Demir Fazlalığı.....	21
Primer demir fazlalığı	24
Sekonder demir fazlalığı.....	26
Talasemi	27
Alfa Talasemi	29
Beta Talasemiler.....	30
Beta talasemi minör (Beta talasemi taşıyıcı)	31
Beta Talasemi Intermedia	31
Beta Talasemi Majör.....	32
Demir Toksisitesi	33
Haber Weiss tepkimesi	35
Fenton tepkimesi.....	35
Demir aracılı serbest radikal hasarının en aza indirilmesi	36
Non-Transferrine Bağlı Demir (NTBI) alımının önlenmesi.....	37
Şelasyon Tedavisi	37
Güvenli ve etkili demir şelasyonu ihtiyacı	39
Şelatörlerin tasarım özellikler: Maksimum oral etkinlik için özellikler	41
Yüksek Fe ³⁺ afinitesi için özellikler	42
Oral yoldan alım	44
Şelatlanabilir demire erişim	44
Serbest şelatörün uzun yarı ömrü	45

Toksisiteyi en aza indirecek özellikler: Şelatörlerin tasarımı	46
Demir (III) için seçicilik	46
Sınırlı lipofiliklik	46
Demir-şelatör kompleksi hızlı eliminasyon	46
Demirin minimum yeniden emilimi veya yeniden dağılımı	47
Düşük BOS penetrasyonu	47
Mikroorganizmaların büyümesine etkisi	48
Demir içeren enzimleri korurken fazla demir havuzlarını hedefleme	48
Şelatör Değerlendirmesi	48
Şelatörün demir (III) ve diğer metallerle koordinasyonu	48
Şelatörün fizikokimyasal özellikleri	49
Demir (III) kompleksinin karakterize edilmesi	49
Hücrelerde şelatörlerin değerlendirilmesi	49
Demir Şelasyonuna Başlama	51
Demir Şelasyonunun Sürdürülmesi	51
Şelatörlerin Yapıları	52
Desferoksamin B	53
Kimyasal yapısı	53
Genel özellikleri	54
DFO'un uygulanması	56
DFO ve Deferipron Kombine kullanımı	56
Avantajları	57
Deferasiroks	57
Kimyasal yapısı	57
Genel özellikleri	58
DFX uygulanması	60
Deferipron	60
Kimyasal yapısı	60
Genel özellikleri	61
DFP'nun uygulanması	63
Klinik deneylerle deneme aşamasında olan diğer şelatörler	65
8-hidroksikinolin türevleri	65

Rhodotorulik asit (RA)	65
Dexrazone (ICRF-197; DZR)	66
Aroyilhidrozonlar	66
Deferitazol	68
Tiyosemikarbazonlar	69
GT56-252	70
40SD02	71
KURKUMİN (ZERDAÇAL; ALTIN BAHARAT)	71
Kurkuminin fiziko-kimyasal özellikleri ve yapısı	75
Farmakolojik özellikler ve terapötik etkileri	77
Kinetik Özellikleri	80
Kurkuminin Antioksidan Etkisi	81
Kurkuminin Antienflamatuar Etkisi	85
Kurkuminin <i>Anti-kanser</i> etkisi	91
Nörodejeneratif hastalıklarda etkisi	98
Kurkumin ve COVID 19	99
Kurkuminin demir şelasyon etkisi	104
KAYNAKLAR	116

KAYNAKLAR

- Abdollahi, E. Momtazi AA. Johnston TP. Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? *Journal of Cellular Physiology*, 2018; 233(2), 830–848
- Adamczak A, Ożarowski M, Karpiński TM. Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceutics*. 2020; 13(7):153.
- Alavi S. Sadeghi E. Ashenagar, A. Efficacy and safety of combined oral iron chelation therapy with deferiasirox and deferiprone in a patient with beta-thalassemia major and persistent iron overload. *Blood Research*, 49, 72–73.
- Alpillakkotte S. Sreejith L. Pectin mediated synthesis of curcumin loaded poly (lactic acid) nanocapsules for cancer treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2018;48, 66–74.
- Anderson GJ. Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2017 106, 6; 1559S–1566S.
- Andrews NC. Understanding heme transport. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2508-9.
- Anitha, A. Sreeranganathan M., Chennazhi KP. Lakshmanan VK. Jayakumar, R. *In vitro* combinatorial anticancer effects of 5-fluorouracil and curcumin loaded N,O-carboxymethyl chitosan nanoparticles toward colon cancer and in vivo pharmacokinetic studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014; 88, 238–251.
- Arandi N. Haghpahan S. Safaei S. Zahedi Z. Ashrafi A. Eatemadfar P. Zarei T. Radwan AH. Taher AT. Karimi, M. Combination therapy – deferiasirox and deferoxamine – in thalassemia major patients in emerging countries with limited resources. *Transfusion Medicine*, 2015; 25, 8–12.
- Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Radiol.* 2007; 37(12): 1191–1200.
- Armand P, Kim HT, Virtanen JM, Parkkola RK, Itala-Remes MA, Majhail NS, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(8):1248–51.
- Ashrafizadeh M, Najafi M, Makvandi P, Zarrabi A, Farkhondeh T, Samarghandian S. Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2020;6(235):4985–5444.
- Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve elasyon. *Talasemi ve hemoglobinopatiler* 2007;159-173
- Aydınok Y. Talasemide Şelasyon Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics.* 2010;3(1):76-9
- Aydınok Y, Porter JB, Piga A, Elalfy M, el-Beshlawy A, Kiliç Y, Viprakasit V, Yesilipek A, Habr D, Quebe-Fehling E, Pennell DJ. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol*, 2015; 95:244–253.
- Babaei F. Nassiri-Asl M. Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Science & Nutrition*, 2020;8, 5215–5227.
- Berry A. Collacchi B. Masella R. Vari R. Cirulli F. Curcuma Longa, the “Golden Spice” to Counteract Neuroinflammation and Cognitive Decline—What Have We Learned and What Needs to Be Done. *Nutrients*, 2021; 13:5,1519.
- Bose S. Panda AK. Mukherjee S. Sa, G. Curcumin and tumor immune-editing: resurrecting the immune system. *Cell Div.* 2015; 10:6.
- Bou-Fakhredin R, Bazarbachi A-H, Chaya B, Sleiman J, Cappellini MD, Taher AT. Iron Overload and Chelation Therapy in Non-Transfusion Dependent Thalassemia. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18(12):2778.
- Bülbül A. Antrenmanın Sporcularda Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi. *Spor Bilimleri*,

- Akademisyen Yayınevi Bilimsel Araştırmalar Kitabı,2021.
- Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017;31(4):225-233.
- Cao A. Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010; 12(2):61-76.
- Cappellini, MD. (Ed.), Cohen, A. (Ed.), Porter, J. (Ed.), Taher, A. (Ed.)&Viprakasit, V.(Ed.). Tala-seminin Klinik Yönetim Rehberi. Uluslararası Talasemi Federasyonu Yayınları 2016;No.21
- Cazzola M. Invernizzi R. Bergamaschi G. Levi S. Corsi B. Travaglini E. Rolandi V. Biasiotto G. Drysdale J.Arosio P. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patient with sideroblastic anemia, *Blood.* 2003;101(2):1996- 2000
- Chan LSA, Gu LC. Wells RA. The effects of secondary iron overload and iron chelation on a radiation-induced acute myeloid leukemia mouse model. *BMC Cancer*, 2021;21, 509.
- Chen Y. Liu Q. Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*,2020; 92: 418-423
- Chen Y. Liu Q. Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 2020; 92, 418-423.
- Cohen AR. Galanello R. Pennell DJ. Cunningham MJ. Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 1:14-34.
- Cohly HHP. Asad .S. Das SK. Angel MF. Rao M. Effect of Antioxidant (Turmeric, Turmerin and Curcumin) on Human Immunodeficiency Virus. *Int J Mol Sci.* 2003;4(2):22-33
- Crisponi G. Remelli M. Iron chelating agents for the treatment of iron overload. *Coord. Chem. Rev.* 2008; 252(10):1225-1240
- Crisponi Guido. Nurchi, Valeria M. Lachowicz Joanna I. "3. Iron Chelation For Iron Overload in Thalassemia: "Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic, edited by Peggy L. Carver, Berlin, Boston: De Gruyter, 2019, 49-86.
- De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D et al. Beta-thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017018.
- De Sanctis V. Kattamis C. Canatan D. -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1).
- DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *The Medical clinics of North America.* 2017;101(2):319-32
- Deniz A. et al.,Demir(III) İyonları Baskılanmış Polimerlerin Tasarımı Üretimi ve Talasemi Hasta Plazmasından Demir İyonlarının Uzaklaştırılması, 2008.
- Evim MS. Baytan B. Güneş A. Demir ve Demir Metabolizması. *Güncel Pediatri* 2012; 10: 65-9
- Farzaei MH.Zobeiri M. Parvizi F. El-Senduny FF. Marmouzi I. Coy-Barrera E. Naseri R. Nabavi SM. Rahimi R. Abdollahi M. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients.* 2018; 10(7):855.
- Galanello R. Origa R. Beta thalassemia, *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 21;5:11
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiological reviews* 2013, 93(4):1721- 1741.
- Gattermann, N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol* 2018; 107, 55-63.
- Ghandadi M. Sahebkar A. Curcumin: An effective inhibitor of interleukin-6. *Current Pharmaceutical Design*, 2017;23(6), 921-931.
- Giordano A. Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients.* 2019; 11(10):2376.
- Gulbis B. Ferster A. Vertongen F. Hemoglobinopathies in Belgium. *Belg J Hematol.* 2010;1:50-56.
- Gümrük F. Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1995; 16(3):265-287
- Güven Ş. Erdoğan M. Talasemi Majorda Demir şelasyon Sağaltımı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007;3:125-129.
- Hartevelde CL. Higgs DR. α -thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010; 5(1):13

- Hassaniazad M. Inchehsablagh BR. Kamali H. et al. The clinical effect of Nano micelles containing curcumin as a therapeutic supplement in patients with COVID-19 and the immune responses balance changes following treatment: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2020; 21, 876.
- Helson L. Curcumin (diferuloylmethane) delivery methods: A review. *Biofactors*. 39:21–26. 2013.
- Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition
- Hershko C, Link GM, Konijn AM, Cabantchik ZI. Iron chelation therapy. *Curr Hematol Rep* 2005; 4:110-116
- <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf>
- <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/925/selasyon-tedavisi.pdf>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92752/>
- Jennings MR, Parks RJ. Curcumin as an Antiviral Agent. *Viruses*. 2020; 12(11):1242.
- Karakaş, Z. Alfa Talasemi. *Türk Hematoloji Derneği.Hematolog*, 2014; 4, 117-33.
- Karunagaran D, Rashmi R and Kumar TR. Induction of apoptosis by curcumin and its implications for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 5:117–129. 2005.
- Karunaratna AMDS. Ranasingha JGS. Mudiyanse RM. Iron overload in beta thalassemia major patients. *Int J Blood Transfus Immunohematol* 2017;7:33–40.
- Kontoghiorghe CN, Kontoghiorghe GJ. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des. Devel. Ther.* 10, 465–481 (2016)
- Kontoghiorghe GJ. Advances on Chelation and Chelator Metal Complexes in Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2499.
- Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019; 24(16):2930.
- Koumoutsea EV. Novel approach to iron chelation therapy: novel combinations and novel compounds. From work performed at the Department of Haematology, University College London.
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 2020; 92(6), 552–555.
- Liu J, Liu W, Liu Y, et al. New thiazolidinones reduce iron overload in mouse models of hereditary hemochromatosis and β -thalassemia. *Haematologica*. 2019;104(9):1768-1781.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907-916.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387:907–16
- Lu H. (Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience Trends*, 2020; 14(1), 69–71.
- Manoharan Y. Haridas V. Vasanthakumar KC. et al. Curcumin: a Wonder Drug as a Preventive Measure for COVID19 Management. *Ind J Clin Biochem* 2020; 35, 373–375.
- Mansouri K. Rasoulpoor S. Daneshkhah A. et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*, 2020;20, 791.
- Matthias W. Hentze, 1 Martina U. Muckenthaler, 2 and Nancy C. Andrew. Balancing Acts: Molecular Control of Review Mammalian Iron Metabolism. *Cell*, 2004;. 117, 285–297.
- Mishra AK, Tiwari A. Iron overload in beta thalassaemia major and intermedia patients. *Maedica (Buchar)* 2013 Sep;8(4):328–32.
- Motta I. Bou-Fakhredin R. Taher AT. et al. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. *Drugs*, 2020;80, 1053–1063.
- Neelakantan P. Subbarao C. Sharma S. Subbarao CV. Garcia-Godoy F. Gutmann JL. Effective-

- ness of curcumin against *Enterococcus faecalis* biofilm. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013;71(6):1453-7.
- Nemeth E. Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr* 2006; 26:323-42
- Nunez MT. Chana-Cuevas P. New Perspectives in Iron Chelation Therapy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals* 2018, 11, 109.
- Özbolat G. Biyolojik uygulamalarda demir şelasyonu amacıyla kullanılabilir ligandların değerlendirilmesi. Doktora Tezi, 2017.
- Özbolat G. Kurkumin COVID-19 için potansiyel bir tedavi olarak kullanılabilir mi? 4.Hipokrat Kongresi.
- Özbolat G. Sağlık Bilimleri için Biyokimya. Akademisyen yayın evi, 2020.
- P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa, C. Gallenga, R. Ross, I. Frydas, S. Kritas Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020;34 (2).
- Pagano E. Romano B. Izzo AA. Borrelli, F. The clinical efficacy of curcumincontaining nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacological Research*, 2018;134, 79-91.
- Panahi Y. Hosseini MS. Khalili N. Naimi E. Simental-Mendia LE. Majeed M. Sahebkar A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed. Pharmacother*. 2016;82:578-582.
- Pantopoulos K. Porwal SK. Tartakoff A. Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51:5705-5724
- Pantopoulos K. Porwal SK. Tartakoff A. Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51(29): 5705-5724.
- Pantopoulos K. Porwal SK. Tartakoff A. Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51(29):5705-5724.
- Przybyszewska J. Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2014;9(4):208- 13
- Purusotam Basnet P. Skalko-Basnet N. Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules*. 2011; 3;16(6):4567-98.
- Reyes-Gordillo K. Segovia J. Shibayama M. Vergara P. Moreno MG, Muriel P. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF-kappaB, proinflammatory cytokines production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 1770:989-996. 2007.
- Richardson DR. Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Crit Rev Oncol Hematology*. 2002; 42:267-281.
- Rund D. Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications, *Semin Hematol*, 2001; 38(4):343-9.
- Sadaf A. Hasan B. Das JK. Colan S. Alvi N. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, 7.
- Sargent PJ. Farnaud S. Evans RW. Structure/function overview of proteins involved in iron storage and transport. *Curr Med Chem* 2005; 12(23):2683- 93
- Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in beta-thalassemia. *Blood Rev*, 2019; 37:100588.
- Shi Z. Hu X. Yuan B. Pan X. Dai Y. Holmboe-Ottesen G. Association between dietary patterns and anaemia in adults from Jiangsu Province in Eastern China. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(5):906-12.
- Sordillo PP. Helson, L. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections. *In Vivo*, 2015;29(1), 1-4.
- Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecu-*

les. 2020; 25(6):1397.

- Sugiyama T. Nagata J. Yamagishi A. Endoh K. Saito M. Yamada K, Yamada S and Umegaki K. Selective protection of curcumin against carbon tetrachloride-induced inactivation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. *Life Sci.* 2006; 78:2188–2193.
- Sütçü R. Aylak F. Koçak H. Sipahi, T. Vural H. Delibaş N., The Investigation Of Distribution Of Hereditary Alpha Thalassemia Mutations In Isparta Reservoir. *European Journal Basic Medicine Science*, 2011; 1(1), 28-32.
- Tan BL. Norhaizan ME. Curcumin Combination Chemotherapy: The Implication and Efficacy in Cancer. *Molecules.* 2019; 24(14):2527.
- Utomo RY. Meiyanto, E. Revealing the potency of citrus and galangal constituents to Halt SARS-CoV-2 infection. *Preprints*, 2020030214, 2020.
- Vela D. Balance of cardiac and systemic hepcidin and its role in heart physiology and pathology Lab. *Investig.* 2018; 98: 315-326
- Villanueva DG. El-Sherbiny IM. Herrera-Ruiz D. Smyth HDC. Design and In Vitro Evaluation of a New Nano-Microparticulate System for Enhanced Aqueous-Phase Solubility of Curcumin. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*, 2013; 1-9.
- Viprakasit V. Rodmai S. Srichairatanakool S. Deferiprone for transfusional iron overload and its roles in developing countries. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2014; 2:189-200
- Wan D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323, 1061–1069.
- Wang C-Y, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019; 133(1):18-29
- Wang X, Li Y, Han L, Li J, Liu C, Sun C. Role of Flavonoids in the Treatment of Iron Overload. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 2021; 9:685364.
- Weatherall, DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood reviews.* 2012; 26:1: S3-6.
- Weng W, Goel A. Curcumin and colorectal cancer: an update and current perspective on this natural medicine. *Semin Cancer Biol.* 2020; S1044–579X(20):30044–54.
- Wu JT. Leun K. Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020; 395:689–697.
- Yan R. Zhang, Y. Li, Y. Xia L. Guo Y. Zhou, Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485), 1444–1448.
- Yance DR. Sagar SM. Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies. *Integr Cancer Ther.* 2006; 5:9–29.
- Yavarpour-Bali H. Ghasemi-Kasman M. Pirzadeh M. Curcumin-loaded nanoparticles: a novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomedicine.* 2019; 14:4449-4460.
- Yiannikourides A. Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines* 2019, 6, 85.
- Yu Y, Kovacevic Z. Richardson DR. Tuning Cell Cycle Regulation with an Iron Key. *Cell Cycle.* 2007; 6(16): 1982-1994.
- Yu-Hsin Tseng, Rei-Cheng Yang, Shyh-Shin Chiou, Tzong-Ming Shieh, Yin-Hwa Shih, Pei-Chin Lin. Curcumin induces apoptosis by inhibiting BCAT1 expression and mTOR signaling in cytarabine-resistant myeloid leukemia cells. *Molecular Medicine Reports*, 2021; 24:2.
- Zahedipour F. Hosseini SA. Sathyapalan T. Majeed M. Jamialahmadi T. Al-Rasadi, K. Banach, M. & Sahebkar, A. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytotherapy Research*, 2020; 34(11), 2911–2920.
- Zahedipour F. Hosseini SA. Sathyapalan T. Majeed M. Jamialahmadi T. Al-Rasadi K. Banach, M. & Sahebkar, A. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytotherapy Research*, 2020; 34(11), 2911–2920.
- Zhabyyev P. Oudit GY. Hemochromatosis protein (HFE) knockout mice as a novel model of

- hemochromatosis: implications for study and management of iron-overload cardiomyopathy *Can J Cardiol*, 2017; 33: 835-837
- Zhang Y, Wang H, Cui L, et al. Continuing treatment with *Salvia miltiorrhiza* injection attenuates myocardial fibrosis in chronic iron-overloaded mice. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124061.
- Zhou P, Yang X.-L, Wang X.-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*,2020;579(7798), 270–273.
- Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*2020; 382, 727–733.
- Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed Research International*, 2014, 1–12.