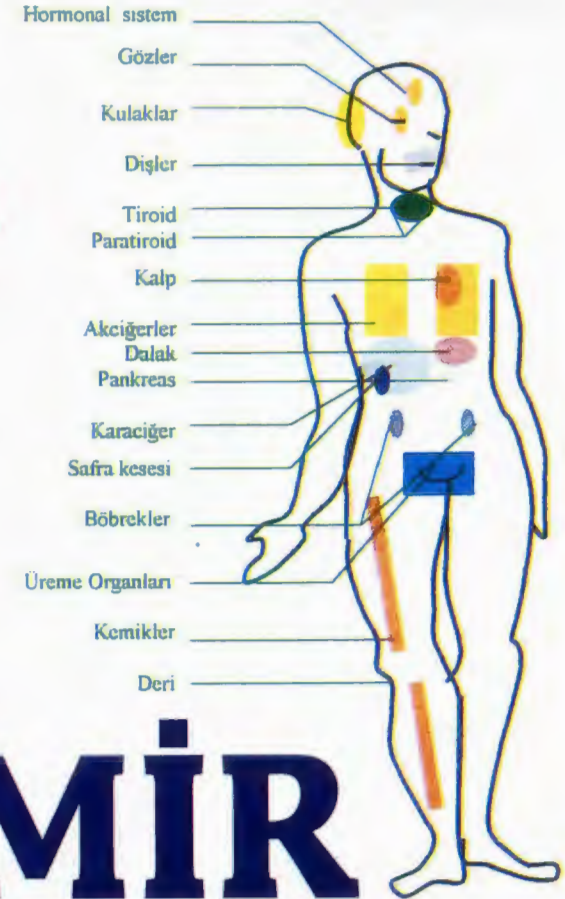


İnsan Yaşamına Önemli Bir Element:

DEMİR



Demir fazlalığı vücudun hemen her organını olumsuz yönde etkilemektedir.

Doç. Dr. Adil Denizli
Handan Yavuz
Hacettepe Üni. Kimya Böl. Biyokimya ABD.

Tüm canlılarda izole ya da grup halinde bulunan metal iyonları, canlıların gelişmesinde ve metabolizma faaliyetlerinde önemli rol oynarlar. Organizmaların metal iyonlarına olan ihtiyacı 18. yüzyıldan bu yana bilinmekle beraber kobalt, bakır, mangan ve çinko gibi elementlerin işlevleri ancak 20. yüzyılın başından itibaren tanımlanmaya başlanmıştır.

Bu elementlerin fazlasının ne

kadar tehlikeli olduğu da yararları kadar bilinmektedir. Bu sebepten organizmalarda dar bir derişim aralığında bulunan birçok elementin gerekliliğinin ve yararının anlaşılmasından sonra moleküler düzeydeki rollerinin de tanımlanmasına başlanmıştır. Modern biyoinorganik kimya elde ettiği bu bilgileri biyoloji, çevre, ilaç, polimer teknolojisi, katalizleme ve teknolojiye uygulamak için çalış-

maktadır. Sözü edilen metallerin doğal ortamlarda proteinlere ve nükleik asitlere bağlanması ve diğer metal bileşiklerinin sisteme olan etkileri üzerindeki koordinasyon özellikleri tartışılacak olan konulardır. Tablo 1'de konuya giriş olması amacı ile önemli elementler ve biyolojik rolleri verilmiştir.

Biyoinorganik kimya kısa bir süre içerisinde çeşitli dallardan bi-

Tablo 1. Biyolojide önemli elementler, miktarları ve rolleri

ELEMENT	İNSANLARDA BULUNDUĞU DERİŞİM (mg)	GÜNLÜK DOZU (mg)	BİYOLOJİK ROLLERİ
Demir	4500	10	Birçok enzim ve solunum proteininde Hidrolitik enzimler, nükleik asit sentezi
Çinko	2000	12	Enzimler ve oksijen taşıyıcı Fotosentez, enzim aktifleme Redox enzimleri, nitrojenaz
Bakır	100	2	Vitamin B-12
Mangan	20	3	Bromperoksidaz
Molibden	5	0.2	Dehidrojenaz
Kobalt	1	0.3	Hidrojenaz
Vanadyum	<0.1	<0.1	Kemik, diş, kas aktivasyonu
Tungsten	<0.1	<0.1	Fotosentez, nükleik asit prosesleri
Nikel	<0.1	<0.1	
Kalsiyum	10 ⁶	800	
Magnezyum	4.10 ⁴	350	

limadamlarının katkısı ile büyük bir disiplinler arası bilim dalı haline gelmiştir. Metallerin, metal iyonlarının ve bileşiklerinin canlı sistemlerdeki rolleri, üzerinde çalışılan ortak konulardır. Alt başlıklar ise:

1. Metalloproteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve membranlardaki metal koordinasyon ortamının ayrıntıları,

2. Biyomineralleşme prosesi katkılarının içinde metal iyonları yerleştirme,

3. Enzimlerin metal merkezlerinde gerçekleşen tepkimelerin mekanizmaları,

4. Metalloproteinlerdeki genetik olarak geliştirilmiş aktif merkez yapıları,

5. Metalloproteinlerdeki aktif merkezlerin yapay benzerlerinin tasarımı, sentezi, yapı ve spektroskopik çalışmaları,

6. Katalitik tepkimelerin metalloproteinlerdeki aktif merkezlerin yapay benzerleri ile gerçekleştirilmesi,

7. Metal içeren ilaçlar ile hastalıkların önlenmesi ya da tedavisi; yeni bileşiklerin sentezi ve etkinlik mekanizması,

8. Metal iyonlarının ve bileşiklerinin canlılardan uzaklaştırılması

(zehirlenme durumunda); canlılara metal iyonlarının ve bileşiklerinin verilmesi,

Demirin Biyolojik Önemi

Demir, elektron transferi, oksijen taşınması ve aktivasyonu, azot sabitleştirilmesi ve DNA sentezi gibi birçok önemli biyolojik işlem için gereklidir. Demirden yoksun bir diyetin demire bağlı birçok enzimatik işlemin inhibisyonuna yol açacağı açıktır. Öte yandan demirle yüklü bir vücut da demir gibi bir vücut anlamına gelmemektedir. Fazla miktardaki kompleksleşmemiş demir fizyolojik pH'da çözünmeyen hidroksitlerini ve oksijenle tepkimeye girerek oldukça zararlı olduğu bilinen serbest radikalleri meydana getirir.

Yetişkin bir insandaki toplam demir eksikliği hem de demir fazlalığı kolaylıkla oluşabilir. Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 30'unun anemi olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği anemisi diyetle alınan demirin yetersiz olması durumunda ya da kronik bir hastalık sonucu ortaya çıkabilir. Tedavisi için demirce zengin bir diyet ya da daha ileri durumlarda kan nakilleri önerilebilir. Sistemik otoimmün hastalıklar sonucu olu-

şan anemilerde de immün sistemi baskılayıcı ilaçlar semptomların giderilmesinde faydalı olabilir.

Öte yandan, fazla demir istilacı mikrobiyal ya da neoplastik hücreler için besin teşkil ettiğinden, enfeksiyon ya da neoplasia ya yol açması yanında, savunma sistemini zayıflatması sonucu başka etkiler de yaratabilir. Örneğin, in vitro çalışmalarda 125 uM'dan fazla demirin monositlerin fagositik kapasitesini ve makrofajların antitümör etkisini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu kadar büyük miktarlarda demir, eritrosit, hemoglobini ya da hemoglobin yıkım ürünlerini içeren patolojik lezyonlarla oluşabilir. Hemokromatik hasta monositlerinin fagoisitlik kabiliyeti kontrol grubundan yüzde 50 daha az etkilidir: flebotomi ile 3.5 g demir uzaklaştırıldığında normal fonksiyonunu yeniden kazanır. Ayrıca, yüzde 70'in üzerinde doygunluğa sahip transferin, daha düşük doygunluğa sahip olana göre DNA sentezinin başlatılması için lenfositlere metal sağlamada daha az etkilidir. 10-100 uM arasında demir konsantrasyonu B ve T lenfositlerin kandan lenf düğümüne ve dalağa normal göçünü baskılayabilir. Demir faz-

lalığı; kemik iliği hücre farklılaşması ve immünolojik yeteneği düzenleyen demir bağlayıcı proteinler laktoferrin ve ferritin bu yaşamsal fonksiyonları üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir.

Hücre içi fazla demirin, metal ligandları için kodlama yapan genlerin sürekli baskılanması ya da repressor ve polimerazların bağlanmalarını modifiye etmek üzere yinelenen DNA zincirlerinde konformasyonel değişimine yol açarak neoplazi'ye yol açtığı belirlenmiştir. Fizyolojik demir seviyeleri karsinojenik ya da mutajenik olmasa da 100 uM demirin, chinese hamster yumurtalık hücrelerinde 4.000 uM sodyum askorbat ile bileştiğinde büyük bir kromozom hasarına yol açtığı gözlenmiştir.

Demir fazlalığı neden oluşur?

Vücutta demir fazlalığı farklı nedenlerle oluşabilir. İdiopatik Hemokromatozis'de olduğu gibi anormal demir metabolizması durumunda, besinlerden demir ab sorpsiyonu normal değerlerin birkaç misli üzerine çıkar. Bunun sonucu olarak transferrin yüzde 80-100 doygunluğa ulaşır; demir karaciğer, dalak gibi organlarda birikmeye başlar ve zamanla organ fonksiyonlarında bozukluğa yol açar. Demir fazla-

lığı sürekli kan transfüzyonları sonucu da oluşabilir. Örneğin, Akdeniz Anemisi olarak da bilinen B-talasemi, mikrositik anemiyle sonuçlanan, normal hemoglobin yapımında yetersizlik ya da bozuklukla karakterize edilen genetik bir kan hastalığıdır. Kanda oksijenin taşınmasından sorumlu olan hemoglobini oluşturan globinin B zincirlerinin yapımındaki bir bozukluk sonucu a-globin zincirleri çoğalarak eritroblastlarda a-globin tetramerlerinin oluşarak birikmesine neden olur. Bu agregatların çözünürlüğü oldukça azdır ve çökeltme eritropoeze, hücre olgunlaşmasına ve hücre membran fonksiyonlarında girişimde bulunarak etkin olmayan eritropoeze ve anemiye neden olur. Bu durumda vücutun eritrosit ihtiyacı sürekli kan nakilleri ile sağlanır. Bunun sonucu besinlerden alınan demire ek olarak nakledilen kandan da vücutta demir alınmış olur. Daha çok eritrosit yapmak üzere demir emiliminde oluşacak mutlak artış

ve transfüzyonlarla oluşturulan demir fazlalığı, demir depolanması sonucu oluşan doku fibrozu nedeniyle diabetes-mellitus, tiroid ve paratiroid bezlerinde işlev bozukluğu gibi değişik komplikasyonlara neden olur. Aşırı miktarlarda demir alınması da akut demir zehirlenmelerine yol açar. Özellikle çocuklar, demir tabletleri ile bazı şekerlerin benzerliği nedeniyle bu tür zehirlenmeler için risk grubundadırlar.

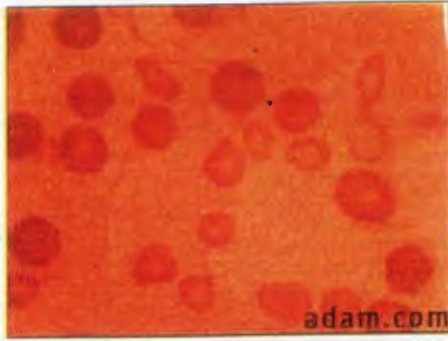
Tedavi

Transfüzyon sonucu oluşan demir fazlalığı ve akut demir zehirlenmelerinin tedavisi için şu an uygulanan tek yöntem şelasyon terapisi ve bu amaçla kullanılan tek ilaç da doğal bir siderofor olan desferrioxamine B (DFO)'dir. DFO'nun kullanılması karaciğer demirini azaltmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır (tedavi olmaksızın hasta genellikle 20 yıldan fazla yaşamaz). Ancak, oral olarak DFO alındığında etkinliğinin düşük olması, plazma yarı



Demir fazlalığı olan hastada karaciğerin genel görünümü.

Talasemi majör, kırmızı kan hücrelerinin üretilimindeki bozuklukla karakterize edilen kalıtsal bir nörolitik anemi türüdür. Aneminin en şiddetli türüdür ve hayatın ilk 6 ayında vücutta oksijen azalması gözlenir. Tedavi edilmezse genellikle birkaç yıl içinde ölüme sonuculanır. Şekil talasemi majörde görülen, küçük, solgun ve anormal şekilli kırmızı kan hücrelerini göstermektedir.



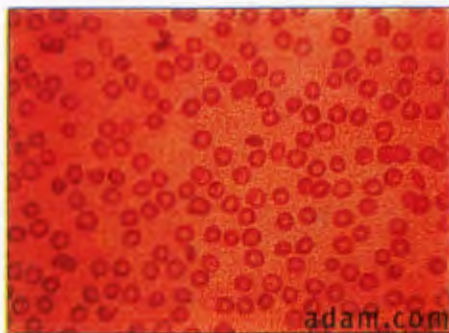
ömrünün kısa olması ve yüksek derişimlerde toksik etki göstermesi gibi önemli kısıtlamalar söz konusudur. Bu sebeple daha etkin demir şelatörlerin geliştirilmesi son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan konulardan biri haline gelmiştir.

Talasemi

Bu olağan dışı hastalığın iki çeşidi vardır. Her ikisi de kalıtsal olarak geçen hemoglobin kusurlarına dayalıdır. Alfa talasemide hemoglobinin alfa-global deneni kısmı yeterli miktarda yapılmaz. Beta talasemide beta-globin eksiktir.

Alfa talasemi en büyük sıklıkla Güneydoğu Asya kökenli kişilerde görülür. Beta talasemi bu hastalığı tanımlayan Amerikan doktorun adına dayanarak Cooley Anemisi

Talasemi minör, talasemi majörden daha az şiddetli bir kalıtsal nörolitik anemi türüdür. Burada da kan hücreleri küçük, solgun ve değişik şekillerdedir. Bu küçük kırmızı kan hücreleri (RBC) normal kan hücrelerinden daha az oksijen taşıyabilirler.



olarak bilindiği gibi, Akdeniz yöresinde yaygın olduğu için Akdeniz anemisi olarak da bilinir, Talasemi adı yunanca deniz ve kan kelimelerinden gelmektedir.

Her iki talaseminin de genleri çekiniktir. dolayısıyla, hasta olmak için bunları hem annenizden hem babanızdan kalıtım yoluyla almış olmanız gereklidir. Eğer sizde sadece bir gen varsa siz hastalığın portörü (taşıyıcısı) olursunuz, fakat belirtiler sizde görülmeyecektir. Her iki ebeveyninden kalıtım yoluyla geçtiği zaman talasemi sıklıkla bütüne yetersizliği, büyük

kalak ve bazen kalp yetersizliğine yol açan şiddetli kronik kansızlık doğurur.

Tedavi edilmezse çocukluğun ilk yıllarında ölüm meydana gelir. İyileşme yoktur, fakat tedavi hastanın ömrünü 20'li ya da 30'lu yaşlara kadar uzatabilir. Tedavi tekrar tekrar eritrosit süspansiyonu vermektedir. Bu hücreler vücudun hayati organlarına asırı yüklemeye yapabilecek olan, büyük miktarda demir taşır. Bu etkiyi hafifletmek için demirin idrarla atılmasını sağlayacak bir ilaç verilebilir.

Diğer bir tedavi ise ilik naklidir.

Talaseminin daha hafif bir şekli olan talasemi minör (diğer adıyla talasemi özelliği) oldukça yaygındır. Bu hastalık demir eksikliği anemisine benzeyen kan hücrelerini meydana getirir, fakat hiçbir belirti yoktur. Demir tedavisi zararlı olabilir, çünkü asırı demir yüklenmesine yol açar. Bu rahatsızlık kendi başına hiçbir problem yaratmaz. ●