Atatürk Üniversitesi
Tıp Bülteni
25, (2) 247-255, 1993

DEMİR METABOLİZMASI, EMİLİMİ VE DEPOLANMASI

Dr. Handan ALP x
Dr. Sevin ALTINKAYNAK xx
Dr. Abdurrezak BASTEM xxx
Dr. Zerrin ORBAK xxxx
Dr. Mukadder SELİMOĞLU xxxxx

ÖZET :

Yetişkinde vücuttaki demir miktarı ortalama 5 gr, yenidoğanda 0.5 gr'dır. Demir kaybının biyokimyasal etkileri başlıca iskelet kası, kalp kası, beyin dokusu, gastrointestinal sistem, DNA sentezi ve immün sistem üzerinde saptanmıştır. Demirin emiliminin mide duedonum ve jejunumun üst kısmından olduğu ve iki aşamada gerçekleştiği düşünülmektedir. Demir mukoza hücre membranındaki yağ asitleri ile kompleks oluşturarak transferrin ile taşınır. Demirin transferrinden alınması özel reseptörler aracılığı ile olur. Transferrin tarafından taşınan demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depo edilir. Ferritin demir depolarının en iyi göstergesidir. Demir depolarının fazla olması iskemik kalp hastalıkları ve kanser için risk faktörü olabilmektedir.

GİRİŞ

Organizmada dokulara oksijen taşımak için mukoza hücrelerinde yer alan demir, insan sağlığı için büyük önem taşıyan bir besin ögesidir (1). Yaklaşık ikiyüz yıl öncesinde demirin organizmadaki önemi anlaşılmaya başlamış ve günümüze değin bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Demirin metabolizması ve emilimi ile ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Bu yazıda demir metabolizması, demir kaybının biokimyasal etkileri, emilimi, taşınması ve depolanması yeni görüşlerle geçirilmiştir.

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yrd. Doç. Dr.
xx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Doç. Dr.
xxx SSK Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Uz. Dr.
xxxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Araştırma Görevlisi
xxxxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Araştırma Görevlisi.

DEMİR METABOLİZMASI

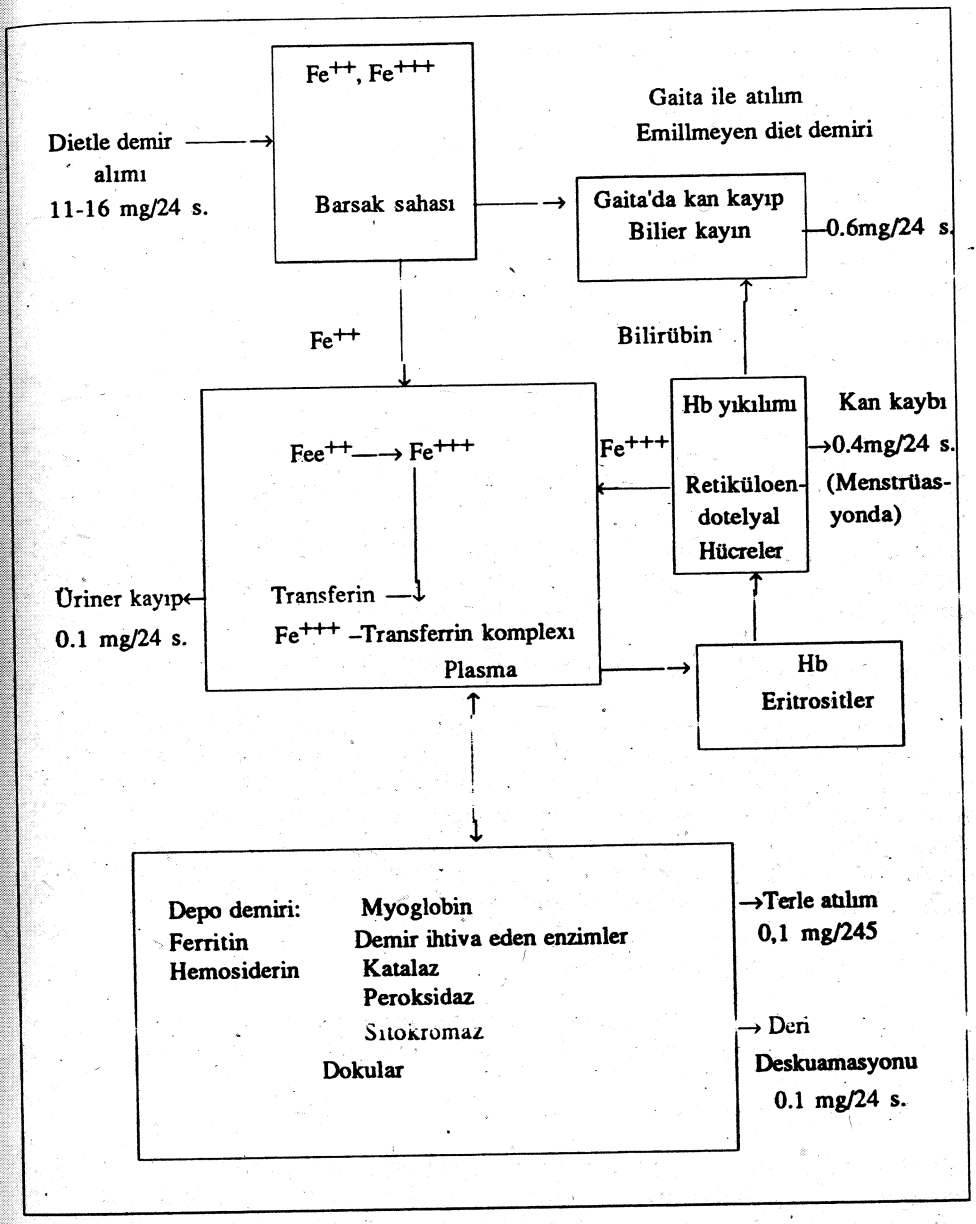
Yetişkinde vücut demir miktarı ortalama 5 gram iken, yenidoğanda yaklaşık 0.5 gram kadardır (2). Hergün erişkinlerde, eritrositlerin % 1'i parçalanır ve hemoglobinden açığa çıkan demirin yaklaşık 25 mg'ı itrah edilir. Sağlıklı yetişkin bir insan da demir dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (3).

Sağlam Yetişkin Bir İnsanda Demir Dağılımı

Bileşim	Demir (mg)	%
Hemoglobin	2800	68.3
Myoglobin	135	3.3
Ferritin	520	12.7
Hemosiderin	480	11.7
Transferrin	7	0.1
Enzim demiri	8	0.2
Organik Demir	150	

Miadında yenidoğanın vücut demirinin % 80'e yakını hemoğlobinde (1 gr hemoglobin için 3.4 mg demir gerekir), % 9'u dalak, % 14'ü retiküloendotelyal ve hepatik parankimal dokularda bulunur. Miadında yenidoğanın hayatın ilk bir kaç ayında major demir kaynağı hemoglobindir (4).

Demir metabolizması şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Demir metaboliması (3)

DEMİR KAYBININ BİOKİMYASAL ETKİLERİ:

1- İskelet Kasına Etkisi:

Demir eksikliğinde iskelet kasının enzimatik aktivitesinde bir çok değişiklik ve çalışma kapasitesinde de azalma olduğu gösterilmiştir. Yine iskelet kasının mitokondri içindeki alfa gliserofosfat oksidaz enzim aktivitesinin azalması glikolizi değişime uğratır, sonuçta aşırı laktat oluşur. Laktatın aşırı artışı ise fiziksel aktiviteyi azaltabilir (5).

2- Kalp Kasına Etkisi:

Demir eksikliği myokardın metabolik fonksiyonlarında değişikliğe yol açabilir. Özellikle şiddetli anemilerde myokard hiypertrofisi gelişir. Yapılan çalışmalarda kardiak sitokrom C oksidaz enzim aktivitesinde azalma olduğu tesbit edilmiştir (5).

3- Beyin Dokusuna Etkisi:

Demir eksikliği olan sıçanların beyin hücrelerinde aldehid oksidaz aktivitesinin azaldığı, bir dizi enzimatik olaylardan sonra seratonin ve 5-hidroksindol bileşimlerinin arttığı, bunun sonucunda mentalitenin ve dikkatin azaldığı gösterilmiştir. Monoamino oksidaz (MAO) katekolaminlerin katabolizmasında önemli bir enzim olup demir eksikliği anemisinde, bu enzimin azalan aktivitesi mental fonksiyonların bozukluğuna yol açmaktadır (2,5,6).

4- Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi:

Demir eksikliğinde asit sekresyonu ve barsak hücrelerinde sitokrom oksidaz enzim aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (5,7). Demir yetmezliğinde barsaktaki mukoza hücrelerinden demir emilimi artmakta, yetersizlik tedavi edildiğinde emilim normal düzeye inmektedir. Cox ve arkadaşlarına göre demir yetersizliği durumunda fırça kenarlı membranda bulunan demir bağlayıcı ve taşıyıcıların miktarı artmaktadır. Bu esnada mikrovillus membranlarında bulunan bir proteinin, emilimi regüle ettiği sanılmaktadır (8,9).

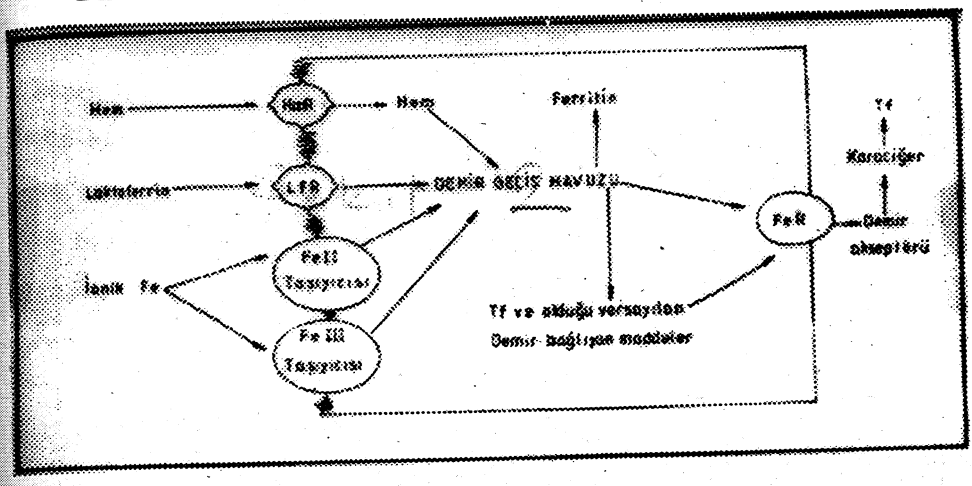
5- DNA Sentezine Etkisi:

Demir eksikliği DNA sentezi üzerine inhibitör etki yapar ve bu etki DNA sentezinde ribonükleotit redüktaz enziminin inhibisyonu ile açıklanır (5).

6- Diğer Sistemlere Etkisi:

Demir eksikliğinde kollojen sentezi bozulur. İmmün fonksiyon bozukluğu nedeniyle enfeksiyonlara direnç azalır. Hücresel immünite ve nötrofil fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Lökositlerin sitoplazmik enzimi olan myeloperoksidazın aktivitesinin azaldığı, bununda bakteriyi öldürme fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (2,5),

DEMİR EMİLİMİ



Şekil-2: Demir emiliminin mekanizmaları (10).

Demir, mide, duedonum, jejenum ve kolondan emilebilir. Ancak en aksif emildiği bölge duedonum ve jejenumun üst kısmıdır. Demirin emilim mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Mukoza hücrelerinden emilimin iki aşamada olduğu düşünülmektedir (10,11).

1- İntestinal lümenden demir emilimi
2- Mukozal hücrelerden dolaşıma demirin transferi

Besinlerde hem kompleksi içinde bulunan demirin emilimi ilk aşamada hem olmayan demirden farklıdır. Hem olmayan demirin mukoza hücresine girmesi için fırça kenarlı membranda bulunan özgün reseptörlere bağlanması gereklidir. Daha sonra demir hücre içine ulaştırılır. Taşınma metabolik enerjiyi gerektirir (10,12). Demirin mukoza hücresine taşınması ile ilgili son bulgular demir bağlayıcı ve taşıyıcı ögelerin lipid yapısında olduğunu göstermektedir. Yağ asitleri arasında linoleik asit ve oleik asitin en etkin demir taşıyıcısı oldukları saptanmıştır (7,13). O halde demir membrandaki yağ asitleri ile kompleks oluşturarak taşınır ve hem Fe^{+2} hemde Fe^{+3} formu bu yolla transfer edilir (14). Hem demirinin emilimi için porfin Fe^{+2} kompleksi barsak lümeni, içinde globinden ayrılır ve kompleks bütün halde hücre içine girer (15,16).

Hem oksijenaz enzimi tarafından parçalanır ve hücre içi proteine bağlanarak eriyebilir hale dönüşür. Ya taşıyıcı protein transferrine ya da depolayıcı protein olan ferritine bağlanır. Ferritin yapısındaki demir gaita içerisinde dışarı atılır (1,10,15).

Mukoza hücresine giren hem olmayan demirde hücre içinde transferrine benzeyen bir proteine bağlanarak taşınmaktadır (17).

Demir emilimi mukozal reseptör ile yönetilmektedir. Buradaki hücreler demire doyunca emilim durur. Demirin dolaşıma transferi vücudun demir deposuna ve verilen demir miktarına bağlıdır. Mukozal geçiş aktif, serozal geçiş ise pasiftir. Hem demiri bir apoferritin molekülünün iç poru ile mukoza hücresine girer, oksitlenir ve kapiller kenara diffüze olarak indirgenir. Plazmada transferrine bağlanır, Mukozal hücreye fazla demir girince bir kısmı apoferritine bağlanarak ferritin yapısında tutulur, apoferritin porları dolar ve sonuçta emilim durur (1). Son çalışmalarda barsak mukozasındaki ferritin miktarı ile demir emilimi arasıdaki ilişkinin pasif bir ilişki olduğu, ferritin emilimi aktif olarak regüle etmediği düşünülmektedir (18).

DEMİRİN TAŞINMASI VE DEPOLANMASI

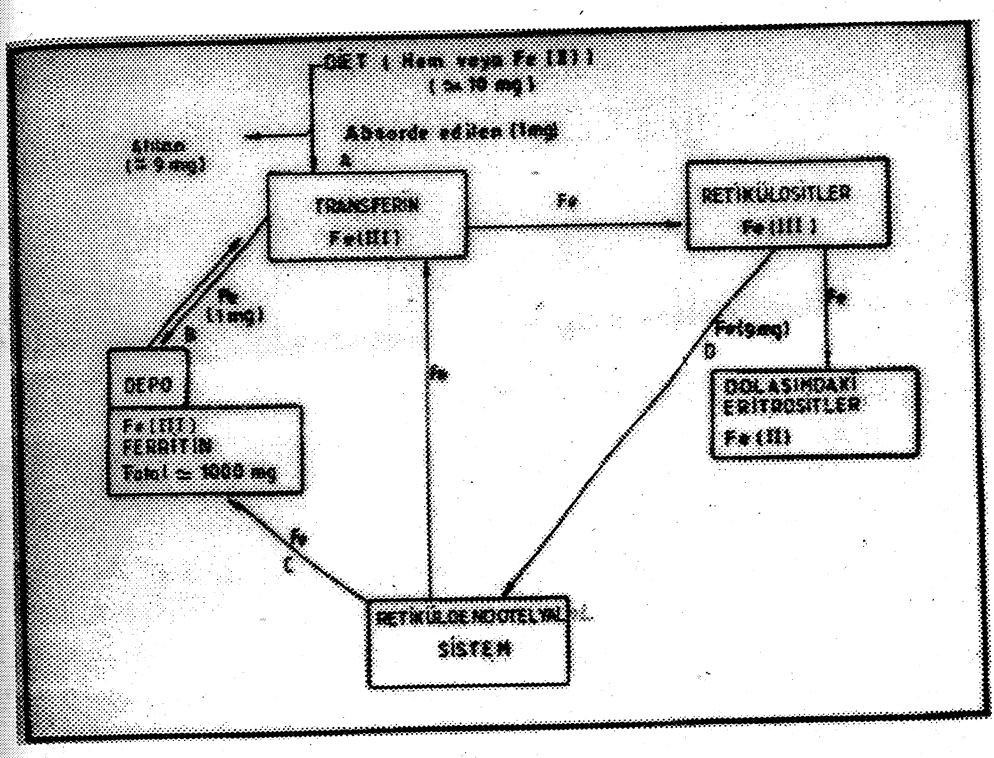
Mukoza hücrelerinden dolaşıma geçen demir plazmada transferrin glikoproteini üzerinde taşınmaktadır. Plazma elektroforezinde bu protein betaglobulin fraksiyonu ile göç eder ve molekül ağırlığı 79570 olan tek bir peptit zincirinden meydana gelmiştir. Demirin transferrinden alınması özel reseptörler aracılığı ile olur. pH'nın düşmesi ile transferrinden demir açığa çıkar (6,19). Demir ferrik (Fe+3) şeklinde nakledilir. Ferroz (F+2) demir hızla ferrik şekle okside olur. Normal yetişkinde demir bağlama bölgesinin 1/3'ü doludur. Demir eksikliği anemisi veya hemokromatozisde bu durum değişebilir (1).

Demir plazmaya sadece barsaklardan değil retiküloendotelyal sistemden, dokulardan ve enzimlerden de sağlanır. Plazmaya giren demirin büyük kısmı eritrosit katabolizmasından, bir kısmı primer olarak demir depolarından daha az kısmı ise absorbe edilmiş demirden oluşur (1,20). Eritrositler retiküloendoteliyal sistem içerisinde devamlı katabolize olur ve günde 20-25 mg demir açığa çıkar. Transferrin tarafından taşınır, ancak eritrosit katabolizması aşırı olunca bir kısmı ferritin olarak depo edilir. Dietle alınan demir günlük 10 mgr olup bunun % 10'u emilir. Eritropoezis esnasında günde yaklaşık 9 mgr demir açığa çıkar ve plazmaya geri döner. Transferrin ile ferritin arasındaki demir değişim oranı ferritinin bağladığı demire bağlıdır (1).

Demirin esas depoları karaciğer ve dalaktır. Demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depo edilir. Ferritin esas olarak bir hücre içi proteindir ve apoferritinin protein bileşimi olup suda erir. Demiri bağlama kapasitesi çok yüksektir. Sağlıklı yetişkin bireylerde ferritinin serumdaki düzeyi 15-200 µg/L dir. Bu düzey vücuttaki demir depolarının göstergesidir. Serum ferritin düzeyi 20-150 µg/L serum ferritini 8-10 mg demir deposunu yansıtır (1,19,21).

Çocuklarda serum ferritini 10 ng/ml, adultlarda 12 ng/ml'nin altında ise demir depolarının tükendiğini gösterir (6,22).

Hemosiderin ise depo demirinin genellikle dönüşümsüz bir formu olarak düşünülür. Hemosiderinin yapısı ferritinden çok az bilinmektedir. Ferritine bağlanan depolanmış demir, kapasiteyi aşınca hemosiderin halinde depolanır. Ferritine nazaran hemosiderinden çok az demir mobilize olur ve demir muhtevası



Şekil-3: Demirin kinetiği

% 30-37'dir (19).

Vücudun demir depoları beslenme, ile yakınen ilişkilidir. Örneğin, fazla et tüketiminin demir gereksinmesi az olanlarda (erkekler ve menepoz sonrası kadınlar) demir depolarında istenmeyen bir artışa neden olabileceği bildirilmektedir. Bunda ette bulunan "hem demirinin emilim oranının yüksek olması serumlu tutulmaktadır (18).

Yapılan çalışmalarda demir depolarının fazla olmasının kalp hastalıkları yanında kanser için de risk faktörü olduğu vurgulanmakta ve ferritine bağlı demirin serbestleştiğinde dokuların antioksidan gereksinmesini artırdığı vurgulanmaktadır (23,24).

SUMMARY

IRON METABOLİSM, ABSORPTION AND STORAGE

Total body iron content is aproximately 5 gr in adults and 0,5 gr in newborns. Biochemical effects of iron loss have been detected on skeletal muscles, heart muscle, cerebral tissue, gastrointestinal system, syntesis of DNA and immun system. It is thought that absorption of iron occurs through stomach, duodenum and upper part of jejenum, and by two steps. Iron makes complexes with fatty acids of mucousal cell membrane and it is transported by transferrin. Uptake of iron from transferrin occurs, by means of special.

Receptors iron that is transported by transferrin is stored as ferritin and hemosiderin. Ferritin is the most valuable indicator of iron stores.

Excessive body iron may be a risk factor ischemic heart diseases and cancer.

KAYNAKLAR

1- Thomas JH, Gillham B: Blood iron and iron metabolisim. In: Wills' Biochemical Basis of Medicine, 2nd ed, edited by Thomas JH, Gillham B. London. 1989, p: 331-43.

2- Pearson HA: Diseases of blood: Development of hematopoietic system the anemias. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 13 th ed, edited by Behrman RE, Vaughan VC. Philadephia, WB Sounders Company, 1987, p: 1033-44.

3- Woo J, Cannon DC: Metabolic inter mediates and inorganic ions. In: Clinical Diagnosis and Management, 7 th ed, edited by Henry JB, Philadelphia, WB Saunders Company, 1984, p: 133-65.

4- Agget PJ, Barclay S, Whitley JE: Iron for the suckling. Acta Pediatr Scand Suppl, 361: 96-102, 1989.

5- Hercberg S, Galan P: Biochemical effects of iron deprivation. Acta Pediatr Scand Suppl, 361: 63-70, 1989.

6- Dallman PR: Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Hematology of infancy and childhood, 3 the ed, edited by Nathan DG, OskiFA. Philadelphia, WB Sounders Company, 1987. p. 274-293.

7- Peters TJ, Raja KB, Simpson RJ et al: Mechanisms and regulation of intestinal iron absorbsion, Ann. N.Y. Aca d. Sci. 526: 141-7, 1988.

8- Charlton RW, Bothwell TE: Iron absorbtion. Ann Rev Med, 34: 55-68, 1983.

9- Cox TM, Peters TJ: Cellular mechanisms in the regulation of iron absorbtion

by the human intestine: Studies in patients with iron deficiency before and after treatment. Br J Haematol, 44: 75-86, 1980.

10- Flanagen PR: Mechanism and regulation of intestinal up take and transfer of iron. Acta Pediatr Scand Suppl, 361: 21-30, 1989.

11- Wheby MS: Site of iron absorbtion in man. Scand J Hematoll, 7: 56-62, 1970.

12- Heubersl HA, Heubers E, Forth W, et al: Binding of iron to a non-ferritin in the mucosal cells of normal and iron deficient rats during absorbtion. Life Sci, 10:1141-45, 1971.

13- Simpson, RJ, Peters TJ: Cholate soluble and insoluble iron binding components of rabbit duedonal brush-border membrane vesicles, Biochim Biophys. Acta 859: 227-236, 1986.

14- Hauser H, Howell K, Dawson RM, et al: Rabbit small intestinal brush-border membran preperation and lipid compation. Biochim. Biophys Acta, 602: 567-77, 1980.

15- Martin DW, Mayers PA, Radwell VW: Harper's review of biochemistry, Lange Medical publications; Los Altos, California,l 1983.

16- Hallberg L, Sölwell L: Absorbtion of hemoglobin iron in man, Acta. Med Scand. 181: 354-55, 1967.

17- Pollack S, Lasky FD: A new iron binding protein isolated from intestinal mucosa. J. Lab Clin Med, 55: 216-220, 1976.

18- Cook JD: Adaptation in iron metabolism. Am J Clin Nutr, 51: 301-8, 1990.

19- Brock JH: Iron-binding proteins. Acta Pediatr Scand Suppl, 361: 31-43, 1989.

20- Woods S, De Marco T, Friedland M: Iron metabolism. Am J Gastroenterol. 85: 1-8, 1990.

21- Cook JD, Skikne BS: Serum ferritin, a possible model for the assesment of nutrient stores. am J Clin Nutr. 350 1180-85, 1982.

22- Franco RS: Ferritin. In: Methods in clinical chemistry, edited by pesce AJ, Kaplan LA, St. Louis, The CV Mosby Company, 1987, p. 1240-42.

23- McCord JM: Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart diseeas ? Circulation, 83: 1112-14, 1991.

24- Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, et al: Body iron stores and the risk of cancer. N Eng J Med. 319: 147-152, 1988.