

DEMİR METABOLİZMASINDA, DEMİR EKSİKLİĞİNDE VE DEMİR FAZLALIĞINDA YENİLİKLER

Zümrüt Uysal*

ÖZET

Yaşam için hayati önemi olan demirin oksijen taşınması, elektron transferi, DNA sentezi, immün sistem gibi birçok fonksiyonda görevi vardır. Eksikliğinde zihinsel fonksiyonlarda gerilik ve kas gücünde azalma son yıllarda tanımlanmıştır. İntestinal demir emilimi, transferrin reseptör yolu ile değil, mobilferrin-integrin-para-ferritin yolu ile olmakta, bu emici hücrelerin bazolateral membranında bulunan transferrin reseptörü "tersine akış" ile organizma demir durumundan haberdar edilmektedir. Eritroid hücreler demiri sadece transferrin-transferrin reseptörü yolu ile alırlar. Non eritroid hücrelerde labil transport havuzunda bulunan demir, IRP isimli stoplazmik proteinlerin, transferrin reseptörü ve ferritin mRNA'larında bulunan IRE'lerine bağlanarak veya bağlanmayarak, sentezlerini etkiler ve demir emilimini veya depolanmasını düzenler. Transferrin-transferrin reseptörünün dolaşımında bulunan formu tanımlanmış ve bunun ölçümü demir eksikliğinin enfeksiyon varlığında bile aydınlatılmasına neden olmuştur. Demirin yol açtığı oksidatif hasarların daha iyi belirlenmesiyle, kan kaybının olmadığı erişkinlerde organizmada yaşla lineer olarak artan demirin yol açtığı hastalıklar gündeme gelmiştir (İskemik kalp hastalıkları, norodojenaratif hastalıklar ve karsinogenesis).

Hemokromatosis (%80'ine) yol açan gen mutasyonunun belirlenmiş hemokromatosis gen sıklığının umulandan fazla olduğu görülmüştür. Katarakt ve hiperferritinemi ile giden yeni bir genetik hastalık tanımlanmıştır. Demir metabolizmasında etkili çeşitli sitokinler ve enfeksiyonlarda organizmada demir durumu, demirin kullanılabilirliği ve demir eksikliğinin değerlendirilmesi konusunda yenilikler olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Demir eksikliği anemisi, Demir metabolizması

SUMMARY

What is New on Iron Metabolism, Iron Deficiency and Iron Load

Iron which is essentially important for life takes part in various functions such as transport of oxygen to tissues, electron transport, and functions of the immune system. Regression of mental functions and decrease of muscle strength have been described, in recent years, in iron deficiency. In the intestine, iron absorption occurs not by transferrin receptors but by the mobilferrin-integrin-para-ferritin pathway, and iron absorbing cells of the intestine are informed of the state of iron nutrition of the organism by reverse flow across the transferrin receptors located in their basolateral membranes. Erythroid cells take in iron only as combined with transferrin via the transferrin receptor. The iron, in the labile transport pool of non-erythroid cells, changes the molecular structure of the proteins called iron response proteins (IRP). The molecular structure of these proteins influence their ability to bind to the iron response element (IRE) in the mRNA's of the transferrin receptor and ferritin to increase or decrease their synthesis and, this way, regulate iron absorption and storage. The circulating form of the transferrin-transferrin receptor complex has been defined, and the measurement of its concentration has led to the detection of iron deficiency even in the presence of infection. With a better appreciation of oxidative destruction iron might cause, such diseases that are brought about by iron and the incidences of which increase linearly with age in adults who do not experience blood loss as ischemic heart diseases, neurodegenerative diseases, and carcinogenesis have gained in popularity.

One of the recent developments related to iron is the identification of the gene mutation which is responsible from up to 80% of the cases of hemochromatosis. The prevalence of that mutation has been found to be more frequent than expected. A new genetic disease that is presented with cataracts and hyperferritinemia has been defined. Various cytokins that influence iron metabolism have been identified, and more light has been thrown over the iron status during infections.

Keywords: Anemia, Iron deficiency, Iron metabolism

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Doçent Doktor

Demir organizmada esas olarak enerji metabolizmasında yer alır. Dokulara oksijen transportu, elektron transferi, DNA sentezi ve pekçok yaşamsal önemi olan enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Kolaylıkla ferröz (Fe^{++}) ve ferrik (Fe^{+++}) şeklinde değişebilen redoks kimyası ile, insan varlığı demire bağımlıdır ve demir metabolizmasındaki değişiklikler insan sağlığını önemli şekilde etkilemektedir (1,2,3).

Demir eksikliğinin en önemli nedeni, diyetle alınan demir ile, büyüme ve metabolik fonksiyonlar için gerekli demir ihtiyacı arasındaki dengesizliktir. Erişkinlerde eritrosit yapımı için gereken demirin %95'i yaşlı eritrositlerin yıkımından sağlanırken, çocuklarda hızlı büyüme nedeniyle yıkılan eritrositlerden sağlanan demir miktarı, sadece %70'dir. Bu dönemde eritropoez ve diğer yaşamsal fonksiyonlar için gereken demirin %30'u diyetle alınması gerektiğinden, diyet eksiklikleri daha kolaylıkla demir eksikliğine neden olabilmektedir (3).

Çocukluk yaş grubunda demir eksikliğinin en önemli sonuçlarından biri de, sonradan eksiklik giderilse bile, yıllarca devam edecek hatta erişkin yaşama yansıtacak mental defeklerin oluşudur (3,4). Erişkin yaşamda demir eksikliği ; iş performansında azalma üretim gücünde düşme ile ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Erken gebelik döneminde demir eksikliği; prematürite ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğmasına yol açar (3).

Gelişmekte olan ülkelerde düşük proteinli diyetteki inorganik demirin iyi emilmemesine bağlı yüksek sıklıkta demir eksikliği görülürken (3,5) gelişmiş ülkelerde etle beslenme oranının yüksek oluşu etle alınan hem proteinin çok daha yüksek oranda emilimi nedeniyle demir eksikliği görülme oranı çok azalmaktadır (3,6). Bu ülkelerde artan vücut demirinin zararlı etkileri tartışılmaya başlanmıştır. Demir fizyolojik olarak esansiyel fakat biyokimyasal olarak tehlikelidir. Diyetle alınan demirin %10'u emilmekte fakat fazla demir organizmadan fazla atılamamaktadır. Organizmada eğer kayıp yoksa, ilerleyen yaşla birlikte demir depoları artar. Eskiden ne kadar olursa o kadar iyi denilirken, bugün sağlıklı bir kişide fazla demir deposuna ihtiyaç olmadığı bilinmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar hadiseler, iske mi ve reperfüzyon yapacak çok geniş spektrumlu patolojik olaylarda biyolojik olarak süperoksit oluşumu olur. Bir serbest radikal olan süperoksit ve hidrojen peroksit demirin serbest hale gelmesine yol açar. De-

mirin bunlarla reaksiyonu ile de çok daha güçlü serbest radikal olan hidroksil radikal ortaya çıkar (Fenton reaksiyonu) (7). Bu hidroksil radikal tüm biyolojik makromolekülleri etkiler. Polisakkaritleri depolimerize eder, DNA kırıklarına yol açar, enzimleri inaktive eder ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Lipid peroksidasyonu, serbest demirle geometrik olarak çoğalır ve çok önemli patolojik durumlara neden olur. İskemik kalp hastalıkları, maligniteler, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer) ile organizmada serbest demirin yol açtığı oksijen radikalleri arasında yakın ilgi olduğunu gösterir çalışmalar vardır (7). Özellikle demirden zengin beslenen ülkelerde hemokromatosis gen sıklığının da %10-13 gibi beklenmeyen şekilde yüksek bulunuşu hemokromatosisli olguların semptomatik hale gelme riskini artırdığı düşüncesini gündeme getirmiştir (3,8) (Amerika ve Avrupa'da çok görülürken, Asya'da daha nadir). Demirden fakir beslenen ülkelerdeki insanlar ve vegeteryanlarda hemakromatosisin az görülmesi belki de geni taşıyan kişilerde koruyucu olmaktadır (3,6). Hemakromatosislerin %80'inde C282Y mutasyonu bulunmaktadır. (8)

Demir, yaşayan canlılar için eksikliği de fazlalığı da önemli sorunlara yol açan esansiyel bir elementtir. Son yıllarda demir emiliminin moleküler kontrolü, demir transportu ve hücre sel demir alımı ile ilgili çok geniş araştırmalar ve buluşlar olmakla birlikte halen tam bilinmeyen bazı noktalar bulunmaktadır.

Demir Emilimi ve Organizmada Demir Dağılımı

Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin yıkımı ile atılan demir arasında sabit bir denge sağlar. Hergün ortalama 1 mg demir atılmakta ve bu diyetle sağlanmaktadır. Hızlı büyüme dönemlerinde vücut kitlesinde artış nedeniyle bu miktar yeterli olmaz. Demiri organizmadan günde 1 mg'dan fazla atacak bir sistem yoktur ve vücut demir depolarının dengesi esas olarak demir emilimindeki düzenle sağlanmaktadır (2,3). Demir insolubilesi ve serbest halde iken potansiyel toksitesi nedeniyle, solüble halde tutacak, tehlikesizce bağlayıp taşıyacak ve depolayacak özgül mekanizmalar ve proteinler vardır (2).

Emilim yeri duodenum ve üst jejunum olan demirin organizmada, farklı fonksiyonlara yönelen farklı formlarının hücrelere giriş için seçtiği yolların da farklı olduğu gösterilmiştir (9).

Diyetteki Demir Emilimini Etkileyen Faktörler (Tablo 1):

1- Barsak lümenindeki faktörler, demirin daha çok veya daha az emilebilir hale gelişini sağlarlar.

Tablo 1. Diyetteki demir emilimini etkileyen faktörler

1-Lümen içi faktörler	2-İntestinal emici hücre faktörleri (Mukozal faktörler)	3-Organizmadaki (Vücut) faktörleri
*Diyet demirinin miktarı kimyasal şekli *pH *Diyet kompozisyonu İntestinal sekresyonlarla şelasyon veya presipitasyonu	*Anatomik faktörler Emici hücrelerin azalması Bozuk epitel hücreleri Mukozal hücre yaşam süresi *İntestinal motilite *Mukozal demir kalitesi Kimyasal şekli *Bazı metaller *Protein sentezini etkileyen ilaçlar	*Vücut demir depoları *Demir turnover Eritropoesis Anabolizma-katabolizma RES blokajı Sideroblastik hadiseler *Hipoksi *İdiopatik hemokromatozis *Nadir durumlar Konj. ferroselataz eksikliği

2- Mukozal faktörler demirin hücre içine yeterli miktarda geçişine izin verirler.

3- Vücut faktörleri, emici hücreye, demirin mukozal transferini artırma veya azaltma sinyali verirler.

Diyette demir; hem demiri ve çeşitli demir tuzları kompleksleri halinde bulunur. Bitkisel kaynaklı demir, metaloproteinler şeklinde, solüble demir ve fitat gibi kullanılabilirliğini engelleyen çeşitli şelate edici bileşiklerle birlikte. Hayvansal kaynaklı demir ya hem ya da ferritin hemosiderin ve ferrik sitrat gibi non hemdemiri şeklindedir (3,6,9). Ferröz demir, ferrik demirden daha iyi emilir.

Protein ve karbonhidrat kompleksleri ile alınan demir, mide ve duodenumun asit pH'sında sindirilir, demir tuzları şeklinde ayrılır. Çoğu diyet demiri ferrik demir şeklindedir. Duodenuma transferde gastrik sıvılar nötralize edilir ve lümendeki pH artar. Fe⁺⁺⁺ tuzları uygun şelatörler yoksa (askorbat, sitrat, organik asitler amino asitler) insoluble hale gelir. Bu şelatörler ferrik demiri solüble halde tutar. Burada fitatlar, okzalatlara, karbonatlar, fosfatlar ve tannatlar, demirle irreversible şelatlar yaparak emilimi engellerler (9).

Mukozal yüzeyde, uygun şelatörlerle soluble halde tutulan ferrik demir, onu gene solüble halde tutacak musine transfer edilir. Transferrinin diyet demirinin emiliminde rolü olmadığı, çünkü duodenal epitel hücrelerinin emici yüzeyinde transferrin reseptörü olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzeyde demiri soluble halde tutan müsindir. Müsine şelasyon, çinko, mangan, kobalt ve kurşun gibi metallerle kompetitif olarak inhibe edilir. Kalsiyumla inhibisyon emici hücrenin bu yüzeyinde değil, plazmaya geçiş kısmındadır. Bu metaller demirden farklı integrinleri kullandığı için, demirle zenginleştirilmiş diyet bunların eksikliği görülmemektedir (9).

Demir önce lümen mukozal integrinlere transfer olur. Fe⁺⁺⁺ β₃ integrinle alınır (Çinko β₁ integrinle alınır. Kompetisyon alımda değil, musine ve mobilferrine bağlanmada olmaktadır). β₃ integrin ile intestinal hücreye alınan demir sitoplazmik demir bağlayıcı proteinler olan, mobilferrin (monomerik) ve paraferritine (multipolipeptit) transfer edilir. Paraferritin; mobilferrin-integrin-flavinmonooksijenaz kompleksidir. Paraferritin bir ferredüktazdır ve demirin demir içeren proteinlere girmesini ve kullanmasını sağlar. Paraferritin ile bağlanıp ve Fe⁺⁺ şekline redükte edilen demir, sitoplazmada taşınır ve mitokondriye transfer edilir. İntestinal emici hücrede de ferritin sentezi vardır ve fazlası burada depolanır. Absorptif bazolateral membranında klasik hücrelerin halotransferrin (apo) reseptörü vardır. Organizmanın demir durumuna göre transferrine devredilir ve demir plazmaya geçerek taşınır. Transferrinle hücrelere taşınan demir, hücrede (daha sonra anlatılacak) transferrin reseptörleri ile alınıp sitokromlar hemoglobin ve non-proteinlerinin sentezi için kullanılır (9). Demirin hücrede mitokondrial enzim ferroselataza taşınması halen tam bilinmiyor. Mitokondrial ferroselaz demiri porfirin halkasına ve hem sentezine katar (1,9).

İntestinal demir alımı; organizmanın demir ihtiyacına göre, bir transferin reseptör analogu olan mobilferrin integrin yolu ile sağlanır. İntegrin bir adezyon molekülü olarak rol oynar ve hücre zarında demiri taşımaktan çok, demir girişini kolaylaştıran bir "liman" görevi ile, sitoplazmik mobilferrine demiri verir (Mobilferrinin eski adı calreticülin) (9). Emici hücredeki demir konsantrasyonu, vücut demir depoları ile orantılıdır. Bu da mobilferrinin bağlanma yerlerinin demirle satüre olduğu durumda, demir emilimini durdurduğunu düşündürür (9).

Ayrıca intestinal hücrenin, plazmadan demir alacak transferrin reseptörü de vardır (bazolateral membranda). Bu da "tersine demir akışı" yolu ile enterositin organizmanın demir durumundan haberdar olmasını, ona göre barsak lümeninden demir alım miktarını ayarlamasını sağlar (böyle düşünüyor).

Eritrositlerin lümeninden demir alımı lümendeki demir miktarına ve konsantrasyonuna ve enterositteki demir deposuna bağlıdır. Fazla demir varsa emilim artar fakat konsantrasyon arttıkça da emilim azalır. Bu masif doz demir alımına bir nevi mukozal blok uygulama demektir (Tam bilinmemekte). Duodenum enterositin plazma yüzeyi tarafındaki transferrin reseptör mRNA'larının demir eksikliğinde 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca emilim yeri olmayan ileumda da bunların aktivitesi arttığında bu demir transportu için değil çoğalan yenilenen kript hücrelerinin, hücre büyümesi için demir almaları yüzündendir (9).

İntestinal mukozaya ferrik şekilde gelen demir, integrin-mobilferrin yolu ile alınır.

Non intestinal hücrelerde integrin mobilferritin yolu (Fe^{+++} tuzları alımında) çok ağır demir eksikliğinde, transferrin reseptör yolu çok dolu olduğunda, maksimum demir taşındığında veya çok fazla demir birikimi olan hemokromatosisde, kullanılır. Serbest demir varlığında bu yol aktivasyona geçebilir denilmektedir (2,9).

Non intestinal hücrelere sirkülasyondan demir alımı ise transferrin reseptör yolu veya transferrin reseptör independent patway (TRIP) yolu iledir. Transferrin reseptör yolu-diferrik transferrin konsantrasyonu az olduğunda, reseptör mediated şeklinde olmaktadır. Transferin konsantrasyonu ortamda arttığında, reseptör dışı bir bağlanma membran ligand ilişkisi ortaya çıkar. Yüksek konsantrasyonda diferrik transferrin varlığında, TRIP daha önemli hale gelir. Bu yolun önemi henüz tam bilinmemektedir (9)

Demir ayrıca hücrelere, protopofirin şelatı şeklinde de taşınır (4.yol). Bu yolun substratı hem demiridir. Diyetteki ette bulunan hem demiri inorganik demirden çok daha iyi absorbe edilmektedir. Etle beslenen ülkelerde demir eksikliği çok daha nadirdir. Diyette, hem demiri 1/3 oranda olmasına rağmen vücut demirinin 2/3'si hemden alınmaktadır. Myoglobin ve hemoglobinin proteolitik yıkımı ile hem açığa çıkar ve globulin degradasyonu ile açığa çıkan aminoasitler demiri solubl halde tutarlar. İntestinal enterosite hem vesikülü (?) ile girer (İnorganik demirin emilimini artı-

ran veya azaltan faktörler hem demirinin emilimini hiç etkilemezler). Hem vesiküler transport sistemi (?) ile emilimi kolaylaşan hemin, emici hücrede hem oksijenaz ile porfirin halkası açılır ve serbeleşen demir, mobilferrin-paraferritin ile birleşerek mukozal transferi olur. Paraferritin, ferriredüktaz özelliği ile demiri hem proteinleri ve demir içeren proteinler için uygun halde (Fe^{++}) tutar (6,9).

Aç insanda demir emilimi hem demiri veya inorganik demir şeklinde olduğunda farklı değildir. Aynı miktarda emilmektedir. Fakat yiyeceklerle verildiğinde hem demiri gene aynı miktarda emildiği halde, inorganik demirin (demir tuzu) emilimi, yiyeceklerle belirlenmeyecek şekilde azalır. Hem demiri, diyetteki miktarı arttıkça emilimi de artan, C vitamini v.s. ile emilimi etkilenmeyen, kişide demir yüklü de olsa gene emilen (demir eksikliğinde emilimi 2-3 kat artan bir demir). Bu nedenle hemokromatosisde fenotipik anomaliler daha çok et yiyenlerde ortaya çıkıyor ve semptomatik olma olasılıkları artıyor. Hemokromatosisde halen sorular var. Acaba olay intestinal mikrovillusta değil mi (Çünkü inorganik demirin emilimi demir fazlalığında fazla artmaz). Acaba demir emilim fazlalığı değil de olay hem emilim bozukluğu mu diye düşünüyor (6,8,9).

Sonuç olarak demirin intestinal emiliminden sonra hücrelere en az 4 ayrı yolla taşındığını söyleyebiliriz.

TRIP düşük affiniteli sistemdir. Fizyolojik transferrin konsantrasyonlarında ve transferrin satüre ise hücrenin daha çok demir gerekiyorsa bu yol çalışır. Tf'den hücre yüzeyinde ayrılan demir, düşük affiniteli pinositoz ile hücreye girer.

Transferrin ve Transferrin Reseptörü ile Hücreye Demir Alınımı; Demir Alımının Moleküler Kontrolü

Transferrin 2 atom demir taşır ve hücre demiri en iyi şekilde diferrik transferrinden alır (reseptör affinitesi en fazla). Transferrin 80 kD'luk bir glukoproteindir. Plazma transferrin düzeyi, demirin bağlanacağı bir "şey" olarak tanımlanır ve total demir bağlama kapasitesi (TIBC) (TDBK) olarak ölçülür. Transferrin ortalama 1/3'ü demirle satüredir ve %10'unda diferrik transferrin şeklindedir. Transferrin geni 3. kromozomdadır. Aynı bölgede transferrin reseptörü (TfR) laktoferrin ve seruloplasmin genleri de vardır (1,2,10,11).

Transferrinin başlıca sentez yeri karaciğer olmakla beraber, santral sinir sistemi ve testisteki sertoli hücreleri kendi transferrinleri ile plazma transferrininden gelen demiri alırlar.

Demir solüsyonlarda iki oksidasyon durumunda bulunur. Ferroz (Fe^{++}) ve ferrik (Fe^{+++}). Ya elektron alır ya verir. Yani kolaylıkla redoks durumunu değiştirebilir. Bu redoks reaksiyonları demirin biyokimyasal fonksiyonları için çok önemli olurken, organizma için de zararlı olabilir. Bu nedenle daima şelate edilmiş şekilde bulunur, transferrinle taşınır, ferritinde depolanır. Serbest tutulmamaya çalışılır. İyi şelate edilmemişse tek elektron redoks reaksiyonlarını katalize ettiği için, zararlı oksijen radikallerinin oluşumunda anahtar rol oynar ve hayati hücre yapılarında peroksidatif hasara yol açar (2,3,7).

Bu nedenle her yere sıkıca fakat reversible şeklinde bağlandığı transferrinle taşınır. Transferrin özgül hücre membran reseptörlerince tanınır ve transferrin reseptör kompleksi şeklinde hücreye girer (2,3).

Transferin iki atom Fe^{+++} bağlar ve iki lopludur. Demirin bağlanması ve ayrılması ile biçim değiştirir. Organizmada çoğu hücre, fizyolojik demir alımından sorumlu özgül hücre membran reseptörleri ile transferrinden demir alır. Matür eritrositler dışında her hücrede TfR'leri bulunur. En yüksek konsantrasyonda TfR içeren hücreler; hemoglobin sentezleyen hücreler, plesanta, neoplastik hücreler, hızla bölünüp çoğalan hücrelerdir. Eritroid hücreler demiri sadece transferrinden alırlar (1,10).

TfR-transferrin kompleksi, hücre yüzeyinde oluşan endositik vesikül içine alınır. Endozom içinde (pH 5,3) asidifikasyonla Fe transferrinden ayrılır (Retikülositlerin transferrine bağlı olmayan demiri de ferroz formda alabildikleri gösterilmiştir). Endozomal asidifikasyon ATP bağımlıdır. Endozomdan salınan demir labil intermediate havuza katılıp, mitokondriye (hem sentezi için) ve diğer demirli protein ve enzimlere veya depo ferritine girer. Bu intermediate havuzdaki demir sitrat, şekerler, bazı aminoasitler, pyridoxal ve nükleotidlerle kompleks şekildedir (Fakat tam kimyası da bilinmemektedir) (9). İç mitokondrial membranda yerleşmiş alan ferroselataz ile (Fe^{++}) hem sentezine katılır (1). TfR'nin bir membran üstünde bir de sitoplazmik parçası vardır. Bu sitozolik kısım alım için çok önemlidir (3,10).

Demirden ayrılan apotransferrin (pH 5.5'ta) reseptörüne bağlı olarak hücre yüzeyine döner. Orada apotransferrin hücreden ayrılır. En çok makrofajlardan, daha az hepatositlerden ve barsaktan demir almak için uygun hale gelir (2).

Transferrin gen ekspresyonu dokuya özgül olarak artar. Demir eksikliğine ve humoral faktörlere duyarlıdır. Karaciğer plazma transferinin en önemli kaynağıdır. Demir eksikliğinde sentez hızı 3-4 kat artarken, inflamatuvar aktivasyonla azalır. Hipoksi ile uyarılan eritropoetin (EPO) gibi, hipoksi ile uyarılmış transferrin sentezi olmaktadır. Bu da hipoksidede demir depolarının mobilizasyonunu ve Hb sentezini sağlar (2). Ayrıca, EPO ile transferrin reseptör ekspresyonu posttranskripsiyonel olarak indüklenir ve eritroid progenitor hücrelerin demir alımı artar. EPO, IRE bağlanma aktivitesini de artırarak hücrelere demir alımını artırır (11).

Noneritroid hücrelerde intrasellüler transit demir havuzunun artışı, ferritin sentezini stimüle eder ve transferrin reseptör ekspresyonunu azaltır. Demir azaldığı zaman da bunun tersi olmaktadır. Hücresel demir alımı, depolanması ve eritroid hücrelerde hem sentezinde, kullanılması çok koordine bir şekilde düzenlenmiştir (1,2,3).

Non eritroid hücre kültürlerinde ferritin ve transferrin reseptörünün demire bağlı regülasyonunun posttranskripsiyonel olarak olduğu ve iron responsive elementler (IREs) tarafından yönlendirildiği gösterilmiştir (1,2,3,12). IREs ilk kez ferritin H ve L zinciri mRNA'sında tanımlanmış, demir eksikliği olan hücrelerde ferritin mRNA translasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (5' bölgede). Sonra 5 benzer IRE tipi tanımlanmıştır. (Transferin reseptör mRNA'nın 3' UTR'si içinde). Bu IRE'ler hücresel demir düzeyine göre, TfR mRNA'sını stabilize etmekte ve yıkımını önlemektedirler. Ayrıca ALAS2 5' UTR mRNA'sında (Hb sentezi) IRE'ler vardır (1,2,12).

IRE, mRNA üzerinde bir nükleotid dizisi stem loop yapısı oluşturuyor ve eşleşmemiş sitidin bazıları içeriyor. Dizisi CAGUGN. Bu yapı, transaktik sitozolik RNA binding proteinler tarafından tanınıyor. Bu proteinlere (eskiden IRE bindingprotein denirdi). IRP, Iron regulatuar protein deniyor. İki tip birbirine benzer IRP var (13). IRP'ler sitoplazmik RNA binding proteinlerdir (13), purifiye edilmiş, klonlanmıştır. IRP1 sitoplazmik bifonksiyonel proteindir. Ya sitoplazmik akonitaz veya IRE binding protein olarak hareket eder (1,2)

Akonitaz, sitrik asit siklusunda 4 Fe-4S içeren bir enzimdir. Demirci yeterli hücrelerde IRP-1 kubik 4Fe-4S yapısı içerir ve o zaman mitokondrial akonitaz aktivitesi gösterir, RNA ya bağlanır. Demir eksikliği varsa, 4 Fe-4S yapısını kübik yapamaz ve akonitaz aktivi-

tesisi gösteremez, o zaman IRE'lere yüksek affinite ile bağlanır (1,12). IRP-1'in IRE-binding şekle geçişi hücrel demir eksikliğinde, oksidatif stresler sırasında ve nitrik oksit (NO) varlığında olur. IRP-2 IRP-1 benzer fakat akonitaz aktivitesi yoktur. Sadece IRE-binding protein olarak görev yapar (2).

Diyetle alınan demirin de sıçan karaciğerinde IRP aktivitesine önemli etkisi olduğu IRP'lerin ferritin ve akonitaz üzerinde farklı etkileri olduğu, demir eksikliğinde IRP aktivasyonunun enerji metabolizmasında, mitokondrial akonitaz sentezini bozarak değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir (Bu da IRP'lerin demir hemostazı yanında enerji metabolizmasında da rol aldığını düşündürür) (13).

Non eritroid hücrelerde IRP'lerin IRE'lerle ilişkisi şu şekilde olmaktadır. Hücrel demir eksikliği olduğunda; ferritin mRNA'sına 5' UTR'den, transferrin reseptörü mRNA'sına 3' UTR'den bağlanır. 5' UTR'den bağlanma ferritin sentezini önlerken (tranlasyonu önler), 3' UTR'den bağlanma transferrin mRNA'sını stabilize edip, degradasyonunu önler ve transferin gen transkripsiyonu olarak, TfR düzeyi artır. Tersine labil demir havuzunun artması da IRE-IRP1 bağlanmasını inaktive eder, IRP-2 yıkımına neden olur bu da ferritin mRNA'sının etkili şekilde translasyonuna ve TfR mRNA'sının hızla yıkımına yol açar. Eritroid hücrelerde ise farklı bir kontrol mekanizması vardır. Bunlar demir çok daha efektif şekilde alırlar. (2, 12) (IRP1-eALAS' a da 5' den bağlanır Ferritin gibi).

Oksidatif streslerle oluşan (en çok demir fazlalığında) H_2O_2 , IRE bağlanma aktivitesini artırır. Bu da TfR artmasına ve ferritin yapımının azalmasına yol açar. Böylece fazla H_2O_2 'nin oksidatif stresi daha da artırdığını, demir alımını artırıp depolanmasını artırarak (yani organizmada demiri artırarak) oksidatif hasarı, fenton reaksiyonunu agra ve ettiği düşünülmektedir (2,7).

NO; kan basıncı, trombosit agregasyonu, makrofaj mediated sitotoksiste ve nöral işlemlerde yer alan fizyolojik cevapların kontrolünde görevli bir mediatördür. NO sentezi artarsa IRE-IRP bağlanması artar. Ferritin sentezi azalır (2).

Eritroid hücrelerde ise demir alımı daha çok hem ile yönetilir. Hem azalınca transferrin demiri artar ve hem sentezi artar. Aminolevulinik asit sentaz (ALA) retikülositlerde hem sentez hızını belirleyici bir enzimdir. Ayrıca eritroid hücrelerde noneritroid hücrelerden biraz farklı bir transferrin reseptör aoloğunun (izoforunun) olduğu ve belki de farklı bir kontrol mekaniz-

ması varlığını düşündürür deneysel çalışmalar vardır (1).

Ferritin; en az iki subünitten yapılmış (H ve L subunitleri), holoferritin halinde iken 4500 atom ferrik (Fe^{+++}) demir depolayan, demir depo proteindir. H ve L subunitlerinin yeri ve fonksiyonları farklıdır. Bu iki subunitin, farklı oranlarda oluşu, her dokunun ferritininin farklı olmasına neden olur. Ferritin (ferritine giren ferröz demirdir) ferooksidaz aktivitesi vardır ve ferröz demiri ferrik demir haline çevirir (2, 12). Demir fazlalığında, ferritin lizozomlar tarafından alınır ve degrade edilerek hemosiderin, denilen insöluble hale getirilir (2).

Ferritinde depolanan ferrik demirin; küçük moleküler ağırlıklı şelatörlerle ayrılabilirdiği (sitrat, desferriksamin) bu olayın ferritin degradasyonu ile oluştuğu ileri sürülmektedir (2). Ayrıca eritroid hücrelere sadece transferrinle demir verilirken, hepatositlerin ferritinden de demir aldığı, membranlarında ferritin reseptörü olduğu gösterilmiştir (2).

Ferritin ağır ve hafif (H ve L) zincirlerinin genleri tamamen klonlanmıştır. Sırasıyla 11. ve 19. kromozomlarda olduğu gösterilmiştir (2, 12). Demir eksikliğinde IRP'ler ferritin 5' UTR'sinde bulunan IRE'lere bağlanarak ferritin sentezini önlerler. Tümör nekrosis faktör ($TNF-\alpha$) H ferritin yapımının, kas ve adipoz dokuda artırdığının gösterilmesi ile inflamatuvar hadiselerde demirin makrofajlarda anormal olarak neden biriktiği de belki anlaşılabilir. Demir dışında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve NO'nun da IRP-IRE bağlanmasını artırarak ferritin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (2). Son olarak ta tiroid hormonunun fazla demirle olan IRP-IRE bağlanmasını azalttığı ve ferritin sentezini artırdığı gösterilerek, hipertroidide artmış ferritin düzeyi konusuna açıklık getirilmiştir (2).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda retiküloendotelial makrofajlardan demir salınımı azalır. Bunun nedeni ferritin sentezinin artmasıdır. Ayrıca IL-1 ve IL-6'nın da ferritin sentezini artırdığı gösterilmiştir (2). IL-4 ve IL-13 de NO ile yönlendirilen IRP aktivasyonuna ters etki ile ferritin sentezini aktive makrofajlarda artırmakta ve ayrıca IRP'den bağımsız olarakta transferrin reseptör mRNA'sının ekspresyonunu artırmaktadır. Böylece makrofajlarda hem demir alımını, hem depolanması artar (14).

Hücre içinde fonksiyonu olmayan demiri depolayan ve intrasellüler olarak detoksifiye eden ferritinin bir kısmı da plazmada bulunur. Kabaca her mikrog-

ram plazma ferritini 8 mg depo demiri ile koreledir (2). Ayrıca plazma ferritini cinsiyete ve yaşa göre de değişmektedir. İnflamatuar hastalıklarda, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında, lösemi, hepatoma, meme kanseri gibi bazı kanserlerde, demir durumundan bağımsız olarak ferritin sentezinin artması, akut faz reaktanı olarak görülmesine ve organizmanın demir durumunu göstermede değerini azaltmıştır (2,3). IL-1 ve TNF α 'nın hepatoma hücrelerinde ferritin mRNA sentezini artırdığı dolayısıyla ferritin sentezini artırdığı görülmüştür (3). Son yıllarda serum ferritin yüksekliği ve katarakt ile genetik bir hastalık tanımlanmıştır. Bu sendrom L ferritin geni IRE'sinde mutasyon sonucu olmakta, L ferritin birikimi ile de katarakt oluşmaktadır (2).

Ferritinin akut faz reaktanı olarak ve malignitelerde organizmanın demir durumuna bağlı olmaksızın yüksek bulunması, demir eksikliği anemisi tanısında yeni arayışlar getirmiştir. Bin dokuz yüz seksen altı yılında Kohgo ve arkadaşları sürkülasyonda dolaşan, transferrin reseptörünü, solüble transferrin reseptörünü (sTfR) tanımlamışlar ve bunun düzeyinin hücre yüzeyindeki reseptör düzeyini yansıttığını belirlemişlerdir. Serum-

da bulunan sTfR 85000 D molekül ağırlığındadır ve hücre yüzeyindeki reseptörün eksrasitoplazmik parçasıdır. Serumda plazmada transferrin kompleksi halinde bulunup, eritropoez hızı ile miktarı artarak eritropoetik aktiviteyi belirlemektedir (3, 10, 15). Aplastik anemi de düzeyi düşük bulunmaktadır (3). Demir eksikliğinin tanısında kemik iliği demir boyası ile incelenmesi kadar yararlı olduğu belirtilen sTfR'nin demir eksikliği ile birlikte olan inflamasyon anemisini ve kronik enfeksiyon anemisinin tanısında yararları gösterilmiştir (16). Serum transferrin reseptör düzeyi, enflamasyondan etkilenmeyen bir parametre olarak doku demir ihtiyacının en iyi belirleyici olarak tanımlanmıştır. Demir eksikliği anemisi dışında organizmanın demir durumundan bağımsız olarak ineffektif eritropoezin olduğu hemolitik anemilerde, çeşitli hematolojik malignitelerde megaloblastik anemide de arttığı gösterilmiştir (17, 18, 19).

Son yıllarda demir metabolizmasında çok büyük ilerlemeler olmasına ve bir çok soruya yanıt bulunmasına karşın, bu buluşların yeni soruların ortaya çıkmasına neden olarak yeni araştırmalar için uyarıcı olmasını dileriz.

KAYNAKLAR

1. Ponka P. Tissue Specific Regulation of Iron Metabolism and Heme Synthesis: Distinct Control Mechanisms in Erythroid Cells. *Blood* 1997; 88: 1, 1-7
2. Ponka P, Beaumont C, Richardson R: Function and Regulation of Transferrin and Ferritin in Hematology 1988 35: 1, 35 - 54
3. Andrews NC, Bridgens KR: Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia in: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998 423 - 438
4. Soemantri AG, Pollit E, Kim I: Iron deficiency anemia and educational achievement, *Am J. Clin Nutr* 1985, 42, 1221 - 1228
5. Cin Ş, Çavdar A, Arcasoy A: Değişik sosyo- ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde İz elementlerin incelenmesi (Çinko, demir, bakır ve magnezyum) Nuray Matbaası, Ankara 1978
6. Uzel C, Conrad ME: Absorption of Heme Iron, *Seminars in Hematology*, 1998, 35: 1 27 - 34
7. McCord JM: Iron, Free Radicals, and Oxidative Injury seminars in Hematology 1998, 35: 1, 5-12
8. Edwards CO, Gruften LM ve ark.: Screening for Hemochromatosis: Phenotype Versus Genotype, *Seminars in Hematology*, 1998, 35: 1, 72- 76
9. Umbreit JN, Conrad ME ve ark: Iron Absorption and Cellular Transport: The mobilferrin / Paraferitin Paradigm. *Seminars in Hematology*, 1998 35: 13 - 36
10. Cook JD, Baynes RD, Skikne B: The physiological significance of circulating transferrin receptors. *Nutrient Regulation during Pregnancy, Lactation and Infant Growth* Edited by Lindsay Allen Jane King, Plenum Press, New York 1994, 119 - 126
11. Weiss G, Houston T ve ark: Regulation of Cellular Iron Metabolism by Erythropoietin: Activation of Iron-Regulatory Protein and Up regulation of transferrin Receptor Expression in Erythroid Cells: *Blood* 1997, 39: 680 - 687
12. Brittenham GM: New advances in iron metabolism, iron deficiency, and iron overload current opinion in *Hematology*, 1994, 1: 101 - 106
13. Chen OS, Schalinke, Eisenstein S: Dietary iron intake Modulates the Activity of Iron Regulatory Proteins and

- the Abundance of Ferritin and Mitochondrial Aconitase in Rat Liver, *J. Nutr*, 1997, 127: 238 - 248
14. Weiss G, Bogdan C, Hentz MW: Pathways for the Regulation of Macrophage Iron Metabolism by the Anti inflammatory Cytokines IL - 4 and IL-13 *The Journal of Immunology*, 1997, 158: 420 - 425
15. Hoebbers HA, Beguin Y ve ark: Intact Transferrin Receptors in Human Plasma and Their Relation to Erythropoiesis *The American Society of Hematology* 1990, 75; 102 - 107
16. Punmonen K, Irjala K, Rajamak A: Serum Ferritin in the Diagnosis of iron deficiency, *Blood* 1997; 99: 1052 - 1057
17. Kiemow D, Einspha D ve ark: Serum Transferrin Receptör Measurements in Hematologic Malignancies, *Am.J. Hema* 1990, 34: 193 - 198
18. Carmel R, Skikne BS: Serum transferrin receptörin the megaloblastic anemia of cobalamin deficiency *Eur.J. Haematol*, 1992, 49: 246 - 250
19. Bequin Y, Lampertz S ve ark: Soluble CD 23 and Other Receptors (CD4, CD8, CD25, CD71) in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia *Leukemia*, 1993; 7: 2019 - 2025.