

Demir metabolizmasında yenilikler

Dr. Harika ÇELEBİ¹, Dr. Ayşen TİMURAĞAOĞLU²

A.Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı¹
Antalya Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı²



Dr. Harika ÇELEBİ



Dr. Ayşen TİMURAĞAOĞLU

Demir (Fe), hemoglobinin yapısına giren ve çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda görev alan tüm canlılar için esansiyel fakat potansiyel olarak da toksik bir elementtir. Vücutta özellikle elektron transferinin olduğu reaksiyonlarda rol alan enzimlerde bulunur. Enzimler demiri'heme'molekülündeki porfirin zinciri içinde içerebildiği gibi, Fe-sülfür gibi çeşitli non-heme formlarda da bulundurulabilirler. Bazı enzimler ise aktivite için ortamda Fe varlığına ihtiyaç duyarlar. Fe proteinleri heme proteinleri, Fe flavoproteinler ve çeşitli moleküler yapıda Fe içeren proteinler olarak sınıflandırılabilir. Heme proteinlerini hemoglobin, myoglobin, cytochrome oxydase, homogentisic oxidase, peroxidase ve katalaz; demir flavoproteinlerini ise cytochrome c reductase, succinate dehydrogenase, NADH

dehydrogenase, xanthine oxidase, acyl coenzyme A dehydrogenase gibi enzimler oluşturur. Heme aynı zamanda hemoglobinin ve myoglobinin O₂ bağlayabilmesi için gerekli fonksiyonel bir moleküldür (1).

Erişkin erkekte kilo başına 50mg, kadında ise 35 mg demir bulunur. Alınan her 1000 kalori 6-7 mg Fe içermektedir (2-4).

Sağlıklı erişkin erkek ve menstruasyon görmeyen kadın için bu miktar yeterlidir. Kadında menstruasyon nedeniyle kayıp arttığı için bu miktar 2 mg civarındadır. Fe eksikliği veya eritropoezin arttığı durumlarda plazmaya geçen Fe miktarı 3.5 mg/gün'e kadar çıkabilir. Büyüme çağındaki çocuklarda, gebelik ve Fe kaybının olduğu durumlarda ihtiyaç artmaktadır. Vücuttan demir kaybı normal koşullarda

Vücuttaki Fe nin yaklaşık % 67 si hemoglobinin yapısında bulunmaktadır. Ferritin ve hemosiderin olarak depolanan Fe ise % 27 oranındadır. Demirden en zengin gıda maddesi karaciğerdir. Kırmızı et, kümes hayvanları, balık, hububat, baklagiller, fasulye, fındık, daha az oranda içermekte olup, meyva ve sebzelerde ise ya çok azdır veya emilemeyecek şekilde bağlı halde bulunur.

vücut dışına atılan GIS mukoza hücrelerinden, daha az olarak üriner sistem ve cilt epitel hücrelerinden olmaktadır (3, 4).

DEMİRİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEN ABSORBSİYONU VE PLAZMADA TAŞINMASI

İnsan vücudundaki demir miktarının düzeyi demir absorpsiyonunun kontrolü ile ayarlanmaktadır. Absorbe edilecek demir miktarı diyetteki Fe miktarı, diyetin içeriği ve demirin diyetteki formuna göre değişmekte olup ayrıca mide asiditesi, ince barsak hareketleri emilim miktarını etkiler.

Heme demiri hayvansal gıdalarda bulunur, hemin molekülünü oluşturur ve mukoza hücrelerine kolayca girer. Bu nedenle heme proteininden zengin diyetlerde emilim daha kolaydır. Heme dışı Fe çoğunlukla ferrik (Fe+3) formda bulunur ve absorbe olabilmek için ferrous forma dönüşmesi gerekmektedir. Mide asiditesini azaltmak için kullanılan ilaçlar Fe emilimini bozar (5). Kalsiyum ise heme ve inorganik demirin emilimini aynı oranda bozar (6). Mide mukozasından Fe emilimi olmamakla birlikte yarattığı asit ortam nedeniyle demir emilimine yardımcı olur. Asit ortam demirin çözünür halde kalmasını sağladığı gibi ince bağırsağa demir akışını ayarlayarak aynı zamanda depo vazifesi görür. Ayrıca gastrik sekresyonda bulunan mukoproteinler absorpsiyonu hızlandırmaktadır. Pankreas, alkali olan sekresyonu nedeniyle özellikle ferrik formdaki demirin çözünürlüğünü azaltarak emilimi azaltırken safra salgısında bulunan transferrin ise emilimi arttırmaktadır (4).

Diyette bulunan ortalama 15 mg demirin yaklaşık 3 mg'ı duodenum ve jejunum hücrelerine girer, bunun da ancak 1 mg'ı plazmaya geçebilir.

Demir en iyi şekilde duodenum ve ince bağırsağın proksimal kesiminden, heme veya heme-dışı, ferrous formda (Fe+2) absorbe edilebilir.

Plazmaya geçen Fe miktarı vücut demir depolarına ve eritropoez hızına bağlıdır. Absorpsiyon hızı ve miktarı, depo demiri ve eritropoez hızına bağlı olarak ayarlanmakla birlikte mekanizması henüz kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Çeşitli teoriler olmakla birlikte plazma ve çeşitli demir havuzları arasındaki demir dönüşümüne bağlı olarak ayarlanıyor olması günümüzde kabul edilmiştir (3, 2).

Demir emilimi genellikle enerji gerektiren bir mekanizma olmakla birlikte bağırsak lümeninde fazla miktarda Fe varsa mukoza hücrelerinin arasından pasif diffüzyonla geçebilir. Demir tuzları en iyi duodenumda, villuslardaki epitel hücrelerinden emilmektedir. Emilim iki basamakta olur; mukoza hücresine geçiş ve mukozadan lamina propriaya taşınma. Heme bağlı demirin çok az bir kısmı plazmaya aynı şekilde geçerek hemopeksine bağlanır. Büyük bir kısmı mukoza hücresi içinde hem oksijenaz enzimi ile yıkılarak inorganik Fe açığa çıkar. Mukozal membran içinde demir depolanabilir, protein sentezinde kullanılır veya seruma taşınır. Serumda demirini taşıyan transferindir. Demir transferin yüzeyinde bulunan transferin resöptörüne bağlanır ve hücre içine bu kompleksin endositozu ile alınır. Demir ferritin olarak intrasellüler olarak depo edilebilir veya mitokondrialarda demir içeren heme, aconi-

Mide asidine maruz kalan heme içindeki demir ferrik forma dönüşerek midede mütine bağlanır ve duodenuma taşınır ve burada absorbe olur. İnce bağırsak mukozasının apikal membranından integrin ile taşınır.

Heme demirinin aksine, heme-dışı demirin emiliminde diyetin içeriği önemli rol oynamaktadır; hayvansal gıdalar, ascorbik asit, keto şekerler, organik asitler ve amino asitler emilimi kolaylaştırırken, fosfat, fosfo-proteinler, oxalat, fitat, tannat ve diyetle bulunan çinko, kadmium gibi elementler demiri bağlayarak emilimini zorlaştırır.

tase, sitokrom gibi proteinlerin sentezinde kullanılır. Heme sentezinin ilk basamağındaki enzim eritroid 5-aminolevulinat synthase (eALAS)'dır (7, 8).

Intraselüler demir konsantrasyonu ferritin sentezini, transferrin reseptörünü ve eALAS sentezini düzenler. Yapılan çeşitli çalışmalarda "iron regulatory protein" (IRP) adı verilen spesifik sitoplasmik bir proteinin demir hemostazında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. IRP transferrin reseptörü, ferritin ve eALAS sentezini regüle etmektedir (7, 8). Demir bu proteinlerin sentezlerini mRNA da bulunan "iron responsive element" (IRE) ve hücre içi demir düzeyi arttığında IRE bağlayan, mRNA'yı baskılayan veya stabil hale getiren IRP yolu ile yapar (9). Demir eksikliği varsa IRE'i bağlayarak ferritin seviyesinin düşmesine, transferrin reseptörü ve eritrosit protoporfirininde artışa neden olur. Demir düzeyi arttığında IRP akonitaz enzimine dönüşerek IRE bağlama özelliğini kaybeder (10).

Yarılanma ömrü 10 gün veya 17mg/kg/gün dür. Yıkım yeri ve mekanizması henüz tam açıklık kazanmamıştır. Plazma düzeyi 2.5g/L olup, klinikte total demir bağlama kapasitesi olarak değerlendirilir. Normalde transferrinin 1/3'ü demir ile bağlı bulunur. Daha az afiniteyle bakır, krom, manganez, kobalt gibi elementlerin de bağlayabilmektedir. Transferrin 75000-80000 mol ağırlığında büyük bir protein olma özelliği nedeniyle plazmada dolaşan demirin özellikle idrar yoluyla kaybı önlenmektedir (1, 2, 4).

Plazmada bulunan demir yaklaşık 3 mg olup, sürekli dönüşüm halindedir. Başlıca karaciğerde, T-lenfositlerinde ve çeşitli dokulardaki mononükleer hücrelerde sentezlenen ve transferrin adı verilen proteine bağlanarak transportunu yapar.

Transferrin eritrosit ve diğer dokulardaki hücre yüzeylerinde bulunan transferrin reseptörüne bağlanarak demiri bırakır. Transferrin reseptörü transmembran glikoprotein olup disülfid bağlarla bağlanmıştır. Transferrin-reseptör kompleksi endositoz yolu ile hücre içine girerek bir vezikül oluşturur. Asidik bir lizozim içinde Fe serbestleştikten sonra, transferrin bu PH da parçalanmayıp çoğunlukla apotransferrin-reseptör kompleksi şeklinde hücre yüzeyine geri döner ve plazmanın nötral PH sında reseptörden ayrılır. Transferrin reseptörü proliferatif hücrelerde yüksek oranda bulunur. Eritrosit matürasyonu sırasında transferrin reseptörü sayısı polikromatofil eritroblastta en yüksek oranda olup, retikülosit aşamasında azalır. Eritroblastta demir girişi heme biosentezine bağlıdır. Hücre içine giren demirin % 80-90'ı mitokondriye girerek heme sentezine katılır. Geri kalanı ise çoğunlukla ferritin halinde depolanır. Eritroid seri hücrelerinde ferritinin iki görevi vardır; demiri depolayarak daha sonra atılımını sağlamak ve hemoglobinin sentezi için vermek (1, 2, 4).

DEMİRİN VÜCUTTA DEPOLANMASI

Ferritin apoferritin ile demirin bağlanması ile oluşur. Pek çok dokuda demirin indüksiyonu ile sentezlenen apoferritin molekülünün kanallarından içeri giren ferrous formdaki demir, burada üç değerlikli hale gelir ve depolanır. Apoferritin Askorbat, sistein, glutatyon, süperoksit, o-fenantrolin, EDTA, nitriloasetat ve desferoksamin-B ferritin molekülünden demirin ayrılmasını sağlar.

Demirin bir diğer depo şekli olan hemosiderin ise, ferritinden farklı olarak suda çözünmez ve prusya mavisi ile boyandığında görülebilir. Hemosiderin daha stabil olup, bağladığı demir ferritine göre daha zor ayrılır. Hemosiderinin ferritinden oluştuğu düşünülmekte olup değişik büyüklükteki ferritin polimerleri ferritin ile hemosiderin arasında bir yapı göstermektedirler. Hemosiderinde demir/protein oranı ferritine oranla artmıştır. Bu da hemosiderin

Demir vücutta ferritin ve hemosiderin olarak depolanabilir.

oluşurken proteinin bir kısmının denaturasyon ve proteoliz ile yıkıldığını düşündürmektedir.

NORMABLAST İÇİNDEKİ DEMİR

Eritroblast gelişimi için demirin heme sentezine girebilmesi için mitokondriye taşınması gerekir. Demirin mitokondri içine geçişi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Demir elektron mikroskopu ile bakıldığında mitokondri içinde amorf agregatlar şeklinde görülür. Kurşun zehirlenmesi, sidroblastik anemi gibi heme sentezinin bozulduğu durumlarda mitokondri içinde bu amorf demir agregatlarının biriktiği görülür (1). Eritroblast içindeki ferritin prusya mavisi ile boyanabilir. Normablast içinde prusya mavisi pozitif granüller varsa sideroblast, ışık mikroskopu ile eritroblast nükleusunu çevreleyen mavi siderosit granüllerinin oluşturduğu bir halka görülürse ring sideroblast, eğer matür hücrelerde nükleus atılımından sonra granül varsa siderosit olarak isimlendirilir (1, 2). Normal kemik iliğinde siderositik granüller eritroblast sitoplazmasında görülebilir. Bunlar çok küçüktür ve çoğunlukla siderotik granül sayısı bir ile üç arasındadır. Sitoplazma içinde rasgele dağılmışlardır. Bu normal siderotik granüller mitokondride değil lizozomal organellerde lokalize olmuş ferritin agregatlarıdır ve normalde kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinde % 20-50 oranında bulunur. Demir eksikliğinde, kronik hastalığa eşlik eden anemilerde sideroblastlar hemen hemen ilikten kaybolur. Demirin aşırı alındığı durumlarda sideroblastlar artar ve daha çok siderotik granül içerirler (1). Elektron mikroskopu ile görülen bu normal siderositik granüller etrafı bir membranla çevrili ferritin agregatlarıdır (siderosom). Membranla çevrili olmayan izole ferritin molekülleri elektron mikroskopu ile görülebilirken ışık mikroskopu ile görülemez. Dalak, demir yüklü mitokondrinin uzaklaştırılması için gereklidir. Fakat normal sitoplazmik ferritin agregatlarının uzaklaştırılması için gerekli değildir.

Ferritinden başka diğer sitoplazmik demir bileşiklerinin bulunduğu tahmin edilmektedir fakat henüz identifiye edilememiştir. Bu bileşikler ferritin, mitokondri ve diğer yollara demir sağlayan bir intraselüler havuz oluşturabilir (2).

DEMİRİN MONOSİT MAKROFAJ SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

Yaşlı eritrositlerin ve hemoglobinin yıkılışı başlıca karaciğer ve dalak olmak üzere monosit-makrofaj sisteminde gerçekleşir. Monosit-makrofaj sisteminde hemoglobinin yıkımı ile açığa çıkan plazma demiri transferine bağlanır ve redisturibisyona uğrar. Yaklaşık % 80'ni hızla yeniden hemoglobin içine girer. Eritrositlerin yıkımı ile açığa çıkan hemoglobin demirinin yaklaşık % 40'ı 12 günde dolaşımdaki eritrositlerde yeniden görülür. Yeniden kullanım oranı normal durumlarda oldukça farklılık gösterir bu % 19-69 arasında değişir. Hastalık durumlarında bu oran çok daha değişkendir.

Hemoglobin yıkımı ile açığa çıkan demirin bir kısmı ferritin veya hemosiderin gibi depo havuzuna girer ve normal olarak demirin buralardan salınımı çok yavaştır. Normal durumlarda 140 günden sonra bu demirin yaklaşık % 40'ı depoda kalır. Hemoglobin sentezi için artmış demir gereksinimi durumunda depo demirinin mobilizasyonu çok daha hızlı olabilir. Bunun tersi olarak infeksiyon, diğer inflamatuvar olaylar ve maling hastalıklarda monosit-makrofaj sisteminde hemoglobinin yıkımı ile açığa çıkan demirin hemoglobin sentezinde yeniden kullanımı normalden çok daha yavaştır. Bunun etkisi eritroblast gelişiminde demir kullanım oranının azalma, plazma

Kronik hastalık varlığında fagositik hücrelerden demirin salınım oranını azalır ve monosit-makrofaj sisteminde demirin depolanması artar.

Makrofajlar plazma transferinine bağlı demiri alamazlar. Aksine hepatositler hem demiri verirler, hem de transferinden demiri alabilirler. Transferin saturasyonunun yüksek olduğu durumlarda demir plazmadan karaciğere hareket eder, düşük olduğu durumlarda ise demir hepatosit deposundan mobilize olarak plazma transferinine bağlanır.

havuzundaki demirin kemik iliğine transport oranında artış ile plazma demir konsantrasyonunda ve eritropoezde bir azalma görülür. Mikrositik eritrosit eritroblast gelişiminde monosit-marafaj sisteminden demir akımının azalması sonucu meydana gelebilir. Ferritinden

demir salınımı hipoksi veya eritropoez durumunda artar. Demir salınımı thioglycolate, cystein, ascorbate veya bikarbonat, sitratlaktat gibi ajanların alınımına bağlı olarak azalabilir. Hemoglobinin demirinin kötü yeniden kullanımı testesteron kullanımını takiben düzelebilir (1).

KAYNAKLAR

1. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Metabolism. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). Williams Hematology fifty Edition,. The McGraw-Hill Companies. 1995. p 369-380.
2. Lee GR. Nutritional Factors in Production and Function of Erythrocytes. In Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens LN (eds). Wintropbe's Clinical Hematology.ninth edition. Lea&Febiger Philadelphia 1993, p 158-194.
3. Bridges KR, Seligman PA. Disorders of Iron Metabolism. In Handin RI, Lux SE, Stossel TP (eds): Blood. Principles and Practice of Hematology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1995, p. 1433-1472.
4. Harford JB, Roualt TA, Huebers HA, Klausner RD. Molecular Mechanisms of Iron Metabolism. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A W, Majerus P, Varmus H. The molecular basis of blood diseases (eds). Second Edition, Philadelphia.1994, p. 351-378,.
5. Golubov J, Flanagan P, Adams P: Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. Dig Dis Sci 36: 405, 1991.
6. Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M, Gleerup A, Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. Br J Nutr. 69 (2).533-40, 1993.
7. Wolf G, Wessling-Resnack M. An integrin-mobilferrin iron transport pathway in intestine and hematopoietic cells. Nutr Rev. 52 (11): 387-9, 1994.
8. Arcasoy A. Demir Metabolizmasında Moleküller Düzeyde Kontrol Mekanizması. XXV. Ulusal Hematoloji Kongresi. Eğitim Kitabı. İstanbul. 1977. 12-17.
9. Kuhn LC, Molecular regulation of iron proteins (Review). Baillieres Clin Haematol. 7 (4): 787-804, 1994.
10. Melefors O, Hentze MW, Iron regulatory factor—the conductor of cellular iron regulation. Blood Rev. 7 (4): 251-8, 1993.
11. Brittenham GM, Disorders of iron deficiency and overload. In Hoffman R, Beng EJ, Stattil SJ, Furie B, Cohen HJ (eds): Hematology Basic principles and practice. Churchill Livingstone, Inc. 1991 Newyork pp 327-340.