

Demir Metabolizması ve Bozuklukları

Iron Metabolism and Its Disorders

Orhan GÜRSEL, İbrahim EKER, Ahmet Emin KÜREKÇİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Son yıllarda normal demir metabolizmasının ve bununla ilişkili bozuklukların ortaya konulması hususunda çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Demir emilimi, enterositlerden ve makrofajlardan salınımında rol oynayan proteinlerin ve de en önemlisi hepsidin hormonunun keşfi sonucunda bu ilerlemeler kaydedilmiştir. Demir metabolizması bozuklukları, insanlarda en çok görülen hastalıklardandır. Bu derlemede normal demir metabolizması ile demir eksikliği bozuklukları ve demir birikimi bozuklukları incelenerek, literatürdeki son gelişmeler ışığında patofizyolojileri irdelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bozukluklar, Demir, Metabolizma

ABSTRACT

There has been major progress in the understanding of iron metabolism in recent years due to the discovery of proteins playing a role in iron absorption and its release from the enterocyte and macrophages. However the most important discovery was the identification of hepcidin, currently considered to be the "iron hormone". Disorders of iron homeostasis are among the most common disorders of humans. This review discusses normal iron metabolism together with iron deficiency and iron overload disorders with recent insights into their pathophysiology in the latest literature.

Key Words: Disorders, Iron, Metabolism

GİRİŞ

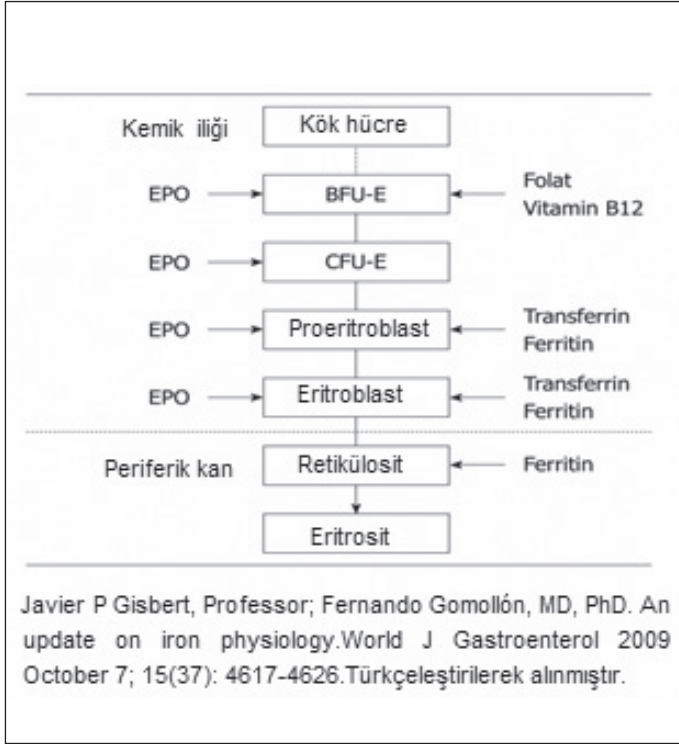
Eritropoezis hematopoezisin en önemli basamaklarından biridir. Erişkin bir kişide, günlük kırmızı küre döngüsü 10^{11} hücre sayısını geçer. Hemoliz ve /veya kanama gibi sebepler ile artmış eritrosit kaybı durumlarında, eritrosit üretimi hızlı ve çok belirgin bir şekilde artar. Bununla birlikte, eritrositlerin aşırı üretimi (örneğin "rebound" polisitemi) çok fazla miktarda eritrosit kaybı durumlarında bile meydana gelmez. Bu sebeple, eritropoezis çok sıkı kontrol edilen ve hızlı cevapla dolaşımdaki eritrositlerin sayılarını dar bir aralıkta tutmaya çalışan bir süreçtir.

Şekil 1'de insanlardaki eritropoezisin temel basamakları gösterilmiştir. Kök hücre faktörü, trombopoietin ve IL-3 gibi birçok büyüme faktörü ile multipotent hematopoietik kök hücre eritroid progenitörlere yönlendirilir. Eritroid progenitörlerinin en immatür basamağı yaklaşık 7 günde "colony-forming-unit-eritroid1"(CFU-E)'e farklılaşan "burst-forming-unit eritroid" (BFU-E)'dir. CFU-E aşamasına yaklaşıldıkça progenitörlerin proliferatif potansiyeli azalır. Her bir CFU-E, 7 gün içerisinde birçok farklılaşma basamağından sonra (proeritroblast, bazofilik eritroblast,

polkromatofilik eritroblast ve ortokromatofilik eritroblast) 8-64 arasında matür bir eritroblast kümesi geliştirir. Ortokromatofilik eritroblastlar bölünmezler, fakat çekirdekleri ayrılır, (enükleasyon) ve dolaşıma salınan, retikülosit olarak isimlendirilen olgunlaşmamış eritrositleri oluştururlar. Dolaşımda bir gün geçirdikten sonra retikülositler eritrositlere dönüşür. Eritroid progenitör hücrelerin normal çoğalması ve farklılaşması demir, folat ve vitamin B12 gibi birçok esansiyel besinlere, stromal hücreler ile etkileşime ve eritropoietin (EPO) uyarısına gereksinim gösterir (1).

DEMİR METABOLİZMASI

Demir eritropoetik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immünite için gerekli olması nedeniyle esansiyel bir elementtir. Erişkin bir erkek için vücuttaki toplam demir miktarı 3500 mg'dır (50 mg/kg). Vücuttaki demirin çoğu hemoglobinler içinde dağılım gösterir (% 65; 2300 mg). Yaklaşık olarak % 10'u (350 mg) kas lifleri içinde (miyogloblin) ve diğer dokulardadır (enzimler ve sitokromlar). Kalan demir ise karaciğerde (200mg),



Şekil 1: İnsan eritropoiesisinde esansiyel besinlerin gerekli olduğu temel basamaklar.

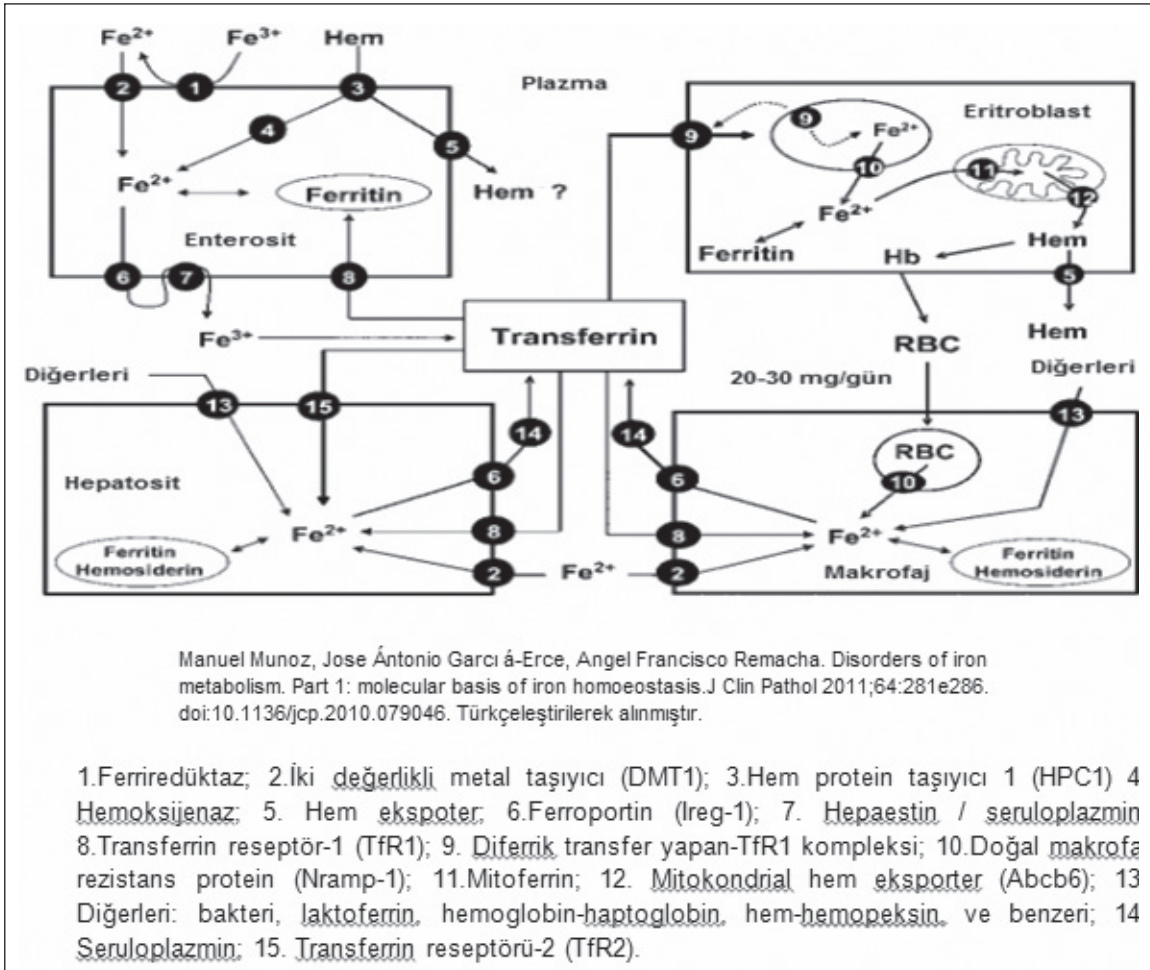
retiküloendotelial sistem makrofajlarında (500 mg) ve kemik iliğinde (150 mg) depolanmaktadır.

Diğer yandan vücudun demiri aktif olarak vücuttan atması için bir yol olmaması sebebiyle, diyetteki demirin duodondan emiliminin düzenlenmesinin, demir homeostazisinde kritik bir rolü vardır. Demir hücresel metabolizmada ve aerobik solunumda esansiyel olduğu için bu düzenleme çok önemlidir ve demir aşırı yüklenmesi serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücre ölümüne ve toksisiteye yol açmaktadır. Bunun için demir homeostazisi sıkı bir düzenleme gerektirmektedir. Bu makalenin birinci kısmında demir metabolizmasının ana yollarını ve düzenlenmesini (Şekil 2), ikinci kısmında ise bu yollardaki ve düzenlemelerindeki bozuklukları inceleyeceğiz (2, 3).

DEMİR HOMEOSTAZİSİNİN ANA YOLLARI

Demir Emilimi:

Normal batı diyeti toplamda 15-20 mg, hem formunda (%10) ve hem olmayan demir formunda (iyonik,%90) demir içerir ve günlük olarak bunların 1-2 mg'ı en çok duodondan emilir. Dökülen bağırsak mukoza hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıpları demir emilimi dengelenmektedir. Artan demir ihtiyacına



Şekil 2:

İnsanlarda demir metabolizmasının temel basamakları.

bağlı olarak (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) günlük demir emilimi artabilir. Diyetteki hem olmayan demir öncelikle okside (Fe^{3+}) formunda bulunmaktadır. Bu formu biyolojik olmadığı için, Fe^{3+} intestinal epitelden transport olmadan önce, koenzim olarak C vitamini kullanan (ferrik reduktaz) enzimi tarafından Fe^{2+} formuna indirgenmelidir. Demirin enterosite geçişi çinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan divalan metal transporter 1 (DMT1) tarafından gerçekleştirilmektedir. Tetrasiklin, proton pompa inhibitörü ve antiasit tedavisi, fitat (yüksek lifli diyet), kalsiyum, fenolik bileşiklerin (çay, kahve) birlikte kullanımı sonucu hem olmayan demir emilimi engellenebilir. Ek olarak helikobakter pylori enfeksiyonu yaptığı gastrik atrofi sonucunda hem derin demir eksikliği anemisin hem de kanamaya neden olabilir.

Hem demirinin, tam olarak tanımlanamayan bir taşıyıcı ile enterosit içine emildiği düşünülmektedir. Hem bir kere enterosit içine girdiğinde, hem oksijenaz tarafından Fe^{2+} molekülü açığa çıkarılır ve hem demiri olmayan molekülün geçtiği yollara katılır. Bazı hem molekülleri ise böbrek, karaciğer ve eritroblastlardaki taşıyıcılardan değişime uğramadan geçerek enterositi terk etmektedir. Plazmada bulunan hem ise, hemopeksin tarafından temizlenip karaciğere taşınmakta ve yıkılmaktadır. Çoğu Fe^{2+} bağırsak epitel hücrelerine girince ferroportin 1 tarafından basolateral membrana salınmaktadır ve hephaestin tarafından Fe^{3+} e çevrildikten sonra plazmada transferine (Tf) bağlanmaktadır. Ferroportin ayrıca hepatositler, makrofajlar (RES) ve plasental sinsityotrofoblastlar (fetalsirkulasyona demir girişinin kontrolü) tarafından eksprese edilmektedir.

Demir Dağılımı ve Depolanması:

Kana salınan demir transferine bağlanarak kullanılacağı ve depolanacağı yerlere taşınmaktadır. Fizyolojik sınırlarda transferinin demir bağlama kapasitesinin %30-40'ı kullanılmaktadır, bu yüzden transferrine bağlı demir yaklaşık 4 mg'dır. Ancak bu en dinamik demir havuzudur. Transferindeki demir hedef hücreye (temel olarak eritroid hücreler, yanında immün ve hepatik hücreler) reseptör bağımlı endositozla alınmaktadır. Oluşan Tf-TfR kompleksi hücre içine alınmakta ve bir endozom oluşmaktadır. Bu endozomun içindeki pH, proton pompası yardımıyla endozom içine alınan hidrojen (H^+) iyonları tarafından düşürülmektedir. Asidik etkiyle Tf demirden ayrılmakta ve ferrik (Fe^{3+}) demir tekrar ferröz (Fe^{2+}) şekline redükte edilmektedir. Demirin endozomal membrandan sitoplazmaya geçişi ise DMT1 ile olur. Sitoplazmadaki demir ya mitokondride hem sentezinde, ya da diğer metabolik işlerde kullanılır.

Eritroblast içerisindeki mitokondrial hem sentezinin son basamağı olan protoporfirin IX'a demir eklenmesini yapan ferroşelataz enzimine demir sağlanmasında mitokondri içine demirin taşınmasında görev yapan mitoferrinin kritik bir rolü vardır. Son çalışmalarda gelişmekte olan eritroid hücrelerde, demirin siderozomlardan mitokondri içine direkt geçebildiğine dair bulgular mevcuttur. Son olarak Abcb6 gibi hem taşıyıcıları oluşan hem mitokondriden sitozole transfer eder. Hem globin

ile birleşip hemoglobini oluşturur. Hemin fazlası sitozolik hem taşıyıcılar ile eritroid hücrelerden uzaklaştırılır. Gereksinim fazlası demir ise ferritin şeklinde depolanır. Makroglar ve karaciğer en önemli depolar olmasına rağmen, transferine bağlı demir fonksiyonel ihtiyacı karşılayan en önemli kaynaktır.

Demirini hücre içine bırakmış apotransferrin (apoTf) TfR kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve Tf yeniden kullanılmak üzere plazmaya salınır. Transferrin reseptörü disülfid bağları ile bağlı iki alt üniteden oluşmuştur. İki ayrı genle kodlanan iki farklı tür TfR vardır (TfR1 ve TfR2). Bunlardan TfR1 duodenal kript bazolateral membranında ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde (özellikle de kemik iliği eritroid öncüllerinde) bulunurken, TfR2 en çok karaciğerde, kan hücrelerinde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur. Karaciğere demir depoları ile ilgili sinyalleri iletmede TfR2 önemli rol oynar. Transferrin reseptörünün ekstrasellüler parçası serumda bulunur. Serum TfR'nün kaynağı olgunlaşan eritrositlerden dökülen TfR olduğu için, serum TfR ölçümü indirekt olarak organizmanın demire olan ihtiyacını, plazma demir döngüsü ve eritropoetik aktivite düzeyini öngörmek amacıyla kullanılabilir.

Günlük üretilen 300 milyon adet eritrosit için gerekli demirin (20-30 mg) çoğu makrofajlardaki demir döngüsünden elde edilir. Bu sebeple günlük 1-2 mg demir emilimi ancak günlük demir kaybının karşılayabileceğinden, eritropoezis için kemik iliğinin demir ihtiyacının karşılanmasında demirin vücuttaki iç döngüsü çok önem taşır. Makrofajlar fagosite ettikleri eritrositlerden demir alırlar. Makrofajların vakuollerindeki membranlarından demir transportu yine DMT1 benzeri bir transport proteini olan Nramp-1 yolu ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanmaktadır. Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır Hepatositten ve makrofajdan demir plazmaya verilirken transferine yüklenebilmesi için yine ferrik (Fe^{3+}) forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon işleminde plazmada bulunan, bakıra bağlı ferrioksidaz işlevi gören seruloplazmin rol alır (4).

Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Moleküler Kontrolü:

Demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonel düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hissedilen, hücresel demire duyarlı proteinler olan iron regulatuar proteinler (IRP) ile demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içeren iron responsive elementler(IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin reseptörü ve DMT1'in yıkılımını azaltıp, translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve aminolevülinik asit sentezini durdurur. Hücresel demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulur, yıkılımı artar ve hücre içine demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak demir depolanır.

Sistemik Demir Düzenlemesinin Kontrolü:

Hepsidin, vücuttaki artmış demir veya enflamasyona bağlı olarak hepatositlerde sentezlenen 25 aminoasit içeren bir peptittir. Depo demirine ve eritropoezin ihtiyacına göre, demiri hücreden dışarı çıkaran hücre yüzeyindeki ferroportinin ekspresyonunu kontrol eder. Hepsidin sentezi, demir tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir. Bu düzenlemeyi kemikteki morfojenik proteinler olan (BMP) SMAD ve STAT (signal transducer and activator of transcription) proteinleri aracılığıyla enflamatuvar sitokinlerle yapar. Hipoksi, demir eksikliği ve eritropoetik büyüme tarafından tam olarak anlaşılammış yollarla sentezi engellenir.

Normal ve patolojik şartlarda demir emiliminde ve tüketimindeki değişiklikler serum transferin saturasyonunda büyük değişikliklere yol açmakta bu da hepatositlere holotransferrin tarafından yansıtılmaktadır. Hepatositler sadece demir regülatuar hormonu olan hepsidini yapan ve salgılayan hücreler değil, aynı zamanda sistemik demir dengesini yansıtan plazma holotransferrin düzeyinin algılayıcısıdır. Holotransferrin düzeyi, hepsidin sentezinden sorumlu mRNA düzeylerini hemojüvelin/BMP'ye bağımlı yol üzerinden ayarlamaktadır. Bütün vücudun demir durumu, transferin saturasyonu ile herediter hemokromatozis proteini (HFE)-TfR1 kompleksine yansıtılmakta ve TfR2 ye iletilmektedir. Sonuçta transferin saturasyonu arttığında demiri azaltmaya yönelik olaylar başlar.

Hepsidin ferroportine bağlanması, ferroportinin hücre içine alınmasına ve lizozomal yıkımına yol açar. Bunun sonucunda ferroportinin membrandan kaybına yol açar. Hepsidin/ferroportin sistemi ayrıca patojenlerin demiri almalarını engelleyerek konakçı savunmasına katkı sağlar. İnterlökin-6 (IL-6) ve diğer sitokinlerle hepsidin arttığı, hemoglobin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demiri, emilimi engelleyerek azalttığı, makrofajlardan demir atılımını azalttığı, hepsidin arttığı bütün durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir. Hepsidin hipoferrinemi yapıcı etkisi yanında eritroid öncü hücrelerinin çoğalmalarını ve yaşamlarını bozarak eritropoezi baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir. Anemi ve hipokside ise tersine hepsidin sentezi azalır, hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bunun sonucunda demir emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı artar (5).

ENFLAMASYONUN DEMİR HOMEOSTAZİSİ VE ERİTROPOEZİS ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Anemi kronik enflamatuvar hastalıkların yaygın bir komplikasyonudur. Kronik hastalık anemisi, birkaç fizyopatolojik mekanizma içermektedir:

- Diseritropoezis, eritrosit hasarı ve artmış eritrofagositoza bağlı eritrosit ömrünün kısalması (TNF- α)
- Sistemik başlangıçlı juvenil kronik artritde (IL-1, TNF- α) olduğu gibi, anemiye karşı yeterli eritropoetin yanıtının olmayışı

- Eritroid hücrelerin eritropoetine yanıtının bozulması (IFN- α , IL-1, TNF- α , hepsidin)
- Eritroid hücrelerin çoğalmalarının ve farklılaşmalarının baskılanması (IFN- α , IL-1, TNF- α , α 1-antitripsin)
- Makrofajlardaki artmış DMT1 (IFN- α) ve TfR (IL-10) ekspresyonu ile enterositlerdeki ve makrofajlardaki azalmış ferroportin-1 ekspresyonuna bağlı (IFN- γ ve IL6'ye bağlı artmış hepsidin konsantrasyonuna bağlı) demirin emiliminin, geri dönüşümünün baskılanmasına ve artmış ferritin sentezine (TNF α , IL1, IL6, IL10) bağlı patolojik demir homeostazisi.

DEMİR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Kalıtıl demir metabolizması bozuklukları demirin emiliminden protoporfirin IX'a demirin eklenmesine kadar birçok demir metabolizması basamağında olabilmekle birlikte, sıklıkla hepsidin yetersizliğine veya hepsidin artışına bağlı ortaya çıkar(6).

Hemokromatozis:

Hemokromatozisin moleküler patogenezi, hepsidin eksiliği ya da hepsidin direnciyle ilişkilidir. Karaciğer ve diğer organlarda demir birikmesi ve diyetle alınan demirin emiliminin artışıyla karakterize heterojen bir hastalıktır. Siroz, hepatoselüler karsinom, diyabet, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği, hipogonadizm, tiroid ve diğer endokrin bozukluklar, artropati ve deride pigmentasyon artışı en önemli komplikasyonlarıdır.

Yaygın erken semptomları asteni, karın ağrısı, karaciğer büyümesi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmadır. Siroz, glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet nadirdir. Hipogonadotropik hipogonadizm ve kardiyomiyopati daha çok genç hastalarda, artropati de yaşlı hastalarda görülür. Bronz renkli deri, derideki hiperpigmentasyona bağlıdır. Hastalar hafif mikrositozdan başka herhangi bir hematolojik anormallik bulundurmazlar. Artmış transferin saturasyonu (>45%) demir emilimindeki artışı yansıtır ve yüksek serum ferritini demir depolarıyla orantı gösterir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hastalığın erken dönemlerinde karaciğer demir konsantrasyonunu saptamak için seçilecek iyi bir yöntemdir. Karaciğer biyopsisi, sadece ferritin yüksekse (>1000) endikedir ve en önemli prognostik belirteç olan fibrozisin miktarını belirlemek ve demir depolarının yerini belirlemek (hepatositler ya da makrofajlar) için kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (T2 sekans) kardiyak, pankreatik ve pituitar demir düzeyini belirlemede kullanılır. Kesin tanı genetik test ile konur.

Düzenli (haftalık) flebotomi tedavinin anahtarıdır. Hastalığın doğasının tam aydınlatılmamış olması ve bazı çalışmaların, demir birikiminin 12 yıla kadar başlamadığını göstermesine rağmen; konvansiyonel yaklaşım, sirozu engellemek için ferritin düzeyi normalin üzerinde olan hastaların hepsinin tedavi edilmesi yönündedir. Ferroportin hastalığında ise flebotomi, demirin makrofajlarda birikmesinden dolayı bir süre geciktirilebilir. Anemi,

kalp yetmezliği ve ilerlemiş sirozda, günde 10-12 saat süreyle yapılacak subkutanöz desferoksamin infüzyonu (20-40mg/kg) ile demir şelasyonu endikasyonu vardır.

Dominant Ferroportin Hastalığı:

Heterojen bir kliniği vardır, iki tipi bulunur. Mutant ferroportinin plazma membranına ulaşmadığında (tip A), demir makrofajlarda birikir ve eritropoez demirden alıkoyulmuş şekilde olabilir. Eğer mutasyon hepsidin ayrışmasında bir protein rezistansı geliştirirse (tip B), demir aynı hemokromatozisteki gibi birikir. Serum hepsidini, ferroportin hastalığındaki gibi düşürülemez.

Demire Refrakter Demir Eksikliği Anemisi:

IRIDA (Iron-refractory iron deficiency anemia) aşırı hepsidin üretimine bağlı bir hastalıktır. IRIDA, karaciğerden sentezlenen tip 2 transmembran serin proteaz olan matriptase-2'yi kodlayan TMPRSS6'nın mutasyonuna bağlı resesif bir bozukluktur. Genom bazlı yapılan çalışmalar, TMPRSS6'nın, serum demiri, transferin saturasyonu, hemoglobin ve eritrosit varyasyonlarındaki genetik kontrol üzerinde rolü olduğunu göstermiştir.

Anemi hipokrom mikrositer, transferrin doymamış, ferritin normal ya da yüksektir. Hâlbuki demir eksikliğinde hepsidin düzeyi düşük ya da saptanamazken, IRIDA'da normal ya da yüksektir. Direngen düşük transferrin saturasyonu ve mikrositoz görülür. Anemi doğumda görülmez, ilk aylarda hızla gelişir ve çocuklarda erişkinlerden daha belirgindir. Büyüme ve gelişme normaldir.

IRIDA oral demire dirençlidir ve intravenöz (i.v) demire de kısmen yanıt verir. Bunun nedeni enjekte edilen preparatın makrofajlar tarafından alıkonulması ve hepsidin blokajına bağlı olarak yavaş salınmasıdır. IRIDA, edinilmiş enflamasyon anemisiyle benzerlik gösterir. Bu hastalık da hepsidin düzeyinde artışla karakterize, IL-6'ya cevap olarak ortaya çıkan fakat normokrom, normositer eritrositlerin görüldüğü bir durumdur.

Hipotransferrinemi

Hipotransferrinemi saptanamaz düzeyde ya da çok düşük transferrinle ve demir eksikliği ve hemokromatozis bulgularıyla karakterize ender resesif bir hastalıktır. Hipokrom mikrositer anemi doğumda zaten vardır. Hastalarda çok düşük tam doymuş transferrin düzeyi, yüksek serum ferritini, düşük hepsidin ve artmış demir emilimi vardır. Transferrinin yokluğunda, transferrine bağlanmamış demir (NTBI) alternatif taşıyıcılar yoluyla parankimal hücreler tarafından kolaylıkla alınır. Hayatta kalmak için anemiyi düzeltmek ve hepsidin üretim artışını sağlamak amacıyla düzenli plazma infüzyonu yapılmalıdır.

İKİ DEĞERLİKLİ METAL TAŞIYICI 1 MUTASYONLARI (DMT1)

DMT1 hastalığı DMT1 genindeki mutasyona bağlı olan otozomal dominant ender bir hastalıktır. Hipokrom mikrositer anemi doğumda vardır ve aneminin ciddiyetine göre yaşamın ilk yıllarında kan transfüzyonu gerekmektedir. Demirin fazla

yüklenmesi, hepsidin eksikliği ve hipotransferrinemiye bağlı alternatif proteinlerin hepatositlerde demir alımını sağlaması yüzünden yavaş gelişir. Miktositer anemi varlığında hastalarda artmış transferrin saturasyonu ve yüksek serum ferritini bulunur. Oral ya i.v demire cevap vermezler. Eritropoetin eritropoezi uyarak anemiyi ilerletebilir, fakat eritrosit büyüklüğü ve hemoglobin içeriği değişmez.

Sideroblastik Anemiler

Sideroblastik anemiler eritroblastların nükleus etrafındaki mitokondrilerinde demir birikimine bağlı ring sideroblastlarla karakterize heterojen bir hastalıktır. İki form hem sentezini etkiler: X'e bağlı geçişli form ALAS2 mutasyonuna bağlıdır, resesif form SLC25A38 'i etkiler. Bu ALA sentezinde esansiyel olan glisin potansiyel mitokondrial taşıyıcısıdır. Bu iki alıılmamış hastalık demir/sülfür moleküllerinin biyogenezini etkiler, bu da mitokondri demir kullanımındaki iki yolağın arasında bağ kurar. ABCB7 eksikliği, ferroşelatazın aktivitesini bozan X'e bağlı sideroblastik anemi/ataksiye neden olur.

Mitokondriyal demir/sülfür proteini biyogenezini kodlayan GLRX5 genini etkileyen resesif bir form, şimdiye kadar bir hastada bildirilmiştir. Aneminin nedeni olarak ALAS2'nin bloke olması ve IRP1 aktivitesinin artışı gösterilmiştir. Sideroblastik anemi, genellikle hipokrom mikrositerdir ve demir yüklenmesi ile birlikte (nadir X'e bağlı geçen bazı formları makrositerdir).

Vitamin B6, ALAS2 eksikliğinde hastalığı iyileştirebilir fakat diğer formlarda iyileştirmez. Transfüzyon tedavisi demir yüklenmesini daha da kötüleştirir, bazı olgularda demir boşaltılması anemiyi kısmen düzeltebilir.

Aserüloplazminemi

Aserüloplazminemi ilk olarak Japonya'da ortaya çıkmış ve daha sonra sporadik olarak tüm dünyada görülmüş resesif bir hastalıktır. Hastalık, demir ve bakır metabolizmasını birbirine bağlayan ve bakır içeren bir plazma proteini olan seruloplazminin (Cp) mutasyonuna bağlı gelişir. Seruloplazminin feroksidaz aktivitesi, makrofajlarda, hepatositlerden ve nöronal hücrelerden demir salınımı için esansiyeldir. Hastalar hafif anemi, düşük transferrin saturasyonu, düşük serum bakırı, yüksek serum ferritini ve karaciğerde, pankreasta, bazal ganglionlarda artmış demir düzeyiyle belirti verebilirler. Klinik triadı olan retinal dejenerasyon, diabetes mellitus ve nörolojik hastalık (hareket bozukluğu, ataksi, tremor, depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu) tanı koydurucudur, fakat sadece orta yaşta görülür. Serum Cp saptanamaz. Erken bulgusu anemi ve demir yüklenmesi olabilir ve çocuklarda bile görülebilir. Artmış karaciğer demir düzeyi, MRI ya da karaciğer biyopsisiyle gösterilebilir. Beyin MRI bazal ganglionlarda demir birikimini gösterir. Diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde düşük dozlarda kullanılan ve kan beyin bariyerini geçen oral demir şelatörleri, aserüloplazminemi tedavisinde umut vericilerdir.

İzole Hiperferritinemi

Ailesele hiperferritineminin nadir formları, yüksek ferritin seviyeleri,

anemisiz normal transferin saturasyonu ve yüksek demir düzeyleriyle seyredir.

Hiperferritenemi-Katarakt Sendrom

Dominant hiperferritenemi-katarakt sendromu, IRE-IRP sisteminin düzenlenmesinin bozulmasına örnektir. L-ferritin mRNA'sının IRE'deki heterozigot mutasyonları, L- ferritini, IRP bağlanması ve translasyon baskılanmasına cevapsız yapar. Protein sentezi devamlı ve demir bağımsız bir şekilde olur. Serum ferritin düzeyleri yüksek, fakat toplam vücut demiri ve serum hepsidin seviyeleri normaldir. L- ferritin lenste birikerek erken başlangıçlı bilateral katarakta neden olur. Sadece cerrahi ile tedavi edilebilir.

Benign Hiperferritinemi

Nadir görülürler, ailesedir, katarakt görülmez. L-ferritin molekülünü sekresyona daha duyarlı hale getiren Thr301 mutasyonu sonucu meydana gelir.

Nöroferritinopati

L-ferritin C terminalindeki nükleotid eklenmeleri, dominant bir nadir hastalık olan nörodegenerasyona ve nöroferritinopatiye neden olur. Bunun sonucunda oksidasyon artışı ve anormal protein agregasyonuna bağlı hücre ölümü gerçekleşir.

DEMİR METABOLİZMASI İLE İLGİLİ MİTOKONDRIYAL BOZUKLUKLAR

Mitokondriyal demir metabolizması ile ilgili güncel bilgiler, bazı hastalıklardaki patolojik mekanizmaları açıklamak için yol gösterir. Bu hastalıklar genellikle eritrositer seriyi etkilediği gibi nöral dokuyu da etkiler.

Friedreich Ataksisi

Friedreich ataksisi, en çok görülen otozomal resesif ataksidir. Bu hastalık bütün ekstremitelerde ilerleyici ataksi, iskelet ve kardiyak kaslarda miyopati, iskelet deformiteleri, glukoz intoleransı ya da diabetes mellitus, sensorinoral işitme kaybı ve optik nöropati ile karakterizedir. Moleküler anormallik, % 97 hastada, FXN genindeki GAA trinükleotidin tekrardır. FXN genindeki normal alel sayısı 5 ile 30 arasında iken bu hastalıkta GAA üçlü dizeleri 70 den 1000'e kadar olabilir. GAA tekrarındaki artış, FXN mRNA transkripsiyonuyla oluşan, "yapışkan" DNA olarak adlandırılan üçlü DNA yapılarına neden olur. FXN, mitokondriyal demir metabolizmasının düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Friedreich ataksisindeki patofizyoloji halen tamamiyle anlaşılammıştır. Oksidatif stres, Friedreich ataksisi patofizyolojisinde genellikle suçlanan FXN yetersizliğine neden olmaktadır. Friedreich ataksisi hastalarında yapılan kalp biyopsilerinde demir/sülfür kümeleri içeren proteinlerin azalması (akoniitaz ve mitokondriyal solunum zinciri kompleksi) bu bulgunun aşırı demir yüklenmesine bağlı mitokondriyal hasar ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

X'e Bağlı Sideroblastik Anemi

X'e bağlı sideroblastik anemi, ALAS2 geninde görülen mutasyo-

na bağlı nadir görülen bir hastalıktır. Hastaların periferik yaymaları iki farklı eritrosit popülasyonu içerir: normokrom normositik eritrositler ve hipokrom mikrositik hücreler. Kemik iliği incelemeleri, mitokondriyal ferritin ve demir artışının ring sideroblastlara neden olduğunu açığa çıkarmıştır. Nöronal hücreler demir metabolizmaları için ALAS1 bağımlıdır, bu nedenle ataksi ile birlikte olan X'e bağlı sideroblastik aneminin aksine, X'e bağlı sideroblastik anemi hastalarında nörolojik bulgular yoktur.

GLRX5 Mutasyonuna Bağlı Pridoksine Duyarsız Sideroblastik Anemi

GLRX5 eksikliği demir/sülfür kümelerinin sentezinin bozulmasına neden olur, bu da sitoplazmik IRP1'i aktifler ve sonuç olarak hücrel demir alımı artar. Bunun sonucu olarak, IRP1 artışı, transferrin reseptörü artışına, ferritin ve ALAS2 azalmasına neden olur. Yine bunun bir sonucu olarak, azalan ALAS2 seviyesi intrasellüler demirin artışına bağlı anemiye neden olur. Düşük hem düzeyinden dolayı, IRP2 proteozomal salınımına neden olmaz. IRP2'nin uzun süreli aktivitesi, mitokondriyal demirin artmasına katkıda bulunabilir. Demir şelasyonu ile demirin yeniden sitoplazmaya dağılımı, demir birikimini azaltabilir, hem sentezini artırıp anemiyi düzeltebilir.

Ataksi ile Birlikte Olan X'e Bağlı Sideroblastik Anemi

Ataksi ile birlikte olan X'e bağlı sideroblastik anemi, çekirdek genomundaki mutasyona bağlı mitokondriyal bir hastalıktır. Bu hastalık ring sideroblastlı hipokromik mikrositik anemi ve erken başlangıçlı nonprogresif spinocerebellar ataksi ile karakterizedir. ABCB7 genindeki mutasyonlar, bu hastalıktaki kısmi fonksiyon kaybına neden olur. ABCB7 genindeki bozukluk sitoplazmadaki demir sülfür kümelerini miktarını azaltır, fakat mitokondridekilerin miktarını azaltmaz. Bununla birlikte, mitokondrideki demir birikimi tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla oluşur.

ISCU1 DEFEKTİYLE İLİŞKİLİ MİYOPATİ

Bu hastalık ilk olarak İsveç'teki performans düşüklüğü ile gelen hastalarda tanımlanmıştır. Fiziksel aktivite sonucu erken halsizlik, dispne ve çarpıntıyla beraber katı ve güçsüz kaslar ve kas kramplarına neden olur. Friedreich ataksisindeki ve pridoksine duyarsız GLRX5 sideroblastik anemisindeki gibi, ISCU1 defektiyle ilişkili miyopati de demir sülfür kümeleri eksikliğine neden olur. Tipik olarak, mitokondrideki demir birikimi bu iki hastalıkta ortak olaydır. Bu durum demir sülfür kümeleri proteinlerinin, mitokondriyal demir homeostazisinin düzenlenmesinde algılayıcı olarak görev yapma ihtimalini desteklemektedir.

Gracile Sendromu

Gracile sendromu (büyüme geriliği, aminoasidüri, kolestaz, demir birikimi, laktik asidoz ve erken ölüm) sıklıkla Finlandiya'daki yenidoğanlarda bildirilmiştir. Bu olgular arasında, Türkiye'den hastalarda mevcuttur. Kadavra bulguları karaciğerde demir

fazlalığı, intrahepatik safra kanallarında azlık ve daha büyük hastalarda (4 aylık) periportal fibrozisi göstermektedir. Elektron mikroskopi çalışmalarında, hemosiderin granüllerinin arttığı görülür, buna rağmen mitokondrilerin sayısı ve yapısı normaldir. Sonuç olarak, BCS1L geninde bu hastalığa neden olan mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu gen mitokondriyal iç membran proteinini kodlar. Bu mitokondriyal solunum zinciri kompleks 3'ün öncülüne, Rieske Fe/S proteininin eklenmesini kolaylaştırdığı varsayılan bir şaperondur. Rieske demir-sülfür proteini, memeli sitokrom kompleks 3'teki mitokondriyal solunum zinciri alt üniteleri tarafından kodlanan bir proteindir.

KAYNAKLAR

1. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Current Opinion in Pediatrics* 2011;23:14-20.
2. Manuel Munoz, Jose Antonio Garcia-Erce, Angel Francisco Remacha. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homoeostasis. *J ClinPathol* 2011;64:281-6.
3. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part 2: Iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011;64:287-96.
4. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15:4617-26.
5. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Demir ve demir metabolizması. *Güncel Pediatri* 2012;10:65-9.
6. Özbek N. Iron transport: From enterocyte to mitochondria. *Turk J Hematol* 2010;27:137-46.