



Demir Homeostazisinin İmmün Sisteme Katkısı

Contribution of Iron Homeostasis to Immune System

 Murat GÜRBÜZ^a,
 Şule AKTAÇ^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,
Kırklareli, TÜRKİYE

^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 14 Jan 2019

Received in revised form: 19 Feb 2019

Accepted: 21 Feb 2019

Available online: 25 Feb 2019

Correspondence:

Murat GÜRBÜZ
Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Kırklareli,
TÜRKİYE/TURKEY
muratgurbuz@klu.edu.tr

ÖZET Yer kabuğunda ikinci olarak en fazla bulunan metal olan demir, hemen bütün canlı formları için temel bir besin ögesidir. İndirgenme ve yükseltgenme kabiliyetinden dolayı demir, solunum ve DNA replikasyonu dâhil çeşitli hücresel işlemler için ideal bir redoks katalizörüdür. Bu redoks potansiyeli çeşitli sağlık yararları sağlarken aynı zamanda dokularda toksite oluşmasına da neden olabilmektedir. İntraseküler serbest demir, genellikle reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize etme kabiliyetinden dolayı NF-κB aktivasyonunu başlatarak proinflamatuvar sitokin salınımını artırmaktadır. Demir eksikliğinde canlılarda immün yanıtın azaldığı bilinmektedir. Ayrıca, demirin patojenler için mutlak gereksinimi göz önüne alındığında, doğuştan immün sistemin mikrobiyal gelişimi baskılaması adına demir düzeyinin sınırlandırılması oldukça önemli bir stratejidir. Bu strateji, sistemik demir metabolizmasının ana düzenleyici mekanizması olarak bilinen hepsidin-ferroportin aksındaki düzenlemelerden, patojenik bakterilerin demir toplamasını önleyen siderokalin ekspresyonuna kadar uzanmaktadır. Özellikle enfeksiyöz hastalıkların insidansı ve seyriyle ilgili olarak, vücutun demir durumu ve immün fonksiyon arasında hâlen tam olarak anlaşılammış bir etkileşim bulunmaktadır. Demir eksikliğine bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlığın arttığını gösteren çalışmalar olmasına karşın, demir takviyesiyle şiddetli hastalık ve ölüm risklerinin, bağirsakta inflamasyonun ve ishal sıklıklarının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Demir eksikliği veya fazlalığı durumunda immün sistemin olumsuz etkileneceğini gösteren bu çalışmalar incelendiğinde, vücutta demir homeostazisinin çok sıkı kontrol altında tutulması gerektiği anlaşılmaktadır. Vücut demir homeostazisinin bozulduğu demir eksikliği anemisi ve inflamasyon anemisinde kullanılan demir takviyelerinin yanı sıra; hepsidin antagonistlerinin kullanımı, hemokromatozis ve talasemi gibi demir birikimi ile seyreden hastalıklarda ise demir şelatörleri ve flebotomi uygulanmasının yanı sıra hepsidin agonistlerinin kullanımı demir homeostazisinin düzenlenmesinde gelecekteki tedavi yöntemlerini oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Demir; hepsidin; hepsidin antagonistleri; hepsidin agonistleri; immün sistem

ABSTRACT Iron, the second most common metal in the crust, is an essential nutrient for almost all living forms. Iron is an ideal redox catalyst for various cellular processes including cellular respiration and DNA replication due to its reduction and oxidation ability. This redox potential of iron provides various health benefits while contributing to toxicity in tissues at the same time. Intracellular free iron initiates NF-κB activation due to its ability to catalyze the formation of reactive oxygen species, increasing proinflammatory cytokine release. Iron deficiency is known to decrease immune response in living organisms. Also, considering the absolute requirement of iron for pathogens, limiting iron levels is an important strategy for the innate immune system to suppress microbial growth. This strategy extends from the regulations of the hepcidin-ferroportin axis, known as the main regulatory mechanism of systemic iron metabolism, to the expression of siderocalin which inhibits the iron collection of pathogenic bacteria. With regard to the incidence and course of infectious diseases, there is a complex and still not fully understood the interaction between the iron status and immune function. Although there are studies showing increased susceptibility to infections due to iron deficiency, there are also studies showing that iron supplementation increases the incidence of severe disease and death, intestinal inflammation and diarrhea frequency. When the studies showing that the immune system will be adversely affected in case of iron deficiency or excess, it is understood that iron homeostasis in the body should be kept under strict control. In addition to iron supplements used in iron deficiency anemia and inflammation anemia in which body iron metabolism is impaired, the use of hepcidin antagonists and in addition to iron chelators and phlebotomy used in diseases with iron accumulation such as hemochromatosis and thalassemia, the use of hepcidin agonists constitute future treatment methods in the regulation of iron homeostasis.

Keywords: Iron; hepcidin; hepcidin antagonists; hepcidin agonists; immune system

Oksijenin, 2 milyar yıl öncesine kadar atmosferde önemli miktarlarda bulunmadığı bilinmektedir.¹ Bu durumun büyük olasılıkla siyanobakterlerin fotosentez evrimi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bu evrimsel süreç sonunda siyanobakterler, metabolizmalarını sürdürmede önemli bir avantaj kazanmış, ancak yan ürün olarak atmosfere fazla miktarda oksijen yayılmıştır.² Bu oksijenin büyük kısmı, bugünkü kayaların metalik oksit çökeltilerinin oluşmasıyla tüketilmiştir. Bu olay büyük oranda tamamlandıktan sonra atmosferde oksijen birikmiştir. Atmosferde oksijenin artmasının iki büyük avantajı vardır. Bunlardan ilki, canlıların ultraviyole ışınlarından korunmasını sağlayan ozon tabakasının oluşumudur. İkincisi ise suda çözelti hâlinde bulunan ferröz (Fe^{2+}) demirin sıvı ortamlardan ayrılmasıdır. Bugün, nehir ve deniz gibi su birikintileri çözünebilir demiri iz miktarda içermektedir. Demir (Fe^{2+}), hidrojen peroksit ile hızlıca tepkimeye girerek oldukça toksik hidroksil radikalleri oluşturmaktadır ve bu yüzden suyun demirden ayrışması canlılar için bir avantajdır.³

Demir, yer kabuğunda ikinci olarak en fazla bulunan metal ve dördüncü olarak en bol bulunan elementtir.⁴ Demirin çoğu formu çözünmez, yani biyolojik olarak kullanışlı değildir. Bu yüzden demiri daha çözünebilir hâle getiren ferooksidazlar ve ferreredüktazlar canlılar için hayati öneme sahip protein yapılarıdır.⁵ Demir; DNA sentezi, hücre metabolizma ve solunumun yanı sıra demir içeren ve demir taşıyan proteinler ve enzimler yoluyla hücre büyümesi ve hücre ölümü gibi vücuttaki birçok hücre işlemlerde çok yönlü rol oynayan bir metaldir.⁶ Ayrıca, demir, hemoglobinin ana bileşenidir ve kanda oksijen taşınması için elzemdir. İki değerlikli demir (Fe^{2+}), hemoglobin ve birçok enzim yapısında aktif bileşik iken, Fenton reaksiyonları ile hücre içi serbest radikal üretimi aracılığıyla hücre toksisiteye neden olabilmektedir.⁷ Bu yüzden demir, üç değerlikli (Fe^{3+}) olarak vücutta depo edilir veya sistemik dolaşıma katılır.⁸

Özellikle enfeksiyöz hastalıkların insidansı ve seyriyle ilgili olarak, vücudun demir durumu ve immün fonksiyon arasında karmaşık ve hâlen tam olarak anlaşılmamış etkileşimler bulunmaktadır.

Demir eksikliği ile enfeksiyonlara duyarlılığın artmış olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın, demir süplemantasyonunun sıtma ve tüberküloz gibi enfeksiyonların oluşma riskini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁹⁻¹² Ayrıca, diyetle demir alımının artmasının tüberküloz riskini artırabileceği de bildirilmiştir.¹³ Demir, hemen hemen bütün yaşam formları için hayati bir besin ögesidir. Dolayısıyla bakteriyel patojenler de demir ihtiyacını konak canlılardan karşılamak zorundadır.¹⁴ Bu yüzden, vücutta demir homeostazisinin çok sıkı şekilde denetlenmesi gerekmektedir.

Bu noktada, bu çalışmada, demirin immün sistem regülasyonunda rolünün daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktır.

DEMİR EMİLİMİ, TAŞINMASI VE METABOLİZMASI

Diyetsel demir emilimi, sindirilen besinin tipine göre değişebilmekte ve bu emilim sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Fitatlar gibi bileşikler demir emilimini engelleyebilirken, C vitamini demirin indirgenmesini kolaylaştırarak emilimini artırmaktadır.¹⁵ Günlük bir diyetle baskın olarak hem olmayan demir bulunmaktadır. Hem demir diyetle ortalama olarak %10-15 civarındadır. Hem demir, %20-30 emilim oranı ile hem olmayan demire göre biyoyararlılığı daha yüksektir. Hem olmayan demir %1-10 emilim oranına sahiptir ve hem demirden farklı olarak fitatlar gibi emilimi engelleyen diyetel bileşiklerden etkilenmektedir.¹⁶

Diyetle alınan hem olmayan demir, fırçamsı kenarlarda bulunan duodenal sitokrom b (Dcytb) olarak adlandırılan ferrik redüktaz enzimi ile Fe^{3+} formundan Fe^{2+} formuna indirgenmektedir. +2 formuna indirgenen demir artık divalen metal taşıyıcısı (DMT-1) üzerinden kolayca emilebilmektedir.¹⁷ Hayvansal besin kaynaklı hem demir emilimi ise duodenum ve proksimal jejunumda olgun villus enterositlerinde hem taşıyıcı protein-1 [heme carrier protein-1 (HCP-1)] yoluyla gerçekleşmektedir.¹⁸ Enterositlerde hem oksijenaz (HO) ile hem, karbonmonoksit, biliverdin ve Fe^{2+} son ürünlerine parçalanmaktadır.¹⁹

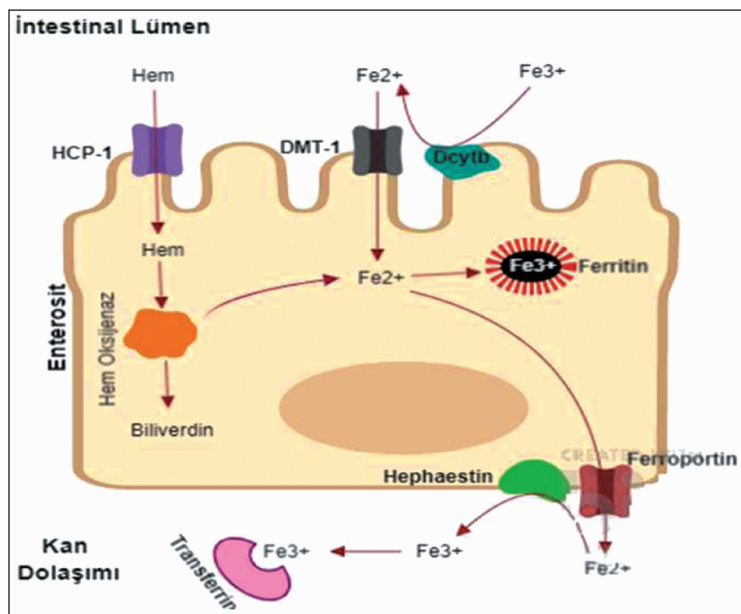
Diyetsel demir emiliminden sonra Fe^{2+} enterositlerde ya ferritin olarak depolanmakta ya da bazolateral membrandaki ferroportin (FPN) aracılığıyla enterositlerden dolaşıma katılmaktadır.¹⁶ Bu sırada hephaestin (HEPH) adı verilen bir ferrokسيداز sayesinde Fe^{2+} tekrar Fe^{3+} 'e yükseltgenmekte ve dolaşımda Fe^{3+} şeklinde transferrin ile taşınmaktadır.²⁰ Demir eksikliğinde villus kriptlerinde kök hücrelerden farklılaşan yeni enterositlerde ferroportin, DMT-1, Dcytb ve HEPH ekspresyonu artmaktadır.²¹ Bu durum, ihtiyaç hâlinde vücudun daha fazla demir emilimi gerçekleştirebileceği anlamına gelmektedir.

Diyetsel demirin emilimi Şekil 1'de görülmektedir.

Transferrin karaciğere geldiğinde reseptörüne (TfR) bağlanarak hücre içine endositoz yoluyla demiri iletmekte ve endozomal membranda bir ferredüktaz olan STEAP3 sayesinde Fe^3 tekrar Fe^{2+} 'ye indirgenmektedir. Daha sonra bu demir ya endozomal DMT üzerinden ilgili hücrelerde hem sentezlemek üzere mitokondriye iletilmekte ya sitoplazmada ferritin olarak depo edilmekte ya da ferroportin üzerinden tekrar dolaşıma verilmektedir. Aynı mekanizma, demir ihtiyacı olan diğer hücrelere de genellenebilir (Şekil 2).²²

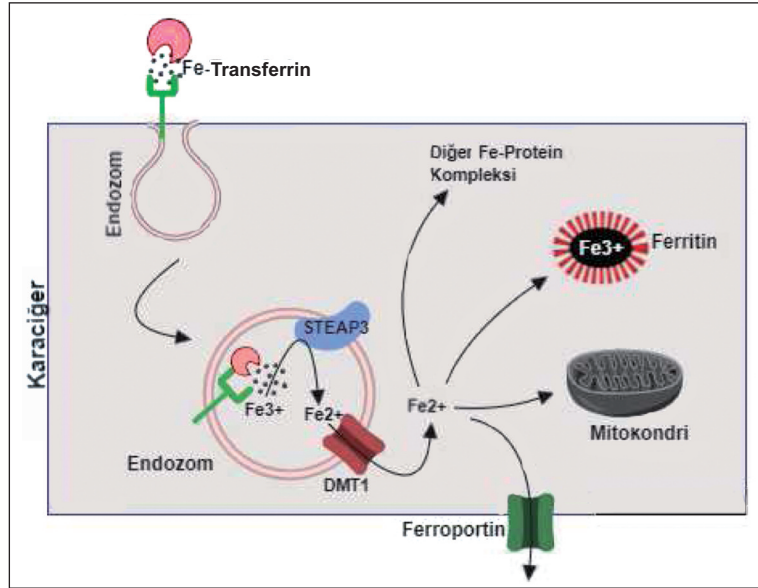
Makrofajlar, hüresel demir giriş ve çıkışını kontrol eden demir metabolizmasının önemli düzenleyicileridir. Makrofajlara farklı formlarda demir (Hem demir, hemoglobine bağlı demir, serbest demir) farklı taşıyıcılar üzerinden alınırken, makrofajlardan demir çıkışının sadece FPN-1 üzerinden olduğu bilinmektedir. Makrofajlarda demirin hücre dışına çıkarılmasında FPN-1 fonksiyonuna bir ferrokسيدaz olan seruloplazmin [ceruloplazmin (Cp)] destek olmaktadır (Şekil 3). Demirin tüm biyolojik membranlarda hücre içine girerken ve hücre dışına çıkarken indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonlarına tabi tutulması gerekmektedir. Makrofajlar önemli demir kaynağıdır ve bu demirin çoğu eritrofagositoz ile elde edilmektedir. Kemik iliğinde eritroblastların ortasında merkezi nurse makrofajları bulunmaktadır ve bu makrofajların olgunlaşan eritrositlerin demir ihtiyacını karşıladığı ve eritropoezi uyardığı düşünülmektedir.⁸

Demir metabolizmasında birçok protein rol oynamaktadır. Ferritin ve transferrin gibi demir bağlayıcı proteinlerin; DMT-1, FPN ve HCP-1 gibi taşıyıcıların; Dcytb, HEPH ve Cp gibi enzimlerin yanı sıra demir düzenleyici proteinler (IRPs) ve hepsidin gibi demir regülasyonunda anahtar rol oy-



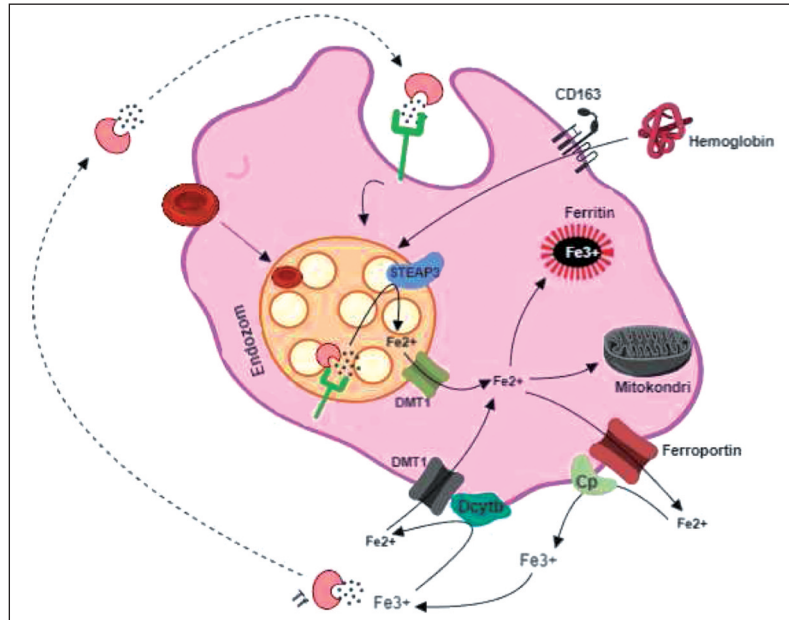
ŞEKİL 1: Diyetsel demir emilimi.

HCP-1: Hem taşıyıcı protein-1, DMT-1: Divalan metal taşıyıcı.



ŞEKİL 2: Demirin hücelere transportu.

DMT-1: Divalan metal bağlayıcı.



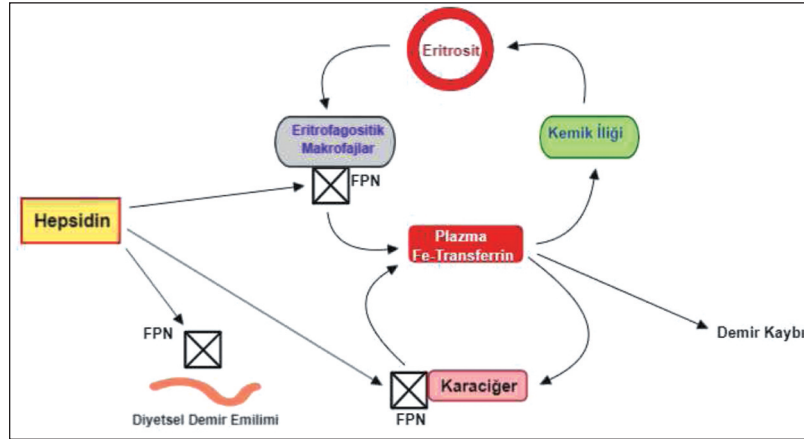
ŞEKİL 3: Makrofajlarda demir regülasyonu.

DMT-1: Divalan metal bağlayıcı.

nayan peptitler de mevcuttur. Hepsidin peptit yapılı bir hormondur ve başlıca hepatositlerde üretilmektedir.²³ Demir metabolizmasının düzenlenmesinde çoğu mekanizma, bugün, hepsidin üzerinden açıklanmaktadır (Şekil 4). Sistemik demir metabolizmasının majör düzenleyicisi olan hepsidin, aşırı demir yükünde veya inflamasyon sonucunda karaciğerden salgılanarak hedef hücrede (Majör

olarak bağırsak, karaciğer ve makrofajlar) FPN degradasyonu sağlamakta ve dolaşıma demir girişini önlemektedir. Bu durum, invaziv bakterileri demirden yoksun bırakmaya yönelik doğuştan immün yanıt olarak değerlendirilmektedir.²⁴

Hepatoselüler hepsidin ekspresyonu birçok uyarıcı ile uyarılabilir ancak hepsidin ekspresyonunun majör düzenleyicileri demir, inflamasyon ve



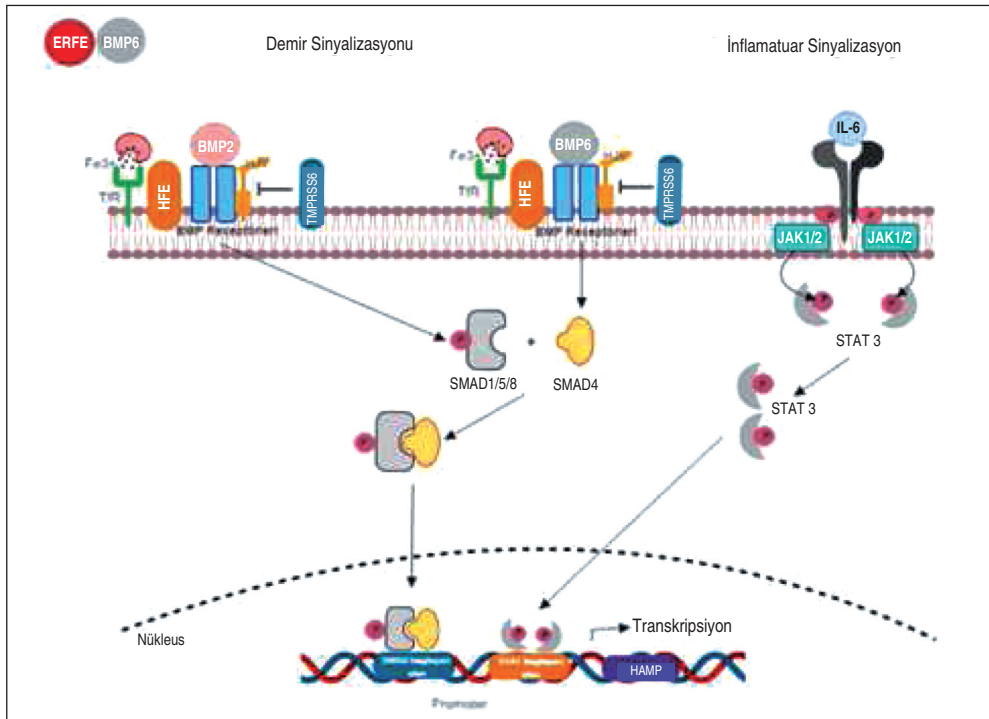
ŞEKİL 4: Hepsidin demir metabolizmasındaki rolü.
FPN: Ferroportin.

eritropoezdir.²⁵ Serum ya da doku demir seviyesi arttığı zaman dominant olarak BMP/SMAD (Bone morphogenetic protein/small mothers against decapentaplegic) sinyal yolağı üzerinden hepsidin transkripsiyonel indüksiyonu tetiklenmektedir.²⁶ inflamatuvar bir sitokin olan interlökin (IL)-6, janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü [janus kinaz/sinyal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)] sinyal yolağı üzerinden hepsidin ekspresyonunu tetikleyebilmektedir.²⁷ Ayrıca artmış eritropoezis durumunda

hepsidin ekspresyonu, BMP6'yı nötralize eden eritropoietine (EPO) yanıt olarak kemik iliği eritroblastlarından salgılanan eritroferon (ERFE) tarafından baskılanmaktadır (Şekil 5).²⁸

SÜT ÜRÜNLERİ/KALSİYUM VE DEMİR EMİLİMİ İLİŞKİSİ

Genç kadınlarda kalsiyum ve süt alımıyla demir durumu arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcut olsa da süt ürünleri ve kalsiyum alımıyla demir durumu arasında böyle bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcut-



ŞEKİL 5: Hepsidini uyaran majör faktörler.

tur.²⁹⁻³⁷ Yapılan bir çalışmada, yoğurdun fermente bir besin olması sebebiyle hem demirin emilimini artırdığı ve hem olmayan demirin emilimini engellemediği bildirilmiştir.³⁷ Konu ile ilgili yapılan kısa ve uzun dönemli müdahale çalışmalarında yüksek doz kalsiyum süplemantasyonunun demir durumunu etkilemediği bildirilmiştir.³⁸⁻⁴⁰

Konu ile ilgili yapılan birçok müdahale çalışması kalsiyum ile demir emilimi arasında bu inhibitör etkinin olmadığını göstermektedir. Üstelik diyetsel kalsiyum alımı ile demir emiliminin azalmasının nedeni, bu inhibitör etkiden değil, diyetle demir içeren besinlerin yerine daha fazla kalsiyum içeren besinlerin tüketilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, hem demirin kendi özel taşıyıcısı olması sebebiyle bu inhibitör etkinin gözlenmesi, incelenen çalışmalar ışığında olası görünmemektedir. Eski çağlardan beri Türk yemek kültürünün en önemli öğelerinden biri olan yoğurt ve etin bir arada tüketilmesinin demirin emilimini engelleyeceği kanısı ve tartışması yerine, bu konuda uzun süreli daha fazla çalışma yapılmasının ve bu süre zarfında insanlara besinlerin optimal düzeyde alımı konusunda bilgi verilmesinin daha sağlıklı olacağı kanısındayız.

DEMİRİN ANTİMİKROBİYAL SAVUNMA SİSTEMİNDEKİ YERİ

HEPSİDİN-FERROPORTİN AKSİNİN REGÜLASYONU

Demir, hemen hemen bütün yaşam formları için hayati bir besin ögesidir. Demirin metabolik süreçte DNA sentezi, elektron ve oksijen transportu gibi geniş bir alanda önemli rol oynadığını düşünenecek olursak, memelilerin patojen mikroorganizmaların gelişimini baskılamak için demir kullanımını sınırlaması oldukça önemli bir stratejidir.^{41,42} Bu stratejiler, hepsidin-FPN aksındaki düzenlemelerden patojenik bakterilerin demir toplamasını önleyen siderokalin ekspresyonuna kadar uzanmaktadır.

Doğuştan immün yanıtlar, patojenlere karşı ilk konak savunması görevi görmektedir. İnvaze patojen mikroorganizmalara karşı erken immün yanıt, patojen spesifik mikrobiyal moleküller (Lipopolisakkarit, peptidoglikan gibi) ile pattern tanıma re-

septörlerinin etkileşime girmesiyle tetiklenmektedir.⁴³ Bu etkileşim sonucunda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF α), IL-6, IL-1, interferon-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımı artmaktadır. Özellikle, IL-6 üretimi ve salınımının hepatositlerde hepsidin ekspresyonunu artırdığı bildirilmektedir.⁴⁴ Karaciğerden salgılanan hepsidin, hedef hücrede (majör olarak bağırsak, karaciğer ve makrofajlar) FPN degradasyonu sağlamak ve böylece demirin hücre içinden çıkışını önleyerek hipoferremiye neden olmaktadır. Bu durum, invaziv bakterileri demirden yoksun bırakmaya yönelik doğuştan immün yanıt olarak değerlendirilmektedir.²⁴ Bu konuda yapılan çalışmalar, hepsidinin hipoferremi oluşturarak enfeksiyonları önlediğini kanıtlar niteliktedir.⁴⁵⁻⁴⁸

Makrofaj Demir Taşıyıcılarının Ekspresyonu

Makrofajlar; *Salmonella*, Mikobakteriler, *Leishmania* ve *Chlamydia* gibi intraselüler patojenlerin yaşayabildiği bir alandır. Patojen bakteriler makrofajlar ile karşılaştığında fagozom içine alınmaktadır.⁴⁹ Fagozom membranından DMT-1 üzerinden makrofaj sitozolüne demirin serbest bırakılması ile fagozom içinde demir miktarı azalmakta ve böylece fagozom içindeki mikroorganizma gelişimi baskılanmaktadır.⁵⁰

Yapılan bazı çalışmalarda, intraselüler enfeksiyonun enterosit ve makrofaj membranında FPN ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.^{51,52} Ayrıca, herhangi bir nedenden dolayı FPN ekspresyonundaki azalmanın intraselüler enfeksiyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.^{51,53} Van Zandt ve ark. mikobakter ile enfekte olmuş makrofajlarda FPN ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir.⁵⁴ Tüm bu bulguları göz önünde bulundurursak, makrofajlarda FPN ekspresyonunun artmasının hücre içi demir konsantrasyonlarını azaltarak bu hücrelerdeki patojen gelişimini erken dönemde sınırlamaya yardımcı olabileceği anlaşılmaktadır. Bu noktada, intraselüler enfeksiyon ile birlikte FPN ekspresyonunun artması ve diğer yandan enfeksiyon ile artan hepsidinin FPN ekspresyonunu azaltması olayları arasındaki denge, vücutta patojen gelişiminin önlenmesinin hassas ayarını sağlayacaktır.

Sekrete Edilen Demir Bağlayıcı Proteinlerin Ekspresyonu

Laktoferrin, memelilerde hem olmayan katyonik bir glikoproteindir.⁵⁵ Transferrin ailesinden olan bu molekül demiri dokulara taşımakla görevlidir. Laktoferrinin transferrine göre demire afinitesi daha yüksektir.⁵⁶ Meme bezini, gastrointestinal ve respiratuar yolu kaplayan epitelyal hücrelerden salgılanmaktadır. Süt ve mukozal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Aynı zamanda, nötrofil granüllerinin bir bileşenidir ve inflamasyon bölgelerinde salgılanmaktadır. Uzun zamandan beri doğuştan immün yanıtta, özellikle mukozal yüzeylerde önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Bunun nedeni, kısmen demiri patojen mikroorganizmalara kaptırmamasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, laktoferrinin defensin benzeri antimikrobiyal etkilere sahip olduğu ve inflamatuar tepkileri düzenlediği belirtilmiştir.⁵⁰

Bakterilerin konak canlıdan demir almak için kullandığı mekanizmalardan biri, transferrin ve laktoferrin ile yarışabilir, ferrik demir için yüksek afiniteye sahip 'siderofor' denilen küçük molekülleri üretmesidir.⁵⁷ Sideroforların demir taşınımıyla ilgili diğer moleküllerin ve bazı toksinlerin üretimi, bakteriyel Fe²⁺ seviyesi yüksek olduğunda ilgili genlerin ekspresyonunu baskılayan demir bağlayıcı transkripsiyon faktörü ferrik uptake regülatör (Fur) tarafından kontrol edilmektedir. Fe²⁺ seviyesi düşük olduğunda ise Fur tarafından düzenlenen genlerin transkripsiyonuna izin verilmektedir.⁵⁸ Bakteriyel enfeksiyon boyunca siderofor biyosentezi ile ilgili genler dâhil Fur ile regüle edilen genler peritoneal boşluk ve dalak gibi alanlarda yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir. Çünkü, bu alanların demir içeriği kısmen daha azdır. Tam tersine, karaciğer ve intestinal lümen gibi demir seviyesinin yüksek olduğu alanlarda ise ekspresyon azalmaktadır.⁵⁹

Ortamdaki demir konsantrasyonlarına karşılık olarak sideroforların üretimi, memeli serumunda ve dokusunda düşük demir seviyelerinde mikrobiyal patojenlerin hayatta kalmasını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte immün sistem, patojen ile konak canlı arasındaki demir yakalama savaşında enfeksiyona karşı akut faz yanıtının bir parçası olarak düzenlenen ve patojenin demiri yakalamasını

engellemek için spesifik olarak bazı sideroforlara bağlanan bir protein olan siderocalin (lipokalın) üreterek patojenlere karşı koymaktadır.⁶⁰ Siderocalin nakavt farelerin, patojenik *Escherichia coli* ve *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarına karşı immün yanıtlarının azaldığı, bu dokularda enfeksiyon sonrası doku bakteri sayılarının arttığı ve fare sağkalımlarının azaldığı belirtilmiştir.^{61,62} Tüberküloz hastalarında enfeksiyon insidansının, dolaşımdaki nötrofil sayıları ve siderokalinin serum seviyeleri ile ters orantılı olduğu bulunmuştur.⁶³

Patojenlerin konaktaki demiri alabilmek için siderofor yapılarında yeniden düzenlemeler yaparak bazı mekanizmalar geliştirdiği bilinmektedir. Örneğin; *M. tuberculosis*, yağ asidi yan zincirlerinin uzunluğuna bağlı olarak karboksimikobaktinin birden fazla formunu eksprese etmekte ve bu formların sadece bazıları siderokalın ile bağlanmaktadır.⁶⁰ Yine *Borrelia burgdorferi* ve *Lactobacilli* ise demir seviyesinin düşük olduğu ortamlarda demirin yerine manganez kullanarak demir kullanma zorunluluğunu aşmakta ve gelişimini devam ettirmektedir.⁶⁴

DEMİR HOMEOSTAZİSİ VE DOĞUŞTAN İMMÜN SİSTEM

Vücutta patojen saldırısına karşı demir düzeyinin hepsidin/FPN aksından siderokalın ekspresyonuna kadar geniş bir alanda belirli stratejiler ile dengede tutulmaya çalışıldığı bilinmektedir. Ancak, hemakromatozis, hemolitik anemi veya beslenmeye bağlı demir eksikliği gibi durumlarda demir homeostazisinde daha kronik boyutta değişiklikler gözlenmektedir. Patofizyolojileri farklı olmasına rağmen tüm bu bozuklukların ortak özellikleri; hepsidin ekspresyonunun baskılanması, makrofajlarda FPN upregülasyonu ve intraselüler demirin azalmasıdır.^{65,66}

Genel anlamda, oksidatif stresle veya hipoksi ile indüklenen intraselüler serbest demir düzeyindeki değişikliklerin hücre gen ekspresyonunu etkilediği belirtilmektedir.⁶⁷ Bu gibi etkiler sonucunda immün sistem hücrelerinin işleyişinde birtakım değişiklikler gözlemlenmektedir. Bu değişikliklerin yönünü tayin edebilmek için, demirin doğuştan immün yanıt oluşturan hücrelere sağladığı katkının iyi irdelenmesi gerekmektedir.

Demir ve İnflamasyon

Nükleer faktör kappa B (NF-κB), doğuştan ve edinsel immün yanıtın oluşmasında etkili olan genlerin ekspresyonunda anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür.⁶⁸ Hücre yüzeyi reseptörleri yoluyla iletilen sinyallerle ya da çeşitli hücre içi veya hücre dışı streslerle aktive edilebilmektedir. Hücre içi serbest demir, genellikle reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize etme kabiliyetinden dolayı NF-κB aktivasyonunu başlatabilmektedir.⁶⁷ NF-κB, doğuştan immün hücrelerde çeşitli proinflamatuvar genlerin indüklenmesine aracılık etmenin yanı sıra; inflamatuvar T-hücrelerinin aktivasyonunu, farklılaşmasını ve efektör fonksiyonunu da düzenlemektedir.^{69,70}

Demirin makrofaj fonksiyonları üzerine etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Üstelik bunların bir kısmı NF-κB ile ilişkilidir. Deneysel bir çalışmada, hepatik makrofajlara eklenen ferröz sülfatın NF-κB yolağını aktive ederek proinflamatuvar sitokin olan TNF-α üretimine neden olduğu belirtilmiştir.⁷¹ Ayrıca, makrofajların LPS ile uyarılmasının NF-κB aktivasyonundan önce hızlı bir şekilde ve geçici olarak intraselüler serbest demir seviyelerinin yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir.⁷² Bu durum, fizyolojik makrofaj aktivasyonu ile açıklanabilir.

Enfeksiyon süresince makrofaj ve diğer hücrelerde hem oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonu artmaktadır.⁷³ HO-1, yaşlanmış eritrositlerden Fe²⁺'yi serbestleştirmek için hemin porfirin halkasını ayırarak demir dönüşümünde rol oynayan önemli bir enzimdir. Sonucunda biliverdin ve karbonmonoksit oluşmaktadır.⁷⁴ Karbonmonoksitin p38 kinaz sinyal yolağı üzerinden antiinflamatuvar etki gösterdiği söylenmektedir.⁷⁵ Spesifik olarak intraselüler serbest demir düzeyinin artmasıyla HO-1 ekspresyonu artabilmekte, sonuçta ferritin ekspresyonu ve hücre dışına demir çıkışı artabilmektedir. Bunun sonucunda, NF-κB p65 alt ünitesinde fosforilasyon engellenebilmekte ve nihayet transkripsiyonel aktivite azalabilmektedir.⁵⁰

Demir ve Hipoksi ile İndüklenen Faktörler (HIFs)

Oksijen, hücre metabolizma için elzem bir substattır. Vücutta oksijen eksikliğine (hipoksiye)

yanıt olarak adaptif cevaplar serisi geliştirilmektedir. Hipoksi ile indüklenen faktörler (HIFs) düzenlenen birçok gen üzerinden hipoksi koordinasyonu sağlayan transkripsiyon faktörleridir.^{76,77} HIF-1, HIF-2 ve HIF-3 olmak üzere üç tipte tanımlanmış olup, dokularda hipoksiye karşı 24 saatten daha kısa sürede gelişen hızlı yanıt HIF-1α tarafından koordine edilmektedir.⁷⁸

Hipoksi veya düşük intraselüler demir konsantrasyonları koşulları altında, prolil hidroksilaz enzim inhibisyonu ile HIF-1α stabilize edilmekte ve ortamda HIF-1α birikimi başlamaktadır.⁷⁹ Bu birikim eritropoez, anjiyogenez ve glikolizde yer alan çok sayıda genin transkripsiyonel aktivasyonuna neden olmaktadır.⁸⁰ Özellikle, HIF-1α aktivasyonunun miyeloid hücre aktivasyonu ve invazyonu için elzem olduğu bildirilmektedir. HIF-1α miyeloid hücrelerin glikolitik kapasitesinin regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Eksikliğinde hücresel adenozin trifosfat havuzunda ciddi anlamda azalma meydana geldiği bildirilmektedir. Dolayısıyla bu metabolik defekt, miyeloid hücrelerde hareketlilik, invazyon, agregasyon ve bakteri öldürme yeteneğinin bozulmasına neden olmaktadır.⁸¹ Sonuçta, intraselüler demir konsantrasyonunun azalması ile HIF-1α aktivasyonu, dokuların enfekte olmasını önlemek adına geliştirilen doğuştan immün yanıtın artmasına neden olmaktadır.

DEMİR EKSİKLİĞİ, DEMİR GEREKSİNİMİ VE BESİNSEL KAYNAKLARI

Demir eksikliği; vücut demir depolarının, özellikle de makrofaj ve hepatosit demir depolarının tükenmesidir. Ancak, günde milyarlarca eritrosit üretimi olduğunu düşünürsek hemoglobinin sentezi için de çok fazla miktarda demir ihtiyacı olduğu aşikârdır. Bu yüzden anemi, demir eksikliğinin en belirgin göstergesidir. Genellikle literatürde, demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi kavramları birbiri yerine kullanılabilmektedir. Fakat demir eksikliği, anemi gelişmeden önce eritrosit üretimi dışında kalp veya iskelet kası gibi diğer dokuları da etkileyen daha kapsamlı bir kavramdır.⁸²

Demir eksikliği; bebekler arasında sık rastlanan bir halk sağlığı sorunudur. Zamanında doğan ve

ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerde demir eksikliğinin gelişmesi beklenmeyen bir durumdur. Ancak, bebeğin yetersiz demir deposu ile doğması, ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmenin mümkün olmaması, tamamlayıcı besinlere uygun zamanda başlanmaması, sık sık enfeksiyon maruziyetinin olması gibi nedenlerle bebeklik döneminde demir eksikliği sık görülmektedir. Demir eksikliğinin en fazla görüldüğü risk gruplarından biri de çocuklar ve adolesanlardır. Yetersiz besin alımı, erkeklerde kas dokusunun artması, kan hacminin artması ve kızlarda menstrüasyon demir eksikliğinin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca, normal metabolizma düzeni üzerine fetal büyümenin eklendiği gebelik döneminde ve yenidoğanın büyüme ve gelişmesi için emziklilik döneminde demir gereksinimi artmakta, dolayısıyla bu dönemler demir eksikliği açısından bir başka risk grubunu oluşturmaktadır. Türkiye Beslenme Rehberi'nin yaş gruplarına ve bazı özel durumlara göre önerdiği demir alım düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir.⁸³

Gerek miktar gerekse emilme kolaylığı sebebiyle en iyi demir kaynağı etlerdir. Kırmızı etin demir içeriği beyaz ete göre daha yüksektir. Karaciğer gibi organ etleri demir açısından oldukça zen-

gindir. Yumurta, pekmez, kuru meyveler, yağlı tohumlar, kuru baklagiller ve yeşil sebzeler demir açısından iyi kaynaklardır. Hayvansal besinlerin sınırlı olduğu diyetlerde yemeklerle birlikte C vitamini alımı, demir emilimini artırmaktadır.⁸⁴ Bazı besinlerin yenilebilir 100 g'daki ortalama demir içerikleri Tablo 2'de görülmektedir.⁸⁵

DEMİR EKSİKLİĞİ VE ANEMİDE GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Demir eksikliği, mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yetersiz demir alımı, bozulmuş demir emilimi veya kronik kan kaybı ile gerçekleşen azalmış vücut demir deposu durumu mutlak demir eksikliği olarak tanımlanırken; hepsidin üretimini artmasına bağlı FPN inhibisyonu sebebiyle gerçekleşen bozulmuş demir emilimi ve kullanım durumu ise fonksiyonel demir eksikliği olarak tanımlanmaktadır.⁸⁶ Mutlak demir eksikliğinde tanı için serum ferritinin 100 mcg/L düzeyinden düşük olması kriteri göz önünde bulundurulurken, fonksiyonel demir eksikliğinde serum ferritin düzeyinin normal veya yüksek olmasının yanında transferrin saturasyonunun %20 değerinden daha düşük olması kriteri değerlendirilmelidir.⁸⁷

TABLO 1: Yaş gruplarına ve bazı özel durumlara göre demir alım düzeyleri (TÜBER).

Yaş	Demir gereksinimi (mg)		
	RDA	EAR	UL
7-11 ay	11	8	40
1 yaş	7	5	40
Erkek			
2-6 yaş	7	5	40
7-13 yaş	11	8	40
14-17 yaş	11		45
18 yaş ve üzeri	11	6	45
Kadın			
2-6 yaş	7	5	40
7-11 yaş	11	8	40
12-13 yaş	13	7	40
14-17 yaş	13		45
18 yaş ve üzeri (premenopoz dönem)	16	7	45
18 yaş ve üzeri (postmenopoz dönem)	11	6	45
Gebelik ve Emziklilik	16	7	45

RDA: Güvenilir düzeyde alım, EAR: Tahmini ortalama gereksinim, UL: Tolere edilebilir üst alım.

TABLO 2: Sık tüketilen bazı besinlerin ortalama demir içeriği.⁸⁵

Besin	Demir miktarı (mg)	Besin	Demir miktarı (mg)
Dana karaciğer	4,50	Pekmez (zile, üzüm)	1,60
Siğir eti (kol)	2,04	Tahin (konya)	6,01
Siğir eti (bonfile)	1,81	Kuru üzüm (çekirdeksiz, sarı)	2,74
Siğir eti (pirzola)	1,53	Kuru üzüm (çekirdekli, siyah)	5,08
Tavuk (göğüs, derisiz)	0,31	Fındık (iç, kavrulmuş)	3,10
Balık (hamsi, palamut)	1,00	Badem (iç, kavrulmuş)	5,26
Balık (istavrit)	0,82	Ceviz (iç, kuru)	2,34
Balık (alabalık)	0,72	Yer fıstığı (kuru)	2,30
Balık (mezgit)	0,48	Ekmek (beyaz)	1,00
Balık (çipura)	0,25	Ekmek (tam buğday)	1,76
Yumurta (tavuk)	1,83	Isпанak	9,71
Mercimek (yeşil, kuru)	7,77	Tere	11,74
Mercimek (kırmızı, kuru)	5,87	Roka	6,11
Nohut (koçbaşı, kuru)	5,92	Maydanoz	4,76
Fasulye (kuru)	4,71	Marul (kivircik)	2,51

Anemi olsun veya olmasın demir eksikliği olan hastalarda, semptomları iyileştirebildiği ve tedavi edilmezse anemi gelişebileceği göz önünde bulundurularak demir takviyesi uygulanmaktadır.⁸⁸ Tedaviye yaklaşım, problemin esas nedenine ve eksiklik düzeyine göre hastaya özel olarak belirlenmektedir. Tedavi sadece basit bir şekilde demir takviyesi yapmaktan ibaret değildir. Aynı zamanda, demir eksikliğinin nedenleri de araştırılarak belirlenmek durumundadır.⁸⁹

Ferröz sülfat gibi oral demir tuzları düşük maliyeti ve kolay kullanımı sebebiyle sık olarak kullanılmakla birlikte, gastrointestinal sistemde oksidatif hasara yol açabilmektedir. Konstipasyon, bulantı, mide yanması, dispepsi ve diyare oral demir tuzlarının kullanımının gastrointestinal yan etkileri arasında yer almaktadır. Ayrıca, emiliminin kısıtlı olması ve etkisinin başlaması uzun sürdüğünden oral demir takviyeleri bazı durumlarda birincil olarak tercih edilmemektedir.⁸⁶ Tolken ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında erişkinlerde oral demir tedavisinin intravenöz demir tedavisine kıyasla gastrointestinal yan etkilerinin anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁹⁰ Oral demir tedavisi ile karşılaştırıldığında, emiliminin hızlı olması ve hızlı bir şekilde etki göstermesi sebebiyle demir sükröz, ferrik glu-

konat, demir dekstran ve ferrik karboksimaltoz formları şeklinde IV demir tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır.⁸⁶ IV demir tedavisinin enfeksiyon anında uygulanmamasına dikkat edilmelidir. Çünkü, demir her ne kadar immün sistem için gerekli bir mineral olsa da fazlası patojen mikroorganizmalar tarafından kullanılmakta ve konakçı immün sisteminde hücre (T-hücre ve nötrofil) fonksiyonuna zarar vermektedir.⁸⁶

Kronik kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda artan proinflamatuvar sitokinler (Özellikle IL-6), hepsidin artışına ve renal EPO sekresyonunun azalmasına neden olarak, hem mutlak hem de fonksiyonel demir eksikliğine yol açmaktadır.⁹¹⁻⁹³ Groenveld ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, kronik kalp yetmezliği vakalarında %37,2 oranında anemi görüldüğü bildirilmiştir.⁹⁴ Ayrıca, Jankowska ve ark. nonanemik demir eksikliğinin kalp yetmezliğinde prognozu kötü yönde etkilediğini belirtmişlerdir.⁹⁵ Kalp yetersizliğinde kronik inflamasyon ve intestinal ödem sebebiyle oral demir takviyesi önerilmemektedir.⁸⁶

Kalp yetersizliği vakalarının %20-25'inde böbrek disfonksiyonu da bulunmaktadır. Böbrek dis-

fonksiyonu EPO yapımını azaltarak anemi oluşumuna zemin hazırlamaktadır.⁸⁶ Kronik böbrek hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, 5 haftalık IV demir uygulamasının hemoglobin, ferritin ve transferrin saturasyonunu artırdığı, hastanede yatış süresini kısalttığı ve egzersiz toleransını geliştirdiği bildirilmiştir.⁹⁶ Ancak, diğer bir tedavi yaklaşımı olan darbepoetin-alfa ve eritropoietin uyarıcı ajanların kullanımı tromboembolik olayların artışına sebep olduğundan ve yüksek maliyetinden dolayı rutin olarak tedavide önerilmemektedir.⁹⁷

Tüm bunların dışında, inflamasyon anemisi tedavisinde hepsidin ekspresyonunu inhibe eden moleküller tanımlanmıştır. Bunlar arasında; BMP6 veya hemojuvelin (HJV) inhibitörleri, BMP/SMAD sinyal inhibitörleri, IL-6 reseptörünü veya IL-6'yı nötrleştirici antikolar, JAK/STAT3 sinyal yolağı inhibitörleri, cinsiyet hormonları ve D vitamini bulunmaktadır. Bu hepsidin inhibitörleri hâlen inflamasyon anemisi tedavisinde değerlendirilmek üzere randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmaktadır.²⁴

DEMİR BİRİKİMİ İLE SEYREDEN HASTALIKLARDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

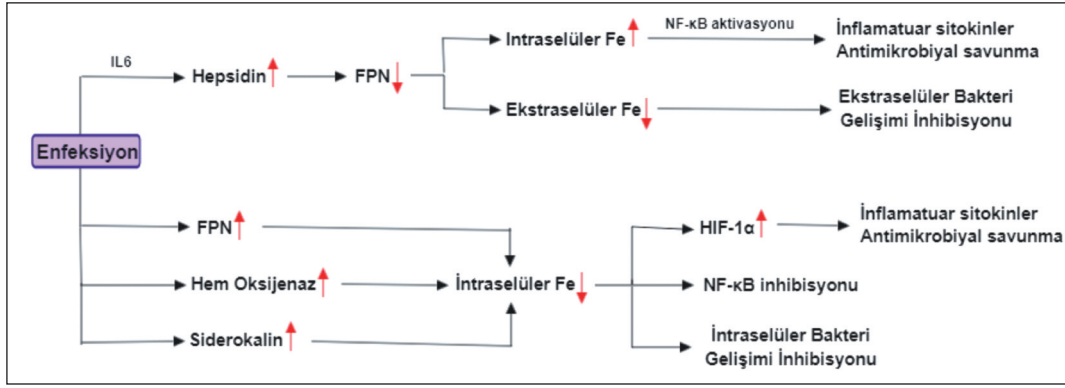
Demir birikimi ile seyreden hastalıklar genellikle hepsidin eksikliği, hepsidin direnci veya FPN eksikliği ile meydana gelmektedir. Herediter hemokromatoziste, inefektif eritropoez ve demir birikimi ile ilişkili anemilerde, bazı kronik karaciğer hastalıklarında hepsidin ekspresyonu baskılanmıştır.²⁴ Hepsidin ekspresyonunun baskılanması ile intestinal demir emilimi ve hepatik demir birikimi artmakta ve makrofajlardaki depo demir düzeyi azalmaktadır. Ayrıca, aşırı transferrin saturasyonu ile birlikte serbest demir seviyesi artmakta ve serbest radikal oluşumuna bağlı doku hasarları gözlenmektedir.⁹⁸

Herediter hemokromatoziste günümüzde spesifik bazı genler belirlenmiştir. Tip 1 formu *HFE* genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelen otozomal resesif bir bozukluktur. Herediter hemokromatozisin en sık görülen formudur. Tip 2 formu HJV veya hepsidini kodlayan *HAMP* genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Geç dönem gençlerde veya 20 yaşlarının erken dönemlerinde görülmektedir. Bu genlerin dışında

hepatositlerde transferrin reseptörü-2'yi kodlayan Tfr2 mutasyonları da Tip 3 formunu oluşturmaktadır. Bu formlarda hepsidin düzeyinde azalma veya hepsidin ekspresyonunda inhibisyon gözlenmektedir. Hepatositlerde aşırı transferrin reseptörü-2 ekspresyonu söz konusudur. Tip 4 formu ise FPN mutasyonu sonucunda meydana gelmektedir. FPN ekspresyonunda hepsidin duyarlılığı azalmıştır.⁹⁹

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında, inflamasyona bağlı olarak karaciğerde hepsidin ekspresyonu ve serum hepsidin düzeyi artmaktadır. Hepsidin artışına bağlı olarak aslında beklenen durum demir birikiminin azalmasıdır. Ancak, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında parankimal ve nonparankimal demir birikiminin artabildiği belirtilmiştir. Bu duruma hepsidin demir emilimini sınırlamadaki duyarsızlığının neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁰⁰ Alkolik karaciğer hastalığında ve kronik hepatit C enfeksiyonunda, karaciğer hastalığı progresyonunu ileri evrelere taşıyan hepatoselüler demir birikimi gözlenmektedir. Bu durumun oksidatif strese ve muhtemel diğer mekanizmalara bağlı hepsidin baskılanması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Etiyolojisi ne olursa olsun, ilerlemiş karaciğer hastalıklarında ağır hepatosit hasarına bağlı olarak hepsidin ekspresyonu ciddi ölçüde azalmaktadır ve hepsidin seviyeleri karaciğer hastalığının progresyonunda potansiyel bir belirteç olmaktadır.²⁴

Aşırı demir birikimi ile seyreden hastalıkların moleküler temeline dayanarak, hepsidin ekspresyonunu modüle etmek için bazı stratejiler geliştirilmektedir. Bazı moleküller hepsidin ekspresyonunu indüklemektedir. Bunlar; rekombinant BMP6, TMPRSS6 inhibitörleri, genistein, diklofenak, resveratrol ve metformin gibi doğal ve sentetik küçük moleküllerdir.²⁴ Minihepsidin olarak adlandırılan hepsidin agonistlerinin, beta-talasemi ve hemokromatozis hayvan modellerinde demir birikimini azalttığı yönünde çalışmalar da mevcuttur.^{101,102} Ayrıca, aşırı demir birikimi ile seyreden hastalıklarda demir birikiminin önlenmesinde demir şelasyonu, flebotomi veya kan transfüzyonu günümüz tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.¹⁰³



ŞEKİL 6: Demir homeostazisinin immün sistemdeki rolü.

FPN: Ferroportin, NF-κB: Nükleer faktör kappa B, HIF-1: Hipoksi ile indüklenen faktörler.

SONUÇ

Demirin metabolik süreçte geniş bir alanda önemli rol oynadığını düşünecek olursak, memelilerin immün sistem fonksiyonlarının regülasyonu için vücut demir homeostazisini sağlamaya çalışması oldukça önemli bir stratejidir. Vücutta patojen saldırısına karşı demir düzeyinin hepsidin/FPN aksından siderokalin ekspresyonuna kadar geniş bir alanda belirli mekanizmalar ile dengede tutulmaya çalışıldığı bilinmektedir. Yukarıda anlatılan bu mekanizmalar Şekil 6'da görülmektedir.

Hızlı büyüme ve gelişme, kanamalar, enfeksiyonlar, inflamasyon ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak dünya genelinde demir eksiklikleri büyük oranda gözlenmektedir. Demir eksikliğinin yetersiz demir alımı, bozulmuş demir emilimi veya kronik kan kaybı ile gerçekleşen mutlak eksikliği ve/veya hepsidin üretiminin artmasına bağlı FPN inhibisyonu sebebiyle gerçekleşen fonksiyonel eksikliği sonucunda demir takviyelerinin sağlanmasının, bireylerin hayat kalitelerini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir. Demir takviyelerinin yanı sıra, inflamasyona bağlı anemilerde artan hepsidin seviyesinin, son zamanlarda randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan hepsidin antagonistleri ve hepsidin ekspresyonu inhibitörleri ile azalma gösterdiği belirtilmektedir. Bu yüzden, inflamasyon anemisinin tedavisinde hepsidin antagonistleri ve hepsidin ekspresyonu inhibitörleri umut vadetmektedir. Demir eksikliği ile enfeksiyonlara karşı duyarlılığın arttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda, anemi olsun veya olmasın demir eksikliği durumunda gerekli demir tak-

viyeleri sağlanmalıdır. Ancak, bazı çalışmalar, aktif enfeksiyon durumunda demir takviyesinin enfeksiyon ve ölümleri artırdığını bildirmektedir. Demir eksikliğinin yanı sıra hemokromatozis gibi demir birikiminin olduğu durumlarda da enfeksiyon duyarlılığı artmaktadır. Ayrıca serbest demirin artışı ile birlikte oksidasyonun artmasına bağlı olarak doku hasarları da meydana gelebilmektedir. Bu noktada hepsidin, demir metabolizması ve doğuştan immün yanıt arasında önemli bir köprü vazifesi görmektedir. Bu yüzden demir birikimi ile seyreden hastalıklarda kullanılan demir şelatörleri ve flebotominin yanı sıra, son zamanlarda tedavide rekombinant hepsidin ve hepsidin agonistlerinin etkinliği araştırılmaktadır. Sonuç olarak, etkin tedavilerle vücutta demir homeostazisinin sürdürülmeye çalışılması sağlıklı bir immün yanıt için büyük önem arz etmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Rasmussen B, Krapež B, Muhling JR, Suvorova A. Precipitation of iron silicate nanoparticles in early Precambrian oceans marks Earth's first iron age. *Geology*. 2015;43(4):303-6. [[Crossref](#)]
2. Dismukes GC, Klimov VV, Baranov SV, Kozlov YN, Dasgupta J, Tyryshkin A. The origin of atmospheric oxygen on Earth: the innovation of oxygenic photosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(5):2170-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Lane N. *Oxygen: the Molecule That Made the World*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2004. p.374.
4. Xing W, Liu G. Iron biogeochemistry and its environmental impacts in freshwater lakes. *Fresen Environ Bull*. 2011;20(6):1339-45.
5. Martins AC, Almeida JI, Lima IS, Kapitião AS, Gozzelino R. Iron metabolism and the inflammatory response. *IUBMB Life*. 2017;69(6):442-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassú AM, et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Sci Transl Med*. 2010;2(51):51ra71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Sukhbaatar N, Weichhart T. Iron regulation: macrophages in control. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):137. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Oppenheimer SJ. Anaemia of infancy and bacterial infections in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol*. 1980;74(1):69-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Hussain SQ, Ashraf M, Wani JG, Ahmed J. Low hemoglobin level a risk factor for acute lower respiratory tract infections (ALRTI) in children. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):PC01-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaja HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9505):133-43. [[Crossref](#)]
12. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J*. 1978;2(6145):1113-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, Aggrey G, Murphree ML, Khumalo M, et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis*. 2001;184(7):936-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Skaar EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog*. 2010;6(8):e1000949. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Prentice AM, Mendoza YA, Pereira D, Cerami C, Wegmuller R, Constable A et al. Dietary strategies for improving iron status: balancing safety and efficacy. *Nutr Rev*. 2017;75(1):49-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Beck KL, Conlon CA, Kruger R, Coad J. Dietary determinants of and possible solutions to iron deficiency for young women living in industrialized countries: a review. *Nutrients*. 2014;6(9):3747-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Pereira DI, Mergler BI, Faria N, Bruggraber SF, Aslam MF, Poots LK, et al. Caco-2 cell acquisition of dietary iron(III) invokes a nanoparticulate endocytic pathway. *PLoS One*. 2013;8(11):e81250. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122(5):789-801. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Zhu X, Fan WG, Li DP, Kung H, Lin MC. Heme oxygenase-1 system and gastrointestinal inflammation: a short review. *World J Gastroenterol*. 2011;17(38):4283-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Petrak J, Vyoral D. Hephaestin--a ferroxidase of cellular iron export. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(6):1173-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Zoller H, Theurl I, Koch RO, Mckie AT, Vogel W, Weiss G. Duodenal cytochrome b and hephaestin expression in patients with iron deficiency and hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2003;125(3):746-54. [[Crossref](#)]
22. Byrne SL, Krishnamurthy D, Wessling-Resnick M. Pharmacology of iron transport. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53(1):17-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, et al. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother*. 2014;41(3):213-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Katsarou A, Pantopoulos K. Hepcidin therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):127. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep*. 2015;35(3). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:77-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*. 2018;132(14):1473-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Preziosi P, Hercberg S, Galan P, Devanlay M, Cherouvrier F, Dupin H. Iron status of a healthy french population: factors determining biochemical markers. *Ann Nutr Metab*. 1994;38(4):192-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Rangan AM, Aitkin I, Blight GD, Binns CW. Factors affecting iron status in 15-30 year old female students. *Asia Pac J Clin Nutr*. 1997;6(4):291-5.
31. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(6):383-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Heath AL, Skeaff CM, Williams S, Gibson RS. The role of blood loss and diet in the aetiology of mild iron deficiency in premenopausal adult New Zealand women. *Public Health Nutr*. 2001;4(2):197-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Pynaert I, De Bacquer D, Matthys C, Delanphe J, Temmerman M, De Backer G, et al. Determinants of ferritin and soluble transferrin receptors as iron status parameters in young adult women. *Public Health Nutr*. 2009;12(10):1775-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Asakura K, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Uenishi K, Yamakawa M, et al; Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr*. 2009;12(9):1373-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Cade JE, Moreton JA, O'Hara B, Greenwood DC, Moor J, Burley VJ, et al. Diet and genetic factors associated with iron status in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):813-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Rigas AS, Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, Thømer LW, Kotzé S, et al. Predictors of iron levels in 14,737 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*. 2014;54(3 Pt 2):789-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

37. Weinborn V, Valenzuela C, Olivares M, Arredondo M, Weill R, Pizarro F. Probiotics increase heme iron bioavailability and do not affect non-heme iron bioavailability in humans. *Food Funct.* 2017;8(5):1994-9. [Crossref] [PubMed]
38. Ilich-Ernst JZ, McKenna AA, Badenhop NE, Clairmont AC, Andon MB, Nahhas RW, et al. Iron status, menarche, and calcium supplementation in adolescent girls. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):880-7. [Crossref] [PubMed]
39. Minihane AM, Fairweather-Tait SJ. Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(1):96-102. [Crossref] [PubMed]
40. Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(6):1045-8. [Crossref] [PubMed]
41. Puig S, Ramos-Alonso L, Romero AM, Martínez-Pastor MT. The elemental role of iron in DNA synthesis and repair. *Metallomics.* 2017;9(11):1483-500. [Crossref] [PubMed]
42. White MF, Dillingham MS. Iron-sulphur clusters in nucleic acid processing enzymes. *Curr Opin Struct Biol.* 2012;22(1):94-100. [Crossref] [PubMed]
43. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34(5):637-50. [Crossref] [PubMed]
44. Rodriguez R, Jung CL, Gabayan V, Deng JC, Ganz T, Nemeth E, et al. Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6. *Infect Immun.* 2013;82(2):745-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Wei X, Sarath Babu V, Lin L, Hu Y, Zhang Y, Liu X, et al. Hepcidin protects grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) against *Flavobacterium columnare* infection via regulating iron distribution and immune gene expression. *Fish Shellfish Immunol.* 2018;75:274-83. [Crossref] [PubMed]
46. Portugal S, Carret C, Recker M, Armitage AE, Gonçalves LA, Epiphanyo S, et al. Host-mediated regulation of superinfection in malaria. *Nat Med.* 2011;17(6):732-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Kerkhoff AD, Meintjes G, Burton R, Vogt M, Wood R, Lawn SD. Relationship between blood concentrations of hepcidin and anemia severity, mycobacterial burden, and mortality among patients with HIV-associated tuberculosis. *J Infect Dis.* 2016;213(1):61-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, van der Hoeven JG, Swinkels DW, Pickkers P. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Crit Care.* 2011;15(1):R9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Uribe-Querol E, Rosales C. Control of phagocytosis by microbial pathogens. *Front Immunol.* 2017;8:1368. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Wang L, Cherayil BJ. Ironing out the wrinkles in host defense: interactions between iron homeostasis and innate immunity. *J Innate Immun.* 2009;1(5):455-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Chlosta S, Fishman DS, Harrington L, Johnson EE, Knutson MD, Wessling-Resnick M, et al. The iron efflux protein ferroportin regulates the intracellular growth of *Salmonella enterica*. *Infect Immun.* 2006;74(5):3065-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Nairz M, Fritsche G, Brunner P, Talasz H, Hantke K, Weiss G. Interferon- γ limits the availability of iron for intramacrophage *Salmonella typhimurium*. *Eur J Immunol.* 2008;38(7):1923-36. [Crossref] [PubMed]
53. Paradkar PN, De Domenico I, Durchfort N, Zohn I, Kaplan J, Ward DM. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages. *Blood.* 2008;112(3):866-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Van Zandt KE, Sow FB, Florence WC, Zwilling BS, Satoskar AR, Schlesinger LS, et al. The iron export protein ferroportin 1 is differentially expressed in mouse macrophage populations and is present in the mycobacteria-containing phagosome. *J Leukoc Biol.* 2008;84(3):689-700. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Samaniego-Barrón L, Luna-Castro S, Piña-Vázquez C, Suárez-Güemes F, de la Garza M. Two outer membrane proteins are bovine lactoferrin-binding proteins in *Mannheimia haemolytica* A1. *Vet Res.* 2016;47(1):93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Fischbach MA, Lin H, Liu DR, Walsh CT. How pathogenic bacteria evade mammalian sabotage in the battle for iron. *Nat Chem Biol.* 2006;2(3):132-8. [Crossref] [PubMed]
58. Hantke K. Iron and metal regulation in bacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2001;4(2):172-7. [Crossref]
59. Jacobi CA, Gregor S, Rakin A, Heesemann J. Expression analysis of the yersiniabactin receptor *fyuA* and the heme receptor *hemR* of *Yersinia enterocolitica* in vitro and in vivo using the reporter genes for green fluorescent protein and luciferase. *Infect Immun.* 2001;69(12):7772-82. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Holmes MA, Paulsene W, Jide X, Rattedge C, Strong RK. Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration. *Structure.* 2005;13(1):29-41. [Crossref] [PubMed]
61. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(6):1834-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Saiga H, Nishimura J, Kuwata H, Okuyama M, Matsumoto S, Sato S, et al. Lipocalin 2-dependent inhibition of mycobacterial growth in alveolar epithelium. *J Immunol.* 2008;181(12):8521-7. [Crossref] [PubMed]
63. Martineau AR, Newton SM, Wilkinson KA, Kampmann B, Hall BM, Nawroly N, et al. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. *J Clin Invest.* 2007;117(7):1988-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
64. Meseri R. [Immune system and iron: double edged sword]. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics.* 2016;2(2):72-6.
65. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1434-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(3):189-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Templeton DM, Liu Y. Genetic regulation of cell function in response to iron overload or chelation. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1619(2):113-24. [Crossref]
68. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(6):a001651. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2001;107(1):7-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. She H, Xiong S, Lin M, Zandi E, Giulivi C, Tsukamoto H. Iron activates NF- κ B in Kupffer cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(3):G719-26. [Crossref] [PubMed]
72. Xiong S, She H, Takeuchi H, Han B, Engelhardt JF, Barton CH, et al. Signaling role of intracellular iron in NF- κ B activation. *J Biol Chem.* 2003;278(20):17646-54. [Crossref] [PubMed]
73. Nairz M, Theurl I, Ludwiczek S, Theurl M, Mair SM, Fritsche G, et al. The co-ordinated regulation of iron homeostasis in murine macrophages limits the availability of iron for intracellular *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol.* 2007;9(9):2126-40. [Crossref] [PubMed]

74. Stocker R, Perrella MA. Heme oxygenase-1: a novel drug target for atherosclerotic diseases? *Circulation*. 2006;114(20):2178-89. [Crossref] [PubMed]
75. Ryter SW, Choi AM. Cytoprotective and anti-inflammatory actions of carbon monoxide in organ injury and sepsis models. *Novartis Found Symp*. 2007;280:165-81. [Crossref]
76. Cam H, Easton JB, High A, Houghton PJ. mTORC1 signaling under hypoxic conditions is controlled by ATM-dependent phosphorylation of HIF-1 α . *Mol Cell*. 2010;40(4):509-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
77. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(4):207-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
78. Koh MY, Powis G. Passing the button: the HIF switch. *Trends Biochem Sci*. 2012;37(9):364-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
79. Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle*. 2008;7(1):28-32. [Crossref] [PubMed]
80. Zimna A, Kurpiz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies. *BioMed Res Int*. 2015;2015:549412. [Crossref] [PubMed] [PMC]
81. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, Förster I, Pawlinski R, Mackman N, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003;112(5):645-57. [Crossref]
82. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-9. [Crossref] [PubMed]
83. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031. Ankara: Kayhan Ajans; 2016. p.157.
84. Baysal A. Su ve Mineraller. *Beslenme*. 12. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Basım ve Yayım; 2009. p.132-3.
85. TURKOMP. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı 2019. Accessed January 09, 2019. [Link]
86. Çavuşoğlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;Suppl 2:1-38. [Crossref] [PubMed]
87. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2014;100(18):1414-20. [Crossref] [PubMed]
88. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, Grooms L, O'Brien SH. Intravenous iron therapy in nonanemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol*. 2016;91(10):973-7. [Crossref] [PubMed]
89. Yıldız A, Albayrak M. [Treatment of iron deficiency anemia in adults]. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2017;10(3):182-7.
90. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. [Crossref] [PubMed] [PMC]
91. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):671-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
92. Miyanishi K, Tanaka S, Skamoto H, Kato J. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:200-5. [Crossref] [PubMed]
93. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(3):62-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
94. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-27. [Crossref] [PubMed]
95. Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1872-80. [Crossref] [PubMed]
96. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1657-65. [Crossref] [PubMed]
97. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
98. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):287-96. [Crossref] [PubMed]
99. Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(6):517-30. [Crossref] [PubMed]
100. Cjaza AJ. Review article: iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis-pathogenic, prognostic, and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):681-701. [Crossref] [PubMed]
101. Casu C, Oikonomidou PR, Chen H, Nandi V, Ginzburg Y, Prasad P, et al. Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by β -thalassemia and polycythemia vera. *Blood*. 2016;128(2):265-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
102. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood*. 2012;120(18):3829-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
103. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hpcidin: a promising therapeutic target for iron disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3150. [Crossref] [PubMed] [PMC]