

PAPER DETAILS

TITLE: Demir Fazlaligi İçin Selasyon Tedavisi ve Selasyon Ligandlari

AUTHORS: Gülüzar ÖZBOLAT,Abdullah TULI

PAGES: 66-81

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/697139>

Demir Fazlalığı İçin Şelasyon Tedavisi ve Şelasyon Ligandları **Chelation therapy and Chelating Ligands for Iron Overload**

Gülizar Özbolat¹ , Abdullah Tuli¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Iron overload is a condition of excess iron stores in different parts of body which can be largely prevented by the use of chelating agents. The human body doesn't have any a physiological mechanism to eliminate iron overload. Currently applied methods for treatment of iron overload consisting of chelation therapy. Iron chelation therapy involves the use of ligating drugs that avidly bind iron for the treatment of potentially iron overload disease. In this review, we tried to give information about the reasons for the occurrence of iron overload in the human body, the latest developments in chelators and chelators that are in the trial phase at the clinic.

Keywords: Iron overload, chelation, ligand, iron, chelator

ÖZET

Demir fazlalığı büyük ölçüde şelatlama ajanları kullanılarak önlenebilen, vücudun farklı bölgelerinde demirin fazla şekilde depolanma durumudur. İnsan vücudu demir fazlalığını gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir. Demir fazlalığının tedavisi için şu an uygulanan yöntem şelasyon tedavisidir. Demir şelasyon tedavisi, potansiyel olarak demir fazlalığı hastalığının tedavisinde demire bağlanan ligandların kullanımını içerir. Bu derlemede insanda demir fazlalığı oluşma nedenleri ve oluşması durumunda kullanılan şelatörler ve klinikte deneme aşamasında olan şelatörler ile ilgili son gelişmeleri bilgi vererek aktarmaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: Demir fazlalığı, şelasyon, ligand, demir, şelatör

Giriş

Vücutta birçok yapısal ve işlevsel bileşenlerin ayrılmaz bir parçası olan metallerin fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal süreçlerde ki kritik rolleri her zaman araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Bu metallerden en önemlisi olarak kabul edilen demir insan organizması için çok önemli tepkimelerde kullanılan (oksijen taşıma, enerji üretimi, elektron transferi, DNA sentezi ve hücre döngüsü aşamalarında, azot sabitleştirilmesi gibi) bir elementtir. Demirin tüm yaşam formları için kritik bir öneme sahip olması onun biyokimyasal tepkimelerde rol alan anahtar enzimlerin aktif bölgelerinde bir kofaktör olarak hareket etmesi ve oksijene karşı gösterdiği yüksek ilgiden dolayı girdiği yükseltgenme indirgenme tepkimelerinden kaynaklanmaktadır^{1,2,3,4,5,6,7}.

Demir yaşamımız için vazgeçilmez olmasına rağmen hem aşırı derişimi hem de reaktif oksijen türleri oluşturma yeteneği ve insanda demir atılımı düzenleyici mekanizmalarının eksikliği onu son derece zararlı hale getirmektedir. Çünkü insan demir dengesini sağlamakta güçlük çeken ve demir fazlalığına kolaylıkla ulaşabilen tek memeli organizmadır. Özellikle organlarda birikmesi, vücut için güvenli olan depo seviyesini aştığında, potansiyel olarak durumun ciddiyeti maruz kalınan demirin fazlalığına bağlı olup, özellikle karaciğer, pankreas ve kalp gibi hedef organlarda ölümcül doku hasarı meydana getirmektedir^{8,9,10}.

Bu ölümcül hasarın engellenmesinde bugün için tek tedavi yöntemi dokuda biriken aşırı derişimdeki demire spesifik ligandlarla şelasyon yapılarak organizmadan demirin uzaklaştırılması esasına dayanan şelasyon tedavisidir. Bu tedavinin amacı, organizmada serbest halde bulunan demirin kompleksleşmesini sağlayarak demir birikiminin toksik etkisinin olmadığı güvenli seviyelerde sürdürmektir. Bu amaca ulaşmaya kadar aşırı demiri detoksifiye ederek organizmayı demir toksisitesine korumaktır. Demir şelasyon tedavisi, son yıllarda aşırı demir yükü ile karakterize olmayan bozuklukların tedavisinde dahi kullanılması söz konusudur (erişkin solunum sıkıntısı sendromu, miyokardiyal iskemi, kanser ve sıtma gibi)^{11,12,13}.

Günümüzde bu amaç için kullanılan ilaç, ağızdan alındığında inaktif oluşuyla büyük bir dezavantajı olan doğal bir siderofor olan desferrioksamin-B (DFO)' dir. Aynı zamanda DFO' in plazma yarı ömrünün kısa olması, pahalı olması ve yüksek derişimlerde toksik etki göstermesi gibi önemli kısıtlamaları söz konusudur. Hem bu kısıtlamalar hem de yetersiz demir şelasyonu ile birlikte organ hasarların kaçınılmaz oluşu ve demir şelasyonuna uyumun optimum olacağı etkin demir şelatörlerin geliştirilmesi yönündeki ilgiyi ve çabayı hep yüksek tutmuştur. Bundan dolayı çok sayıda oral aktif şelatlayıcı grupları çalışılmış ve bu demir şelatlayıcılar hala tatmin edici düzeylerde değildir. Son zamanlarda bunlar arasında en dikkate değerinin piridinon türevleri olduğu belirlenmiştir. Fakat demir dengesini sağlamak için gerekli dozun oldukça yüksek oluşu, çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Klinik kullanım için ideal bir demir şelatörler hala aranmaktadır. Bu sebeple, demir şelatlanması ve daha etkin demir şelatörlerin geliştirilmesi, son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan konulardan biri haline gelmiştir^{14,15,16,17,18}. Bu derlemede insanda demir fazlalığı oluşma nedenleri ve oluşması durumunda kullanılan şelatörler ve klinikte deneme aşamasında olan şelatörler ile ilgili son gelişmeleri bilgi vererek aktarmaya çalıştık.

Demir Fazlalığı

İnsanda hem demir eksikliği hem de demir fazlalığı önemli klinik patolojilere yol açabilmektedir. Özellikle organlarda demir birikmesi vücut için “güvenli olan depo seviyesini” aştığında, potansiyel olarak durumun ciddiyeti maruz kalınan demirin fazlalığına bağlı olup, özellikle karaciğer, pankreas ve kalp gibi hedef organlarda doku hasarı meydana getirerek sağ kalımı olumsuz etkiler. Özgül dokulardaki demir fazlalığı enfeksiyon, neoplazi, kardiyomiyopati, artropati ve birçok endokrin ve nörolojik bozukluklara yol açar (Şekil 1)^{11,19,20,21,22,23,24,25,26}.

Organ	Sonuçlar
Hipofiz	Hipogonadotropik hipogonadizm
Tiroid	Hipotiroidi
Paratiroid	Hipoparatiroidizm
Kalp	Kardiyomiyopati
Karaciğer	Siroz, Karsinom
Pankreas	Diabet
Deri	Pigmentasyon
Gonadlar	Hipogonadotropik hipogonadizm
Eklemler	Artropati

Şekil 1. Özgül dokularda demir birikimi ve ilişkili hastalıklar⁵¹

İnsanda demir fazlalığı iki farklı nedenle ortaya çıkabilir (Çizelge 1);

1. **Primer demir fazlalığı:** Kalıtsal hemokromatoziste olduğu gibi besinlerden demir emiliminin artması veya gıdalarla aşırı demir alımı neden olur.
2. **Sekonder demir fazlalığı:** Sürekli kan alımı tedavilerinde olduğu gibi damardan demir alımı neden olur^{27,28}.

Gerçekte hemokromatozis terimi, bütün demir birikim hastalıklarını kapsamaktadır. Demir birikim hastalıklarının bazılarında hastalığı oluşturacak herhangi ikincil bir bozukluk bulunmamaktadır ve bunlar primer demir fazlalığı olarak isimlendirilir. Diğerleri başka bir hastalığa, özellikle inefektif eritropoez ile ilişkili hastalıklara bağlı gelişir ki bunlar sekonder demir fazlalığı olarak tanımlanır^{29,30}.

Çizelge 1. Demir fazlalığının sınıflandırılması²⁸

1-Primer demir fazlalığı	
Kalıtsal Hemokromatozis	Tip 1 HFE (6p21) gen mutasyonları
	Tip 2 Alt tip A: Hemojuvelin gen (1q21) mutasyonu Alt tip B: Hepsidin gen (19q13) mutasyonu
	Tip 3 Transferrin reseptör 2 gen (7q22) mutasyonu
	Tip 4 Ferroportin gen (2q32) mutasyonu
Ferritin gen mutasyonu	H-ferritin gen mutasyonu
Seruloplazmin gen mutasyonu	
Atransferrinemi	Transferrin gen mutasyonu
2-Sekonder demir fazlalığı	
İnfektif eritropoez	Myelodisplastik Sendrom, Talasemi, Sideroblast anemi
Uzun periyodlar boyunca demir yönetimi	Ağızdan veya damar içi enjeksiyon ile demir almak
Uzun periyodlar boyunca transfüzyon	
Diyet demir fazlalığı	
Karaciğer işlev bozukluğu	Kronik hepatit, Alkolik karaciğer rahatsızlığı, Nonalkolik karaciğer yağlanması
Diğerleri	Porfiri (Porphyria)

Primer demir fazlalığı

Demir homeostazı sırasında görev alan genlerdeki kalıtsal mutasyonlar demir fazlalığı ile sonuçlanır. Bu durum da intestinal demir emiliminin artması ve demir metabolizmasının bozulmasına neden olur. Yaygın olarak görülen primer demir fazlalığı, kalıtsal hemokromatozis olarak da adlandırılır^{31,32,33}.

Hemokromatozis 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. En yaygın Tip I veya HFE hemokromatozistidir. HFE'nin iki ana mutasyonu (C282Y ve H63D) sonucu oluşan hepsidin üretiminin azalması bağırsaklardan demir emilimini arttırdığı düşünülmektedir. Hemokromatozisin diğer üç tipi çok daha nadir görülmektedir. Tip II (juvenil hemokromatozis) hepsidin hatalı üretimi nedeniyle daha ağır demir fazlalığı ile karakterize edilen bir hastalıktır. İki genetik mutasyon içerir. Tip 2A, hemojuvelin (HJV) mutasyonunu içeren tipi iken, Tip 2B HAMP gen mutasyonunun görüldüğü hepsidin ağır işlev kaybıyla seyreden tipidir. Tip III' de ise transferin reseptörü kusurluyken (kanda demir alımı yapılamaz), Tip IV' de ferroportin mutasyonundan kaynaklanan bir kusur söz konusudur. Tip IV ayrıca bağırsaktan kontrolsüz demir emilimi ile sonuçlanan ve hepsidine karşı duyarsız hale gelmesine neden olabilir. Diğer kalıtsal primer demir fazlalığı bozuklukları son derece nadirdir. Bunlar atransferrinemi (transferrin demir taşıyıcı olmaması) gibi, Ferritin geninde mutasyon ve beyinde demir birikimi (NBIA) ile sonuçlanan nörodejenerasyondur (Çizelge 1)^{34,35,36,37}.

Sekonder demir fazlalığı

Sekonder demir fazlalığı genellikle vücutta biriken demirin düzenleme sistemi ile ilgili genlerdeki kalıtsal kusurların doğrudan sonucu olmadığı durumu tanımlamak için kullanılır. Genellikle demir fazlalığına neden olan başka bir hastalık veya duruma bağlı olarak gelişir. Sekonder demir fazlalığı hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, alkolik karaciğer hastalığı ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi kronik karaciğer hastalıklarında tetiklenen çok basamaklı bir süreç olabilir. Karaciğerin stresle alakalı bu durumu demir düzenleyici genlerin ekspresyonunu değiştirebilir. Örneğin ROS üretiminin artması ile C / EBPα inhibisyonu yoluyla hepsidin regülasyonu ve demir düzenleyici genlerin ifadesini değiştirebilir. Buna ek olarak, hepatositler ve karaciğer stres altında hasar görebilir. Bu durum serumdaki hepsidin seviyesinin azalması ve nekrotik hepatositlerden demir salınımına neden olur. Demir homeostazı hepatositlerde ve sonunda diğer dokularda demir birikmesi neden olacak şekilde bozulur. Ayrıca sekonder demir fazlalığına büyük ölçüde transfüzyon bağımlı kalıtsal veya kazanılmış anemilerde örneğin Hemoglobinopatiler, miyelodisplastik

sendromlar (MDS), miyelofibroz, aplastik anemi, sideroblastik anemi gibi sık kan transfüzyonu yüküne maruz kalan hastalarda görülebilmektedir^{34,38,39,40,41}.

Şelasyon Tedavisi

Son yıllarda metallerin farklı ligandlarla oluşturdukları karışık kompleksler üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Demir şelasyon tedavisi, son yıllarda aşırı demir yükü ile karakterize olmayan bozuklukların tedavisinde dahi kullanılması bugün için söz konusudur (erişkin solunum sıkıntısı sendromu, miyokardiyal iskemi, kanser ve sıtma). Demir şelasyon tedavisinin amacı demir yükünü toksik etkisinin olmadığı güvenli seviyelerde sürdürmektir. Ayrıca bu amaca ulaşınca kadar aşırı demiri detoksifiye ederek organizmayı demir toksisitesinden korumaktır^{12, 42,43,44,45}.

Ligandlar her bir moleküldeki verici atomların sayısına göre yapısal olarak sınıflandırılabilirler. Liganddaki metal iyonu tutan bağları tanımlamada dişlilik terimi kullanılır. İki veya daha fazla verici atom içeren ligandlar iki dişli, üç dişli ve genellikle de çok dişli olarak adlandırılırlar. Koordinasyon bileşiğinde yer alan merkezi Fe^{3+} atomu için en uygun oktahedral olarak tanımlanan altı dişli yapısıdır. Koordinasyon bileşiğinde yer alan merkezi Fe^{3+} atomu için en uygun oktahedral olarak tanımlanan altı dişli yapısıdır. İki atomun bağ oluşturmak üzere bir araya geldiği zaman uygun simetrideki atom orbitallerinin üst üste çakıştığını ve spinleri zıt bir çift elektronun bu yörüngeleri doldurarak bir kovalent bağ oluşturduğunu var sayar. Atom orbitallerinin karışıp kaynaşarak yeni melez orbitaller oluşturmaya hibritleşme denir. Demir atomunun koordinasyon sayısı 6 olmasından dolayı d^2sp^3 hibritleşme gösterir. Bu yüzden oktahedral geometriye sahiptir (Şekil 2)^{46,47,48}.

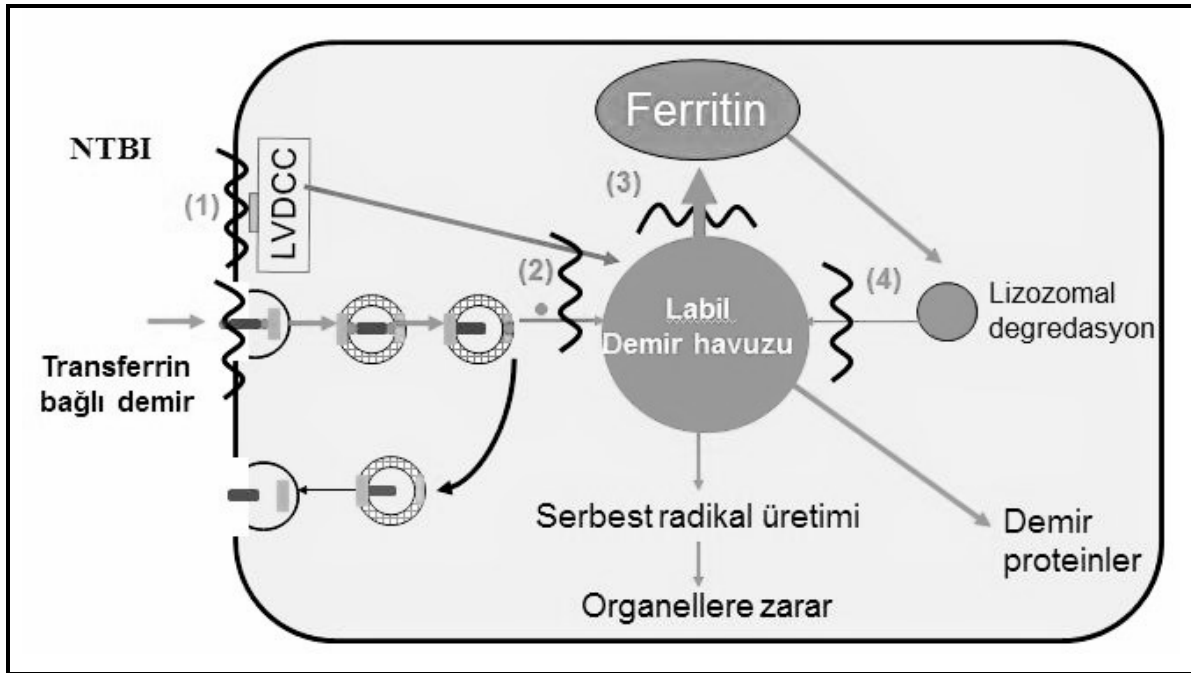
Koordinasyon Sayısı	Hibrit Türü	Geometri
6	d^2sp^3	Oktahedral



Şekil 2. Demirin Hibritleşme Türü ve Geometrik Yapısı⁴⁹

Özetle; demir fazlalığı oluşmuş olgularda,

- Demir toksisitesinden sorumlu tutulan parankimal labil demir havuzu,
- TFe bağlı olmayan plazma demiri,
- Retikuloendotelial sistemde eritrosit katabolizmasından salınan demir, demir şelasyonunun başlıca hedeflerini oluşturur (Şekil 3). Böylece demir toksisitesi ve demir fazlalığına bağlı komplikasyonlar önlenmiş olur⁴⁷.



Şekil 3. Şelatörlerin hücresel toksiteyi azaltması⁴⁸. Demir fazlalığı oluşan olgularda NTBI alımı, dağıtım yolları ve şelasyon tedavisi için potansiyel hedefler kırmızı renklerle gösterilmiştir. Normalde demir hücre içerisine transferinle alınırken demir fazlalığı olduğunda voltaja bağımlı kalsiyum kanalları (VDCC) ile hücre içine alınır. NTBI hücre içine girişi hızla devam etmesi labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak, oksiradikal oluşumunu katalize eder. Parankimal hücrelerde şelasyon tedavisi için etkili mekanizmalar: (1) NTBI alımını inhibe ederek; (2) doğrudan labil hücre içi demirin şelatlanması (3) bu demirin yeniden Ferritin sentezine dahil edilmesini önleyerek ve (4) ferritin'in lizozomal yıkımından türetilen demirin kesilmesi yoluyla. Kararsız plazma demirin net etkisi azalır ve bu nedenle devam eden hücresel hasar azalır.

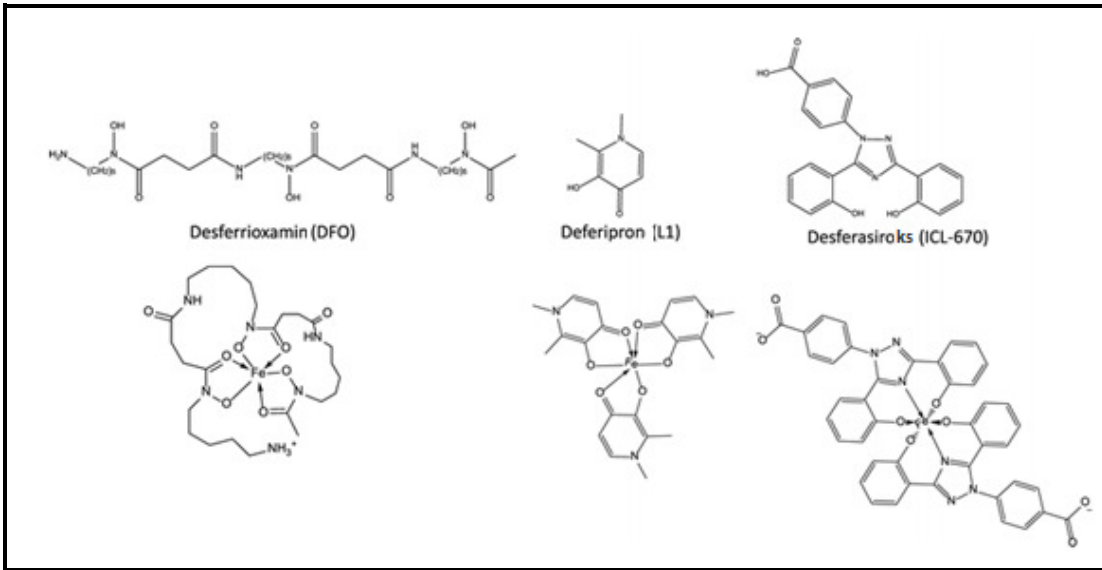
Demir Bağlayıcı Şelatörlerin Yapıları

İdeal bir şelatör sentezlemek için molekülünün kimyasal ve biyomedikal özellikleri dikkate alınmalıdır (Çizelge 2)^{50,51,52}.

Çizelge 2. İdeal bir şelatörün genel özellikleri^{51,53,54}

İdeal bir demir bağlayıcı ligandın özellikleri
Fe+3'e afinitesi ve özgüllüğü yüksek
Şelasyon etkinliği yüksek
Doku ve hücreye nüfuz etmesi iyi
Toksik olmayan
Yan etkileri kabul edilebilir ve tolerabilitesi iyi
Fazla demiri uzaklaştıran, demire bağlı enzim sistemiyle etkileşmeyen
Kullanımı kolay (oral kullanım)
Düşük fiyat

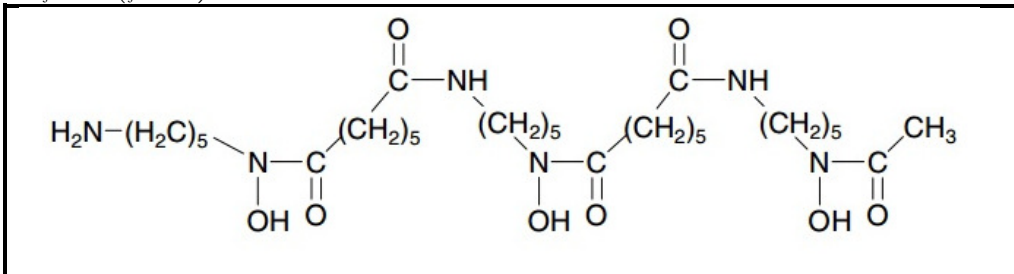
Demir şelasyonu için kullanılan başlıca ligand doğal bir siderofor olan desferrioxamin B'dir. 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra oral yoldan aktif demir şelatörler olan deferipron 1990'lı yıllarda, Deferasiroks ise 2000'li yıllarda kullanıma girmiştir. Bugün bu üç demir şelatörü ruhsatlı olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra diğer oral aktif demir şelatörler geliştirme aşamasında olup çalışmalar devam etmektedir (Şekil 4)⁵⁵.



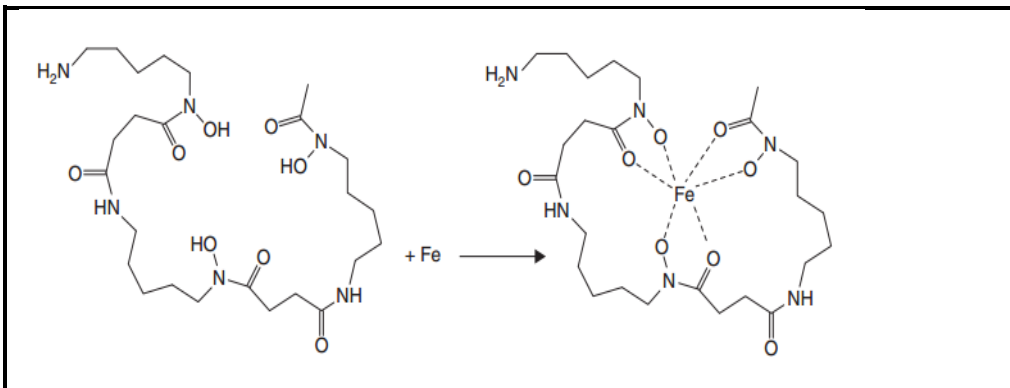
Şekil 4. Şelasyon tedavisinde kullanılan şelatörler⁵⁶

Desferoksamin B

Kimyasal yapısı: Desferrioksamin B (Desferal, DFO), hidroksamat yapısında aktinobakter sınıfından *Streptomyces pilosus* adlı mikroorganizmadan saflaştırılan trihidroksamik asit türevidir. $C_{25}H_{48}N_6O_8$ şeklinde kapalı kimyasal formüle ve 560,684 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Piyasada satılan şekli metansülfanat ile bileşik formda olup kimyasal formülü; N-[5-[3-[(5-aminopentil) hidroksikarbamol] propionamido] pentil]-3-[[5 (N hidroksiasetamid) pentil] karbamol] propionohidroksamik asit monometanosülfonat'tır (Şekil 5). DFO heksadentat (altı dişli) ve Fe^{3+} 'e yüksek afinitesi olan bir şelatördür (Şekil 14). Tek bir DFO molekülü, bir demir atomunun 6 koordinasyon alanının tamamını sağlar ve stabil bir demir şelatör kompleksi oluşturur (Şekil 6)^{59,60,61,62,63,64,65}.



Şekil 5. Desferroksamin metansülfanatın kimyasal formülü⁶⁴



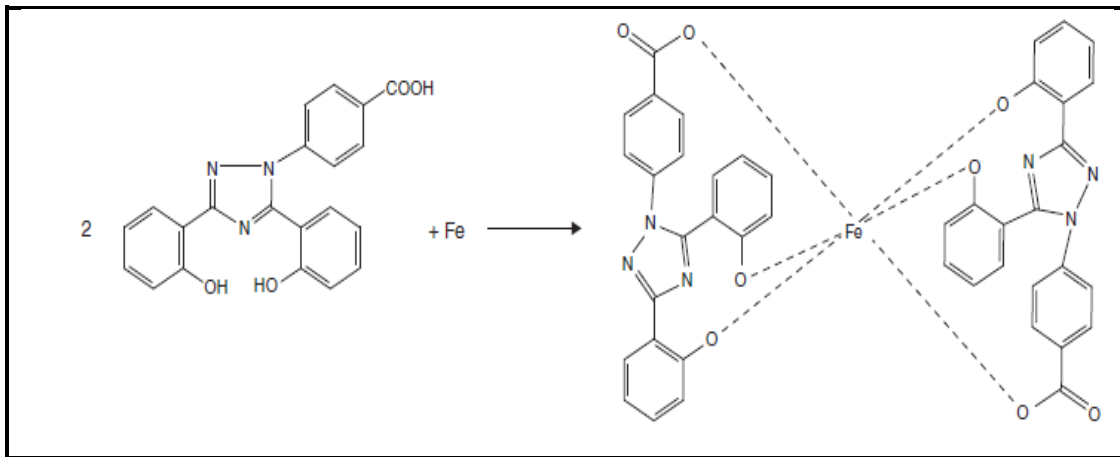
Şekil 6. Desferrioksamin açık ve kapalı halkalı yapıları⁶⁵

Genel özellikleri: DFO yarılanma ömrü 8-10 dakika olup, plazma klirensi çok hızlı olduğundan subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir. Hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatördür. Bu nedenle oral emilimi yoktur; üriner ve feçes yoluyla atılır. Desferoksamin iki şekilde etkili olur. Birinci yol, plazma ya da hücrelerde bulunan serbest demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atmak; ikinci yol, serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktır. Ferritin ve hemosiderin yapısı içerisinde bulunan +3 değerlikli ferrik formdaki demire bağlanma gösterir ve kararlı bir kompleks haline gelir. Bu durum da demirin Haber-Weiss tepkimesine girmesini engellemektedir. DFO'nun çok ve çeşitli nöroprotektif özellikleri vardır. Bu özellik serbest demirin kullanılabilirlik özelliğini düşürerek hidroksil radikallerinin üretimini azaltmakta ve glutasyon tükenmesi ile indüklenen apoptozisi önlemektedir. Ancak DFO, transferrin, hemoglobin veya hem içeren diğer maddelerdeki demire tutunma göstermez. Başta karaciğer olmak üzere organ ve doku hasarına yol açan fazla demiri azaltarak hasar önleyici rol oynar. DFO spesifik hücre tiplerinde inflamatuvar mediatörlerin salınımını ve ekspresyonlarının düzenlenmesini sağlayabilir. Hücre proliferasyon ve apoptoz çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir moleküldür. Aynı zamanda DFO; sıtma, romatoid artrit, alzheimer, talasemi, demir zehirlenmesi, tümör, böbrek yetmezliği gibi hastalıkların tedavisinde geniş kullanıma sahiptir^{64,66,67,68,69,70}.

Ancak oral olarak DFO alındığında etkinliğinin düşük olması, plazma yarı ömrünün kısa olması ve yüksek derişimlerde toksik etki göstermesi gibi önemli kısıtlamalar söz konusudur. Aynı zamanda uzun süreli DFO kullanımında büyüme geriliği, kemik değişiklikleri ve yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kaybına neden olabilmektedir. En önemli yan etkisi agranülositoz ve nötropenidir^{18,66,49,71}.

Deferasiroks

Kimyasal yapısı: Deferasiroks (ICL670, DFX), Fe^{+3} 'e afinitesi yüksek, oral yoldan etkili, N-katkılı bis-hidroksifenil-triazol yapısında tridentate (üç dişli) bir demir şelatördür (Şekil 7). Bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 deferasiroks molekülü gerekir. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ şeklinde kapalı kimyasal formüle ve 373.362 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Kimyasal ismi; 4- [bis (2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-1] benzoik asittir. ICL670'in DFO'ye kıyasla lipofilik olması ve nispeten daha küçük moleküler ağırlığı olması, hücreye nüfuz etmesi ve demir mobilizasyonunu (uzaklaştırma) desteklemektedir. ICL670 lineer kinetik sergiler ve oral alımı takiben plazma derişimi tepe noktasına 1-4 saat arasında ulaşır. Biyoyararlılığı %70'dir. Ortalama plazma yarı ömrü 8-16 saat olması nedeniyle günde bir kez alıma uygundur. ICL670 demir şelatının metabolizması başlıca glukronidasyon ile olur. %99 oranında albumine bağlanır. Hepatobiliyer yoldan feçes ile atılır^{17,51,60,73}.



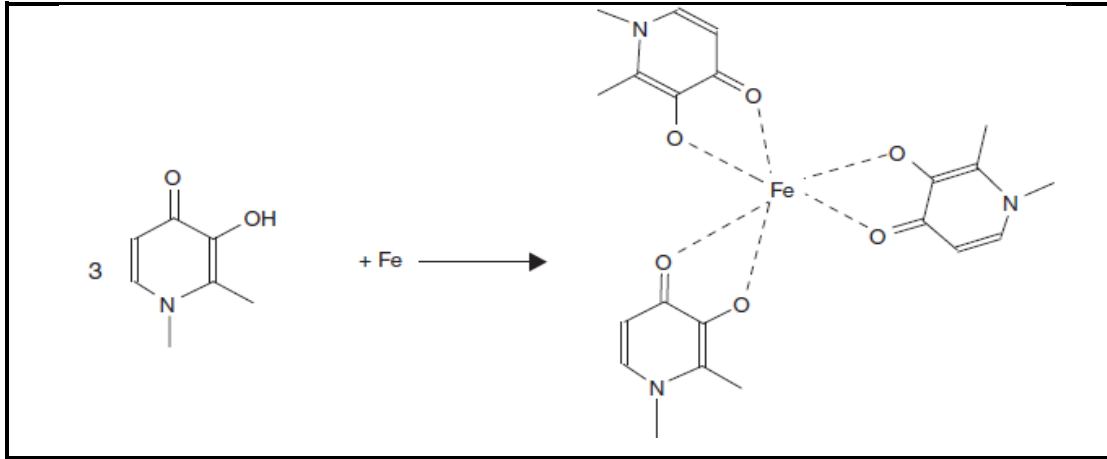
Şekil 7. ICL670'in açık ve kapalı halkalı yapısı⁷⁴

Genel özellikleri: ICL670, hepatoselüler labil demir havuzunu ve sirkulasyondaki demiri (retikuloendotelial makrofajlardan salınan demir ve NTBI mobilize eder. ICL670' in kalp hücreleri ve subselüler bölümlere girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir. ICL670 hayvan modelinde depolanmış kardiyak demiri çıkarmada DFP kadar etkili bulunmuştur. Preklinik çalışmalarda ICL670'in hücreye girişi ve hücreden demir çıkarımı gösterilmiştir. ICL670' in 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda

kullanılmakta olup, 2003 yılında Faz III çalışması FDA onayı (FDA tarafından onaylanan ilk oral demir bağlayıcı ajandır. Mart 2008'de ülkemizde ruhsatlandırılmıştır. En sık meydana gelen yan etkiler serum kreatin ve AST, ALT düzeylerinde artış, ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı, abdominal ağrı, ateş, öksürüktür. GIS semptomları ve deri döküntüler doz ile ilişkilidir^{17,44,55,73,75,76}.

Deferipron

Kimyasal yapısı: Deferipron (DFP) bidentate (iki dişli) bir demir şelatörüdür (Şekil 8). Bir demir atomunu bağlamak için 3 DFP molekülü gerekir. $C_7H_9NO_2$ şeklinde kapalı kimyasal formüle ve 139,152 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Kimyasal ismi (1,2-dimetil-3-hidroksi-4-piridinon)'dir. DFP, küçük ve lipofilik bir şelatördür. Oral alımını takiben barsaklardan emilir. Plazma klirensi 3 dozda kullanımında, yeterli plazma derişiminin sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Lipofilik oluşu dokuya nüfuz etmesinin daha iyi olmasını sağlamaktadır. Glukuronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır^{17,44,76,77}.



Şekil 8. DFP'nin açık ve kapalı halkalı yapıları⁷⁴

Genel özellikleri: Etkisi esas olarak plazmadaki transferine bağlı olmayan demirin mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. Demir-deferipron şelat kompleksinin hiç yük taşımamasından dolayı membranlardan kolayca geçerek dokularda potansiyel toksik demiri temizlemesi bir avantajdır. DFP, üç şelatör arasında en düşük molekül ağırlığına sahiptir. Molekül ağırlığı (MA) düşük ve lipofilik yapıda olması ağızdan uygulamaya olanak verir. Lipofilik yapıda olması membranlardan ve kan-beyin engelini kolayca geçmesini sağlamaktadır. 1994'ten beri lisanslı demir şelatörüdür. Türkiye'de 2004 yılından beri ruhsatlı demir şelatörüdür ve 2006 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı, demir yükü olgularında ilk basamak tedavisi olarak kabul etmiştir^{17,44,51,78,79,80}.

Klinikte deneme aşamasında olan yeni demir bağlayıcı şelatörler

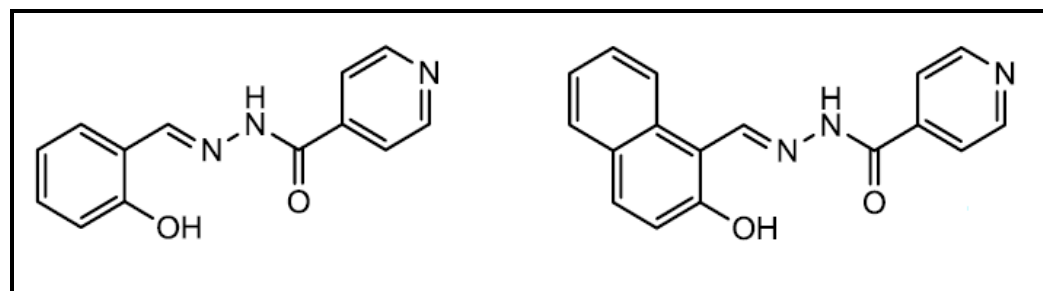
Son yıllarda, oral yoldan aktif demir şelatörler, deferipron ve deferasiroks'a artan bir ilgi olması nedeniyle her ikisi de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu bileşiklerin kalpten demiri harekete geçirebilme yeteneği ilk terapötik demir şelatör desferoksamin göre bazı avantajları klinisyenlere sunulmuştur. Diğer oral olarak aktif demir şelatörleri şu anda geliştirme aşamasındadır⁸¹.

Aroyilhidrozonlar

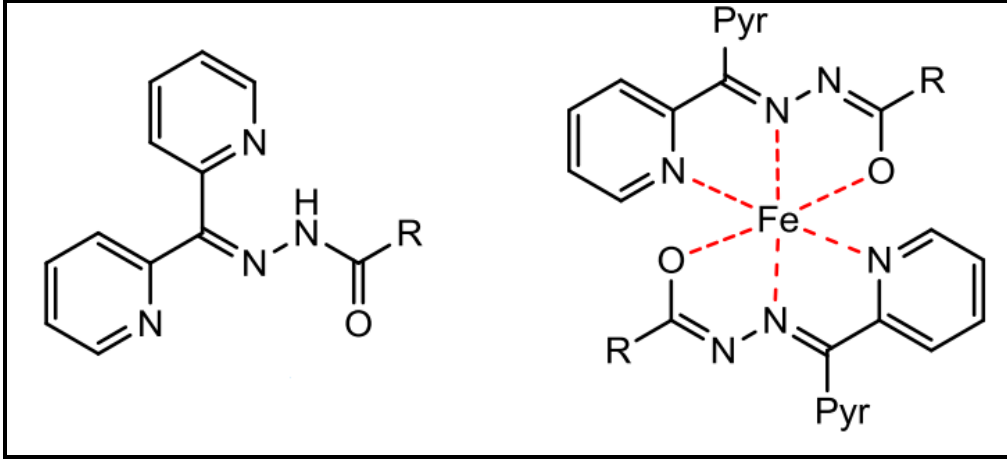
Aroyilhidrozonlar sınıfının ilk bulunan bileşiği olan piridoksal izonikotinoil hidrazon (PIH), güçlü demir şelat aktivitesi Ponka ve arkadaşları tarafından 1979 yılında ortaya çıkarıldı. PIH ⁵⁹Fe yüklü retikülosit hücrelerinin inkübasyonu sırasında Hem sentez inhibitörü olarak kaza sonucu (yanlışlıkla) keşfedildi. Şekil 9'da gösterildiği gibi PIH, 2:1 oranında oktahedral demir kompleksi oluşturan üç dişli bir liganttır. PIH düşük moleküler ağırlıklı olması (MA: 287 g/mol), *in vivo* olarak belirgin şekilde düşük toksisite göstermesi ve nispeten basit ve ucuz bir yolla sentezlenmesi gibi sahip olduğu dikkate değer özellikler nedeniyle son derece ilgi uyandırmıştır. Aynı zamanda PIH diğer metallerle kıyasla Fe⁺³ seçiciliği yüksek seviyededir (Mg⁺² ve Ca⁺²'a ilgisi çok zayıfken, Zn⁺² nispeten daha zayıftır). DFO ile karşılaştırıldığında oral olarak aktif olduğu ve PIH'un elverişli şekilde lipofilik oluşu özellikle hücre içi bölmeleri nüfuz etme olasılığını da arttırmaktadır.

The figure displays two chemical structures. On the left is the ligand, 2-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-6-methylpyrimidin-5-ylidenehydrazono-3-pyridinecarboxylate. It consists of a pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 6, a hydroxyl group at position 2, and a hydroxymethyl group at position 4. The ring is connected via an exocyclic double bond to a hydrazono group, which is further linked to a pyridine-3-carboxylate moiety. On the right is the Fe(II) complex, where the iron center is coordinated by two of these ligands in a bidentate fashion. The coordination is shown with dashed lines connecting the iron atom to the pyridine nitrogen atoms and the pyridine-3-carboxylate oxygen atoms of both ligands.

PIH analoglarının birçoğu nötr pH'de yüksüz ve bu nedenle hücre erişimi daha hızlı olmaktadır. Bunların en önemlileri salisilaldehit izonikotinoil hidrazon (SIH) ve naftilaldehid izonikotinoil (NIH)'dir. Çok hızlı bir şekilde hücre içine nüfuz etmektedirler (Şekil 10)⁸².



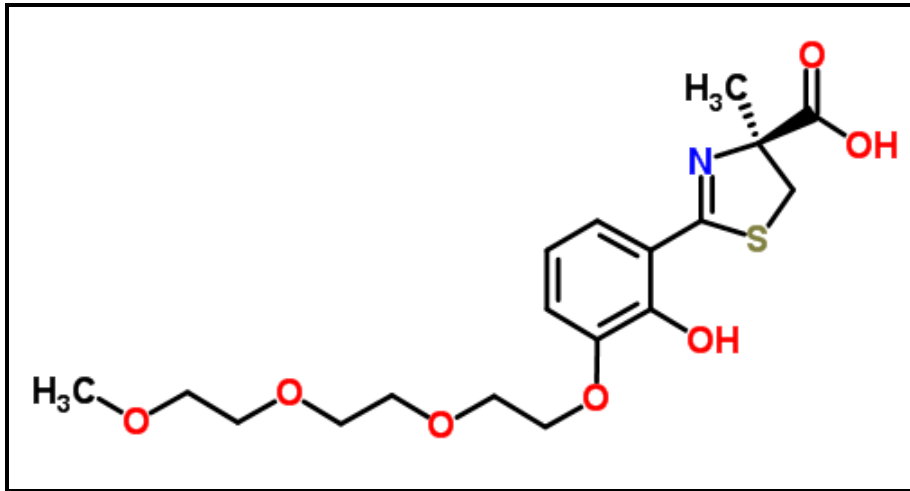
Son zamanlarda SIH ve NIH' den daha fazla lipofilik olan ve anti-tümör aktivitesi yüksek olan yeni bir bileşik piridilketon izonikotinoil hidrazon (PKIH) sentezlenmiştir. N, N, O atomları demiri koordine etmek için kullanılır (Şekil 11). Transferinin demire bağlanmasını önleyen ve kısmen Fenton tepkimesi yoluyla serbest radikal oluşumuna sebep olmasından dolayı hücre büyümesinin güçlü inhibitörleridir. Örneğin PKIH demir komplekslerinin redoks özelliklerinden etkilenen kanser hücrelerine karşı önemli anti-proliferatif etkinliğe sahiptir^{82,83,84,85,86}.



Şekil 11. PKIH kimyasal yapısı ve demir kompleksi⁸²

Deferitazol

Deferitazol FBS0701 (SSP-004184SS) yeni oral kullanıma uygun siderefor sınıfından desazadesferritiosin üyesi üç dişli bir polietir türevi ve klinik olarak geliştirilme aşamasında olan bir ilaçtır. MA 399,459 g/mol ve formülü $C_{18}H_{25}NO_7S$ dür. Sistemik bir araştırma sonrasında, gelecek vaat eden biyolojik özelliklere sahip Faz 1 ve 2 klinik çalışmalarına girmiş ve 2015 yılında Faz II çalışması tamamlanmıştır. Bununla birlikte, şimdiye kadar, bu şelatörün detaylı fiziko-kimyasal özellikleri rapor edilmemiştir. Fe(III)- FBS0701 kompleksi fizyolojik koşullar altında kararlıdır ve redoks döngüsü yoktur. Diğer oral şelatörlere göre güvenlik profili yüksek bulunmuştur. FBS0701 günlük tez doz uygulanabilmesi nedeniyle diğer demir şelatörler; DFO ve DFP ile karşılaştırıldığında, farmakokinetik özellikleri açısından daha iyi sonuç göstermiştir. Erişkin ve pediatrik hastalarda, periferik nöropati gibi yan etkiler açısından yakın izlem altında klinik program sürdürülmektedir^{87,88,89}.

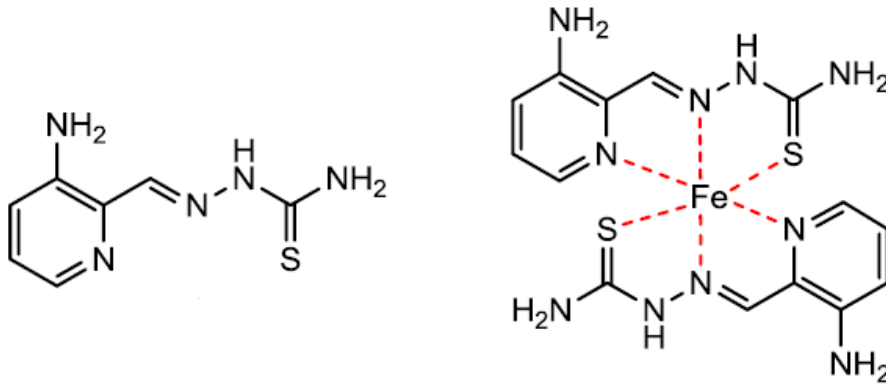


Şekil 12. Deferitazol kimyasal yapısı⁸⁹

Tiyosemikarbazonlar

Şelatörler arasında güçlü bir anti-tümör aktivitesiyle karakterize edilen tiyosemikarbazon antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır. Biyolojik ve farmakolojik etkilerinden dolayı kimya ve biyolojide büyük ilgi görmektedir. Aynı zamanda antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparazitik, antitüberküloz gibi çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir^{82,90}.

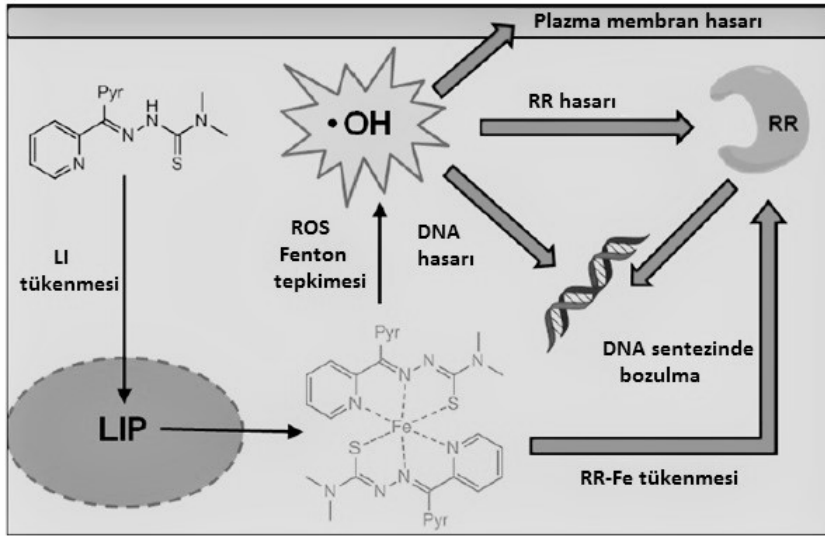
Bu şelatör ailesinin en iyi karakterize elemanı 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazondur (Triapin:3-AP). Bir anti-kanser madde olarak geliştirilmiş olup Faz II klinik test aşamasındadır. Kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesi hala araştırma konusudur. Triapin bir sülfür, iki nitrojen atomuyla demiri bağlayan üç dişli bir liganttır (Şekil 22). En etkili ribonükleotit redüktaz (RR) inhibitörüdür. Klinik olarak RR inhibitörü olarak kullanılan hidroksiüre sadece R₂ inhibe ederken Triapine hem R₂ hem de p53R₂ engelleyerek DNA tamir ve sentezi önlemektedir. (Ribonükleotid redüktaz R₁ ve R₂ olarak adlandırılan iki alt birimden oluşur ve deoksiribonükleozid trifosfatın sentezinde hız belirleyen basamağında katalizör olarak rol almaktadır. Son yıllarda p53R₂ diye yeni bir alt birimi de tanımlanmıştır ve p53-bağımlı bir şekilde DNA onarım öncüleri sağlanmasında önemli bir rol oynar. Ribonükleotid difosfatın redüktazın inhibe edilmesi molekül içinde deoksiribosid trifosfatın seviyesini düşürdüğünden, önemli derecede DNA biyosentezinin bloke edilmesinde etkilidir. Ribonükleotid difosfat redüktazın inhibe edilmesi kansere karşı mücadelede oldukça yararlıdır). Triapin demir ile bir kompleks oluşturarak esas olarak antiproliferatif aktivite sergiler. Gerçekten de Triapine Fe⁺³ ile bir kompleks oluşturduktan sonra Fe⁺² indirgenir ve ROS oluşturulması için bir katalizör olarak hareket eder. Oluşturulan ROS kökü RR tirozil radikali ve onun inaktivasyonuna yol açar. Triapin demir kompleksi redoks olarak aktiftir. Daha güncel çalışmalar Triapin-Fe kompleksinin serbest liganttan daha fazla sitotoksik olduğunu gösterilmiştir. Bu kompleksin redoks dengesine katıldığını göstermektedir. Genellikle kabul edilen görüşe göre basit bir demir tükenmesine bağlı olarak sitotoksikite redoks-aktif kompleksinden ROS üreterek hücre içi makromoleküllere zarar verir. Bu etki bazen “double-punch” (çift yumruk) sitotoksik etki olarak isimlendirilir (Şekil 13)^{82,90,91,92}.



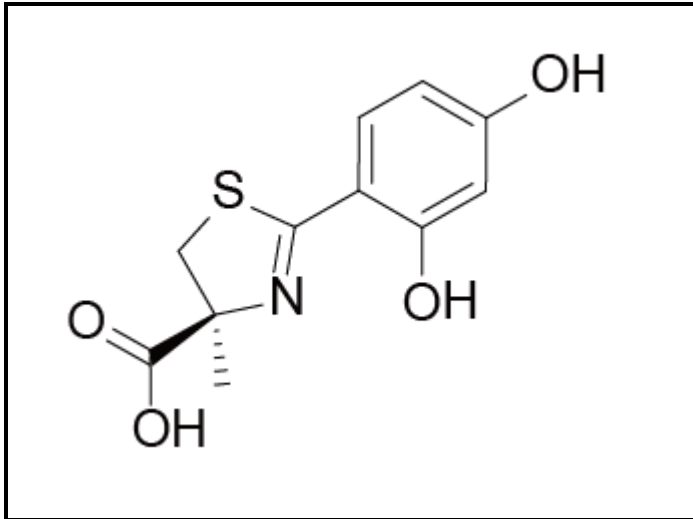
Şekil 13. Triapin kimyasal yapısı ve demir ile kompleksi⁸²

GT56-252

GT56-252 (Deferittrin), desferritiosinden türetilen üç dişli demir şelatörler sınıfından bir ligandtır. Moleküler ağırlığı 253.277 g/mol, formülü C₁₁H₁₁NO₄S' dir. Deferittrin, kronik aşırı demir yükünün tedavisi için klinik gelişiminin erken aşamasında olan, ağızdan alınan yeni bir demir şelatördür (Şekil 15). Genzyme Corp tarafından beta-talasemi major gibi kronik anemi tedavisinde tekrarlanan eritrosit transfüzyonu gerektiren kişilerde aşırı demir yükünün tedavisi için bir oral ilaç olarak geliştirilmektedir. İlk klinik çalışmalar da iyi absorbe edildiği ve büyük ölçüde dışkı yoluyla demir atılımını gerçekleştirdiği görülmüştür. Beta-talasemi erişkinlerin Faz I çalışmasında, deferittrin doza bağlı bir şekilde, demir salınımını teşvik ettiği hiçbir ciddi yan etki veya önemli laboratuvar anormallikleri olmadığı tespit edilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı deferittrin şelasyon monoterapisi eğer onun olumlu farmakokinetik profili, etkinlik, güvenlik ve tolere olarak yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Faz I ve II çalışmaları bitmiştir^{93,94,95}.



Şekil 14. Tiyosemikarbazon "çift yumruk" sitotoksik etkisi⁸²



Şekil 15. GT56-252 kimyasal yapı⁹⁵

40SD02

Niştasta konjuge deferoksamin (S-DFO hidroksietil-niştastaya bağlı), sık sık transfüzyon gerektiren hastalarda demir dengesini sağlamak için tasarlanmış uzun etkili, polimerik bir şelatördür. S-DFO kovalent olarak modifiye niştasta polimerine DFO takılarak üretilir (Şekil 16). Fe^{+3} için DFO'nun afinitesi ve özgünlüğünü koruması yanında ve DFO'nun hipotansiyon etkileri gibi akut toksik etki göstermez. İlacın niştasta omurgası bölünmeye karşı hassastır ve öncelikle böbrek yoluyla atılır. Beta talasemi bulunan 16 hastada artan tek dozlu bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, S-DFO'nun 7 günlük demir dengesini elde edebildiğini göstermiştir. Bu çalışma sonunda karaciğer demir içeriğinde %13'lük bir azalma gerçekleşirken, S-DFO'nun kardiyak demir durumu üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. S-DFO'nun akut demir zehirlenmesinin tedavisi için de uygun olabileceği görüşüne varılmıştır. Bu sonuçlar, talasemi ve diğer aşırı demir yükü bozukluğu olan hastalarda S-DFO'nun çoklu doz çalışmalarına başlamayı desteklemektedir. Klinik çalışmaları hala devam etmektedir^{96,97,98}.

9. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med*. 2000;343:327-31.
10. Olivieri NF. The β thalassemias. *N Engl J Med*. 1999;341:99-109.
11. Hershko C, Konijn AM, Link G. Iron chelators for thalassemia. *Br J Haematol*. 1998;101:399-406.
12. Faa G, Crisponi G. Iron chelating agents in clinical practice. *Coordination Chemistry*. 1999;184:291-310.
13. Liu ZD, Hider RC. Design of clinically useful iron (III)-selective chelators. *Med Res Rev*. 2002;22:26-64.
14. Whetherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. *Baillière's Clinical Hematology*. 1998;11:127-46.
15. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Current Opinion in Hematology*. 2004;11:251-4.
16. Feng M, Does LV, Bantjes A. Iron(III) chelating resins. VI. Stability constants of iron(III)-ligand complexes on insoluble polymeric matrices. *Journal of Applied Polymer Science*. 1994;56:1231-7.
17. Ellis J. Neufeld oral chelators deferriox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107:3436-41.
18. Faa G, Crisponi G. Iron chelating agents in clinical practice. *Coordination Chemistry Reviews*. 1999;184:291-310.
19. Beutler E. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med*. 2006;57:331-47.
20. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:346-52.
21. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol*. 2011;90:1-10.
22. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:277-87.
23. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011;364:146-156.
24. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2011;96:1605-12.
25. Corbett JV. Accidental poisoning with iron supplements. *MCN: Am J Maternal/Child Nursing*. 1995;20:234.
26. Taher A, Nathan D, Porter J. Evaluation of Iron Levels to Avoid the Clinical Sequelae of Iron Overload. *Semin Hematol*. 2007; 44:2-6.
27. Yen AW, Fancher TL, Bowls CL. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. *Am J Med*. 2006;119:391-9.
28. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008;88:7-15.
29. Feder JN. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13:399-408.
30. Franchini M. Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2006;81:202-9.
31. Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease. *Alcohol*. 2003;30:137-44.
32. Pietrangeli A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2383-97.
33. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35: 876-893.
34. Erişim: <http://www.lifeextension.com/protocols/metabolic-health/hemochromatosis/page-06?p=1> 2017. Erişim tarihi: 05.09.2016.
35. Borgaonkar MR. Hemochromatosis More common than you think. *Can Fam Physician*. 2003;49:36-43.
36. Gregory A, Hayflick SJ. Genetics of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:254-61.
37. Sebastiani G, Walker AP. HFE gene in primary and secondary hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007;21;13:4673-89.
38. Heli H, Mirtorabi S, Karimian K. Advances in iron chelation: an update. *Expert Opin Ther Pat*. 2011;21:819-56.
39. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loreal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820:403-10.
40. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol*. 2011;64:287-96.
41. DiBisceglie AM, Axiostis CA, Hoofnagle JH. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1992;102: 2108-13.
42. Hagag AA, Elfatah MA. Therapeutic Value of Silymarin as Iron Chelator in Children with Beta Thalassemia with Iron Overload. *J Leuk*. 2014; 2:2-6.
43. Rund D, Rachmilewitz E. β thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1135-46.
44. Aydınok Y. Talasemiye demir yükü ve selasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler*. 2007;159-17.
45. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation for MDS *Blood Rev*. 2011;25:17-31.
46. Özbolet G, Tuli A. Klinik Olarak Faydalı Demir Bağlayıcı Ligandların Tasarım Özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017;26:320-9.
47. Yavuz Delibaş. Talasemi majorlu hastalarda kardiyolojik fonksiyonların değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy kadın doğum ve çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi, İstanbul*. 2009.
48. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *American Journal of Hematology*. 2007;82:1136-9.
49. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol*. 1996;95:26-36.
50. Zhou T, Ma Y, Kong, Hider RC. Design of iron chelators with therapeutic application. *Dalton Trans*. 2012;41:6371-89.

51. Güven S, Erdogan M. Talasemi majorda demir selasyon sagaltımı. Bakırköy Tıp Dergisi. 2007;4:125-9.
52. Balfour BJA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs*. 1999;58:553-78.
53. Zhou T, Ma Y, Kong, Hider RC. Design of iron chelators with therapeutic application. *Dalton Trans*. 2012;41:6371-89.
54. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89:739-61.
55. Cappellini MD, Piga A. Current status in iron chelation in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med*. 2008;8:663-74.
56. Hamilton JL, Kizhakkepathy JN. Polymeric nanocarriers for the treatment of systemic iron overload. *Mol Cell Ther*. 2015;3:3-24.
57. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;15:239-52.
58. Davis BA, Porter JB. Long term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000;95:36.
59. Kushner JP, Portet JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;42:47-61.
60. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr*. 2007;74 :759-64.
61. Hershko C. Control of disease by selective iron depletion: a novel therapeutic strategy utilizing iron chelators. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;965-1000.
62. Borgias B, Hugi AD, Raymond KN. Isomerization and solution structures of desferrioxamine B complexes of Al^{3+} and Ga^{3+} . *Inorg Chem*. 1989;28:3538-45.
63. Crosa JH, Walsh CT. Genetics ve assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2002;66: 223-49.
64. Serbülent Güzey. Kritik boyutlu kemik defektlerinde desferroksamin uygulamasının kemik greft iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Gülhane askeri tıp akademisi Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi anabilim dalı, Ankara. 2013;39-40.
65. Crosa JH, Walsh CT. Genetics ve assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2002;66:223-49.
66. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother*. 2001;55:333-9.
67. Davis BA, Porter JB. Long term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000;95:36.
68. Theil EC. Mining ferritin iron: 2 pathways. *Blood*. 2009;114:4325-6.
69. Taylor JE, Laity PR, Hicks J, Wong SS, Norris K., Khunkamchoo P. Extent of iron pick-up in deferoxamine-coupled polyurethane materials for therapy of chronic wounds. *Biomaterials*. 2005;26:6024-33.
70. Nakamura T, Keep RF, Hua Y. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neuro in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2003;15:1-9.
71. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioxamine. *Lancet*. 1983;2:181-4.
72. Unal S, Hazirolan T, Eldem G, Gumruk F. The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with β -thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:217-21.
73. Unal S, Hazirolan T, Eldem G, Gumruk F. The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with β -thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 28:217-21.
74. Quadri LEN. Assembly of aryl-capped siderophores by modular peptide synthetases and polyketide synthases. *Mol. Microbiol*. 2000;37:1-12.
75. Porter J, Waldmeier F, Bruin G. Pharmacokinetics, metabolism and elimination of the iron chelator drug ICL670 in beta-thalassemia patient. *Blood*. 2002;11:3720.
76. Barman JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassemia major and other transfusion-dependent disease. *Drugs*. 1999;58:553-78.
77. Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-44.
78. Cappellini M, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood*. 2006;107:3455-62.
79. Porter J, Waldmeier F, Bruin G. Pharmacokinetics, metabolism and elimination of the iron chelator drug ICL670 in beta-thalassemia patient. *Blood*. 2002;11:3720.
80. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88: 489-96.
81. Hider R. Recent developments centered on orally active iron chelators. *Thalassemia Reports*. 2014;2261:19-27.
82. Erişim: http://opus.bath.ac.uk/44293/4/Chapter_1_introduction.pdf 2016. Erişim tarihi: 05.09.2017.
83. Richardson DR, Tran, EH, Ponka P. The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents. *Blood*. 1995;86:4295-4306.
84. Hershko C, Avramovic-Grisaru S, Link G, Gelfand L, Sarel S. Mechanism of in vivo iron chelation by pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and other imino derivatives of pyridoxal. *J Lab Clin Med*. 1981;98:99-108.
85. Edward JT, Ponka P, Richardson DR. Partition-coefficients of the iron(III) complexes of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and its analogs and the correlation to iron chelation efficacy. *Biometals*. 1995;8:209-17.
86. Bernhardt PV, Wilson GJ, Sharpe PC, Kalinowski DS, Richardson DR. Tuning the antiproliferative activity of biologically active iron chelators: characterization of the coordination chemistry and biological efficacy of 2-acetylpyridine and 2-benzoylpyridine hydrazone ligands. *J. Biol. Inorg. Chem*. 2008;13:107-19.
87. Hider RC, Kong X, Abbate V, Harland R, Collon K, Luker T. Deferitazole, a new orally active iron chelator. *Dalton Trans*. 2015;21;44:5197-204.

88. Ferrer P, Tripathi AK, Clark MA, Hand CC, Rienhoff HY, Sullivan DJ. Antimalarial Iron Chelator, FBS0701, Shows Asexual and Gametocyte Plasmodium falciparum Activity and Single Oral Dose Cure in a Murine Malaria Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59:1418-26.
89. Erişim: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.23330184.htm>.06.05.2016. Erişim tarihi: 05.09.2017.
90. Finch RA, Liu M, Grill SP, Rose WC, Loomis R, Vasquez KM, Cheng Y, Sartorelli AC. Triapine (3-Aminopyridine-2-Carboxaldehyde-Thiosemicarbazone): A Potent Inhibitor of Ribonucleotide Reductase Activity With Broad Spectrum Antitumor Activity. *Bioc-hem. Pharmacol*. 2000;15-59:983-991.
91. Mackenzie MJ, Saltman D, Hirte H, Low J, Johnson C, Pond G, Moore, MJ. A Phase II study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) and gemcitabine in advanced pancreatic carcinoma. A trial of the Princess Margaret hospital Phase II consortium. *Invest New Drugs*. 2007;25:553-8.
92. Knox JJ, Hotte SJ, Kollmannsberger C, Winkist E, Fisher B, Eisenhauer EA. Phase II study of Triapine in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Invest New Drugs*. 2007;25:471-7.
93. Barton JC. Drug evaluation: deferitron (GT-56-252; NaHBED) for iron overload disorders. *IDrugs*. 2007;10:270-81.
94. Cunningham MJ, Macklin EA, Muraca G, Neufeld EJ. Successful pregnancy in thalassemia major women in the Thalassemia Clinical Research Network. *Pediatr Res*. 2004;55:294A.
95. Erişim: http://www.pharmacodia.com/web/drug/1_5372.html Erişim tarihi:10.02.2016.
96. Grady RW, Bakke J, Steinmetz K, Bishop TR, Hedlund BE. Pharmacokinetic and Toxicological Results of a 28-Day Multiple Dose Study of Starch-Conjugated Deferoxamine (S-DFO, 40SD02) in Iron-Loaded Dogs. *Blood*. 2007;110:2780.
97. Dragsten PR, Hallaway PE, Hanson GJ, Berger AE, Bernard B, Hedlund BE. First human studies with a high-molecular-weight iron chelator. *J Lab Clin Med*.2000;135:57-65.
98. Harmatz P, Grady RW, Dragsten P, Vichinsky E, Giardina P, Madden J, Miller B, Hanson G, Hedlund. B. Phase Ib clinical trial of starch-conjugated deferoxamine (40SD02): a novel long-acting iron chelator. *British Journal of Haematology*. 2007;138:374-81.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gülizar Özbolat
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: guluzarozbolat@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 12.03.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 22.05.2018