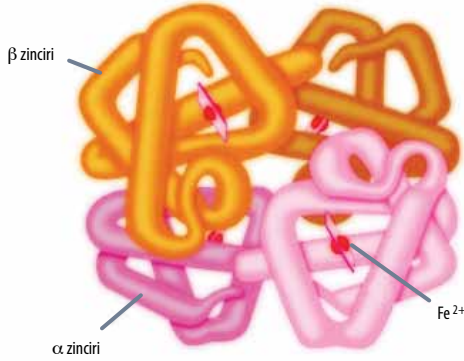


İnsan Vücudu ve Demir

Latincesi *ferrum* olan demir (Fe), atom numarası 26 olan bir elementtir. Yerkabuğunda ve özellikle çekirdekte yoğun olarak bulunan demirin, Dünya'nın manyetik alanı üzerinde önemli etkisi vardır. İnsan vücudunda 4-5 gr kadar bulunan ve çok önemli işlevi olan demir elementinin eksikliğinde veya fazlalığında çeşitli hastalıklar ortaya çıkar. Demir, yapısı nedeniyle (Fe^{2+}) oksitlenmeye, yani oksijen tutmaya yatkın bir elementtir. İnsan vücudu, demirin bu özelliğinden faydalanarak onu oksijen taşımakta kullanır. Demir kanda hemoglobin, kaslardaysa miyoglobin adlı proteinlere bağlanarak işlev görür. Bu proteinlerin görevi, dokulara oksijen taşımaktır. Hemoglobin üzerinde yer alan demir elementine bağlanan oksijen, gerekli bölgeye taşınarak hücrelerin oksijen ihtiyacını karşılar. Kırmızı kan hücreleri (eritrositler) vücuttaki en büyük demir deposudur. Ömrünü tamamlayan eritrositleri yutan makrofajlar ve karaciğer hücreleri de hayli önemli demir depolarıdır.

Hemoglobin yapısı



Vücudun demir dengesi hayli hassas bir şekilde korunur. Yemeklerden emilen demirin vücuda uygun dağılımında çeşitli proteinler görev alır. Diyetle alınan demir, bağırsaklardaki DMT1 (divalent metal transporter) adlı protein sayesinde hücre içine alınır. Bağırsak hücrelerine (enterosit) giren demir, ferroportin ve hephaestin molekülleri sayesinde, enterositlerden kana verilir. Ferroportin, hücre içinde biriken demirin fazlasını dışarıya atarak hem kan dolaşımına demir yollar hem de hücrenin demire bağlı zarar görmesini önler. Hephaestin de, ferroportin tarafından dışarıya atılan demiri oksitleyerek taşıyıcı molekül olan transferrine daha kolay bağlanmasını sağlar. Bağırsaktan emilerek kana geçen demir ilk olarak transferrine bağlanır. Karaciğer tarafından salgılanan transferrin, kanda demiri taşıyan en önemli proteindir. Transferrin algılayıcıları bulunan hücrelere giden demir, bu algılayıcılara bağlanarak hücre içine alınır (endositoz). Hücre içine alınan transferrin, demir ve algılayıcı birbirlerinden ayrılır. Demir hücre içinde kalırken, demir içermeyen taşıyıcı molekül (apotransferrin) ve transferrin algılayıcısı tekrar kullanılmak üzere hücre dışına çıkarılır. Hücreler, yüzeylerinde bulunan algılayıcıların sayısını değiştirerek demir alım miktarlarını kontrol eder. Eğer fazla demire ihtiyaçları varsa, algılayıcı sayısını artırırlar. Böylece kanda dolaşan demirden daha fazla yararlanırlar. Vücuttaki hemen hemen her hücrede demir algılayıcıları bulunsada en çok algılayıcı kırmızı kan hücrelerinde (eritrosit), karaciğer hücrelerinde (hepatosit) ve hızlı çoğalan hücrelerde (örneğin kanser hücrelerinde) bulunur.

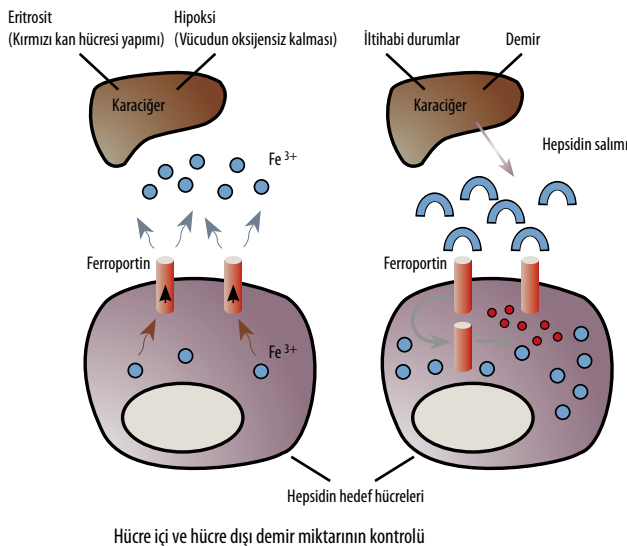
Hücre içine giren demir, kırmızı kan hücreleri tarafından hemoglobin yapımında, kas hücreleri tarafından da miyoglobin yapımında kullanılır. Demirin fazlasıysa, hücre içinde ferritin denilen bir depolayıcı moleküle bağlanır. Hücre içinde ferritine bağlanan demir, vücudun ihtiyacına göre serbest bırakılır. Böylece ferritin, vücudun demir ihtiyacı için adeta bir tampon vazifesi görür. Ferritin, içinde yaklaşık 4500 demir elementini barındırabilen küresel bir moleküldür. Kan dolaşımında da bulunan ferritinin en yoğun olduğu hücreler makrofajlar ve hepatositlerdir. Kandaki demir fazlası, transferrin algılayıcıları bakımından zengin olan karaciğere giderek burada biriktirilir. Kan ferritin düzeyi, vücudun toplam demir miktarıyla doğru orantılıdır. Vücuttaki demir miktarı arttıkça kana karışan ferritin düzeyi de yükselir. Ancak iltihabi hastalıklarda, karaciğer bozukluklarında veya kan yapımının arttığı durumlarda da ferritin düzeyi yükselir. Bu nedenle, vücut demir deposu hakkında bilgiye sahip olmak için farklı zamanlarda ölçüm yapmak gerekir.

Vücudun demir dengesinde önemli rol oynayan ferritin, transferrin ve transferrin algılayıcılarının üretimi, IRE (*iron response elements*) denilen, mRNA yapısındaki bazı moleküllerin kontrolündedir. IRE'ler hücre içindeki demir miktarına duyarlıdır. Hücre içi demir miktarı artarsa ferritin yapımı hızlanır. Böylece hücre içinde demir serbest olarak dolaşamaz ve depolanmaya başlar. Aynı zamanda, transferrin ve algılayıcılarının yapımı azaltılarak hücre içine demir girmesi önlenir. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, hücre içi demir miktarının kontrol edilmesinde önemli rol oynayan bir hormon daha bulundu. Karaciğer tarafından salgılanan, hepsidin denilen bu hormon vücuttaki demirin dengeli dağılımında hayli etkilidir. Hepsidin, demiri hücre dışına atmakla görevli ferroportine bağlanarak onu engeller. Bunun sonucunda, demir hücre dışına çıkamaz ve içeride birikir. Ek olarak, kandaki demir miktarı da azalır. İltihabi hastalıklarda veya vücut demirinin arttığı durumlarda hepsidin üretimi artar. Vücudun oksijensiz kaldığı durumlarda veya kırmızı kan hücresi yapımının arttığı durumlarda hepsidin üretimi azalır. Hepsidin miktarı azalınca, hücre içindeki demir ferroportin sayesinde dışarıya, yani kana verilerek ihtiyaç olan yerlere gönderilir. Hepsidin üretimi bazı moleküllerin kontrolündedir. Örneğin iltihabi hastalıklarda salgılanan interlökin 6 (IL-6) hepsidin üretimini artırır. Uzun süreli enfeksiyonlarda görülen kansızlığın (anemi) bu mekanizmayla oluştuğu düşünülmektedir. Demir dengesinden sorumlu diğer hormonlar arasında HFE proteini (*human hemochromatosis protein*) ve seruloplazmin vardır. HFE proteini, hepsidin yapımını ve bağırsaktan demir emilimini etkileyerek demir seviyesinin kontrolünde rol oynar. Seruloplazmin, demirin makrofaj ve karaciğer hücrelerinden salımına yardımcı olur. Demirin ferröz halden (Fe^{2+}) ferrik hale (Fe^{3+}) dönüşmesini sağlar. Demir ancak ferrik haldeyken transferrine bağlanıp taşınabilir. Seruloplazmin eksikliği, hücre içinde fazla demir birikmesine yol açar. Vücudun demir dengesini sağlayan moleküllerin yapımındaki hatalar önemli hastalıklara yol açabilir. Örneğin HFE proteininin yapımındaki bir bozukluk, vücutta aşırı miktarda demir birikmesine yol açarak hemokromatosis hastalığını yapar. Bu hastalıkta, bağırsaklardan demir emilimi artar, hücre içinde fazla miktarda demir birikir. İhtiyaç fazlası demir, kalbe ve karaciğere zarar verir. Bu hastalığın erken teşhisi hayat kurtarır. Kandaki fazla demirden kurtulmak için uygulanan ilk tedavi basamağı, kişinin düzenli olarak kan vermesi (flebotomi) ve böylece demir ve ferritin düzeylerinin düşürülmesidir.

Kansızlık (anemi)

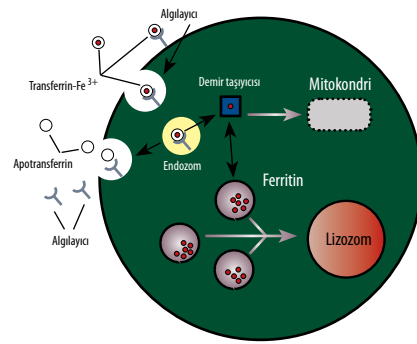
Kanda yeterli sayıda, sağlıklı kırmızı kan hücresi olmaması ve buna bağlı olarak hemoglobin miktarının azalmasına kansızlık yani anemi denir. Anemiye yol açan birçok sebep olsa da en sık görülen sebep demir eksikliğidir. Kadınların %20'si, hamilelerin %50'si ve erkeklerin %3'ünde demir eksikliğine bağlı anemi vardır. Vücutta yeterince demir olmadığı durumlarda, hücrelere oksijen taşıyan hemoglobin görevini tam olarak yapamaz ve dokulara yeterli oksijen sağlamaz. Demir eksikliğine yol açan sebeplerin başında kan kaybı gelir. Adet sırasında kaybedilen kan nedeniyle kadınlarda, erkeklere oranla daha sık anemi görülür. Demirin bağırsaklardan emiliminde azalma veya diyetle yeterince demir olmaması da demir eksikliğine yol açan diğer sebeplerdir. Uzun süreli iltihabi bağırsak hastalıkları, sindirim sistemindeki ülserler, mide ve bağırsakları tahriş eden ilaçların uzun süreli kullanımı vücut demirinin azalmasına yol açar.

Aneminin en önemli belirtileri cildin soluklaşması, nefes darlığı, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve çabuk yorulmaktır. Toprak yeme isteği demir eksikliğinin önemli belirtilerinden biridir. Kanda hemoglobin, hematokrit, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve demir düzeylerinin ölçülmesi demir eksikliğine bağlı aneminin teşhisi için yapılan başlıca tetkiklerdir. Hastalığın tedavisinde, ağızdan alınan demir ilaçları kullanılır. Demir ilaçlarının tüm hamilelere verilmesi önerilmektedir. Süt ve anti-asit ilaçlar, demirin emilimini engellediği için bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. C vitamini hem demirin emilimini artırır hem de hemoglobin yapımını hızlandırır. Demir hapları bazı kişilerde mideyi hayli rahatsız eder. Ağızdan ilaç verilemeyen kişilere demir ya kas içine ya da doğrudan damar yoluyla vücuda verilir. Yumurta, balık, kırmızı et (özellikle karaciğer), bezelye, nohut, üzüm ve ekmek demir bakımından zengin gıdaların başında gelir.



Hemoglobin

Kırmızı kan hücrelerinin içinde yer alan hemoglobinin görevi hücrelere oksijen taşımaktır. Hemoglobin esas olarak iki proteinden oluşur: Alfa ve beta. Alfa ve beta proteinlerinin ayrıca iki alt birimi vardır. Toplam dört zincirden oluşan hemoglobinin (2 alfa ve 2 beta) her zincirinde bir demir atomu bulunur. Hemoglobin akciğerlere gittiğinde, demir atomları buradaki oksijeni bağlar. İnsan kromozomlarında, alfa proteinini kodlayan 4 gen, beta proteinini kodlayan 2 gen bulunur. Her iki protein de tam olarak eşit miktarda üretilir. Bu proteinlerden birinin diğerine göre daha az üretilmesi hastalığa yol açar. Örneğin beta proteini kodlayan genin çalışmasında sorun olursa, daha az beta zinciri üretilir. Bunun sonucunda beta ve alfa proteinleri arasında oluşan dengesizlik talasemi hastalığına yol açar. Talasemi, hemoglobin düzeyini düşürerek kansızlığa yol açan kalıtsal bir hastalıktır. Eritrositlerin içinde birleşen alfa ve beta proteinleri, eritrosit ölene kadar birbirinden ayrılmaz. Her insanda, hemoglobini kodlayan genler aynıdır. Bu nedenle, kan grubu ne olursa olsun, tüm insanların eritrositlerindeki hemoglobinler aynı yapıdır. Hemoglobin zincirini oluşturan amino asitlerden birinin bile değişmesi tüm protein yapısını bozarak hastalığa sebep olabilir. Bunun en çarpıcı örneği, gende oluşan değişikliğe bağlı olarak (mutasyon), hemoglobinin beta zincirinde 6. sırada yer alan glutamik asidin yerine valin gelmesidir. Yeni oluşan bu proteine hemoglobin S denir ve kişide orak hücreli anemiye yol açar. Hemoglobin yapısıyla ilgili bozuklukların erken yaşta teşhis edilmesi ve buna bağlı kansızlığın en kısa sürede tedavi edilmesi çocuğun sağlıklı gelişimi için son derece önemlidir.



Demirin kanda taşınması ve hücre içisine alınması

Kaynaklar

Kaplan J, Ward, D. M., De Domenico, L., "The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias", *International Journal of Hematology*. Cilt 93, Sayı 1, s. 14-20, 2011.
Bergamaschi, G., Villani, L., "Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism",

Haematologica, Cilt 94, Sayı 11, s. 1631-1633, 2009
Rees, D. C., Williams, T. N., Gladwin, M. T., "Sickle-cell disease" *Lancet*, Cilt, 376, Sayı, 9757, s. 2018-2031, 2010.
Beris, P., Tchou, I., "Our Current Knowledge of Iron Metabolism and Related Disorders", 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, s. 182-186, 7-10 Ekim 2009.