***MİNERALLER***

***D. Demir (Fe)***

Esansiyel iz elementlerin en önemlisi olan ve eritrositler ile diğer hücrelerde bol miktarda bulunan demir, plazmada ve hücre dışı sıvılarında çok düşük düzeyde bulunmaktadır. Vücutta demir iyi korunduğu için günlük kayıp, vücut demir içeriğinin binde birinden daha azdır.

Birçok organizma için esansiyel olan demir, hücresel oksidatif mekanizmalar ve dokulara oksijen taşınması gibi yaşamsal önemi olan birçok olayda yer almaktadır. Miyoglobin ve hemoglobin gibi oksijen taşıyan kromoproteinlerin, sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidaz ve katalaz gibi çeşitli enzimlerin yapısında demir bulunmaktadır. NADH dehidrogenaz ve süksinat dehidrogenaz gibi flavoproteinlerde bulunan demir, demir-kükürt proteinleri, ferritin ve transferrin yapısının önemli bileşenidir.

Eritrositin ağırlığının % 0.34 kadarını oluşturan demir, vücudda hemoglobin, miyoglobin, doku demiri ve değişken demir birikintisi gibi birkaç farklı bölükte yer almaktadır. Normalde hemoglobinin demirinin tümü eritrositler veya kemik iliğindeki öncül moleküllerde bulunmaktadır.

Birçok enzim ve koenzim molekülünde demir, integral bir bileşen veya bir kofaktör olarak görev yapmaktadır. Peroksidazlar ve sitokromlar, hemoglobin gibi hem proteinleridir. Sitrat döngüsündeki enzimlerin yaklaşık yarısı için demir gereklidir. Dokularda yaklaşık 8 mg gibi düşük bir miktarda bulunmasına rağmen demirin metabolik önemi bulunmaktadır.

Demir eksikliğinde ilk önce doku demiri azalmaktadır. Radyoaktif işaretli demir ile yapılan kinetik çalışmalar sonucu değişebilen demir birikintisinde yaklaşık 80 mg demir bulunduğu belirlenmiştir. Lenfatik dolaşımdaki demir veya birçok hücrede bulunan ve hızla demir alıp salıveren ferritinden başka bir sitoplazmikdemir depo bileşiği bu demir birikintisini meydana getirmektedir.

Erişkin erkekde dengeli bir diyetle günlük önerilen miktarda demir kolayca alınabilmekte ancak kadınlar için günlük önerilen miktarda alınım ancak demirden zengin besinlerle veya demir preparatları ile sağlanmaktadır.

Etteki hemoproteinler başta olmak üzere diyet günlük ortalama 10-15 mg kadar demir sağlamaktadır. Diyetin en zengin demir kaynakları karaciğer, böbrek, kalp ve dalak gibi organlardır. Ayrıca yumurta sarısı, balık, istiridye ve kuru bakliyat iyi demir kaynakları arasında bulunmaktadır. Normal koşullarda plazmada 2.5 mg demir vardır.

Plazma demir transport proteini olan apotransferrinin iki bölgesi demir bağlamaktadır. Bu bölgelerden her birinin bir Fe\*3 iyonu ile bir HCO3' iyonunu bağlama kapasitesi bulunmaktadır.

Birçok hücrenin sitozolünde bulunan ve hücre içi demir transport proteini olarak fonksiyon yapan apotransferrin-Fe3 kompleksine transferrin adı verilmektedir. Demiri depo bölgelerine ve kemik iliğine taşıyan transferrin, hedef dokularda demiri bıraktıktan sonra yeniden serbest demir bağlamak üzere plazmaya geri dönmektedir. Normoblast membranına çok kısa bir süre için bağlanan transferrin, hem yapısına katılacak demiri doğrudan doğruya gelişimini sürdüren eritrosite vermektedir. RES hücreleri tarafından hemoglobinden ayrılan ve plazmaya geri dönen demir, yeniden transferrine bağlanmaktadır. Açığa çıkan demirin bir kısmı plazmaya ferritin şeklinde girebilmektedir.

 Vücutta çok az miktarda bulunan serbest demir, oldukça toksik etkilidir.

Demir depo proteini ferritindir. 24 alt birimden oluşan apoferritin, bir kılıf ve iç kısımda ferrik oksihidroksid (FeOOH)x kristal çekirdek içeren küresel bir moleküldür. Fe+2, askorbik asit ve flavin mononükleotidlerin içeriye giriş ve çıkışına dış kılıfta bulunan 0.7-1.0 nm çapındaki altı gözenek izin vermektedir. Üç kısımları demir için enzimatik bağlanma bölgeleri taşıyan gözeneklerden içeri giren Fe\*2 iyonlarının oksidlenmesi ile oluşan FeOOH, çekirdekteki kristal yapıya eklenmektedir. Çok sayıda demir atomu (>4 000) bağlayabilen bu kristal yapıda 2 000 veya daha az demir atomu yer almaktadır. Enzimatik olmayan bir yolla indirgenmiş flavin mononükleotidler veya diğer indirgen substratların etkisi ile ferritinden demir salınmaktadır.

Kristal yapıdan ayrılan Fe+2, ferritin kılıfının gözeneklerinden dışarıya doğru diffüze olmakta ve hızla yükseltgenmektedir. Çok etkili bir iyon tuzağı olan ferritin, metabolik gereksinimler için hızla demir sağlayan bir kaynaktır. Karaciğer hasarında plazmaya bol miktarda ferritin salınmaktadır.

Diğer bir demir depo proteini ise hemosiderindir. Ferritinin kısmen deprotenize olmuş agregatı olan ve ferritin gibi başlıca karaciğer, dalak ile kemik iliğinin retiküloendoteliyal sistem (RES) hücrelerinde bulunan hemosiderinden demir oldukça yavaş salınmaktadır. Apoferritinin demir bağlamada yetersiz kalması halinde demir, dokularda hemosiderin olarak bilinen küçük demir oksid granülleri şeklinde depolanmaktadır. Vücudda demirin yaklaşık olarak %25 kadan ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunmaktadır.

Normal koşullarda oldukça iyi korunduğu için vücut demir dengesinin sürdürülmesinde diyetlealınan miktarın sadece %6-12 kadarının emilimi yeterli olmaktadır. Bununla beraber normalde günde yaklaşık 1 mg olan demir emilimi, demir eksikliklerinde, büyüme döneminde ve hamilelikte yaklaşık dört katına çıkabilmektedir.

Midede çok az emilime uğrayan demir, başlıca duodenum ve jejunumdan emilmektedir. Ince bağırsak epitel hücreleri tarafından emilimi düzenlenen demir, sadece Fe+2 iyonu şeklinde emilebilmektedir. Önerilen mukozal kontrol mekanizmasına göre çözünen demir iyonu ince bağırsak lümenindeki mukozal hücrelerin fırçamsı kenarlarındaki spesifik reseptörlerine bağlanmaktadır. Enerjiye bağımlı şekilde mukoza hücresine alınan demirin serozal yüzeye transport mekanizması hakkında hala çelişkiler bulunmaktadır.

Ince bağırsak mukozasında bulunan ferritin ve transferrinin demir emilimini birlikte düzenlediklerine inanılmaktadır. Vücut demir depoları doyduğunda mukoza epitelinin ferritin düzeyi artmakta, transferrin düzeyi ise azalmaktadır. Mukoza hücrelerine giren demir ferritinin yapısında tutulmakta ve daha sonra bağırsak lümenine verilmektedir. Bu mekanizmaya göre vücut demir depolarının artması, emilimin azalmasına yol açmaktadır. Demir eksikliğinde ise mukoza hücresinde apoferritin azalmakta, transferrin (ve apotransferrin) artmakta ve emilim hızlanmaktadır.

Kapalı bir döngü olan demir metabolizmasında demir plazma transferrininden kemik iliğindeki eritrosit öncüllerine geçmekte ve hemoglobinin yapısına katılmaktadır. Dolaşıma olgun eritrosit olarak geçen bu hücreler, yaklaşık 4 ay dolaşımda kalmaktadır. Fagositozla alınan bu hücrelerden salıverilen demir tekrar plazma transferrinine bağlanmakta ve döngü tamamlanmaktadır.

Her gün vücuddan kaybedilen yaklaşık 1-2 mg demiri karşılamak için ince bağırsaktan eşit miktarda demir emilmektedir. Epitel hücrelerinden ve idrar ile dışkıda bulunan eritrositlerle demir kaybı olmaktadır. Her menstrual döngüde yaklaşık 40-80 mL (20-40 mg demir) kan kaybedilmektedir. Her doğumda yaklaşık 600-900 mg demir kaybı olmaktadır. Çoğu demirden fakir diyetle beslendiği ve menstruasyon veya doğumda kaybedilen demir yerine konulamadığı için kadınlarda demir eksikliği daha yaygındır.

Yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösteren serum demir referans aralığı normal erişkin erkeklerde 18-45 mol/L, kadınlarda ise 14-32 umol/L kadardır. Her iki santrasyonunda gün içinde belirgin değişiklikler görülmektedir.

Daha çok aşırı demir birikiminin ve akut demir zehirlenmesinin tanısında yardımcı olduğu için serumda demir ölçümünün rutin değeri sınırlıdır. Total demir bağlama kapasitesi ise serumda transferrin konsantrasyonunun dolaylı bir ölçüsüdür. Normalde yaklaşık %30 kadarı demir iledoymuş halde bulunan transferrinin doygunluğunun azalması (<%15) halinde demir eksikliğinden söz edilmektedir. Karaciğerde transferrin sentezinin azaldığı protein-kalori malnutrisyonunda serum transferrin konsantrasyonu azalmaktadır.

Vücut demir depolarının en iyi göstergesi olan serum ferritin düzeyi 12 ug/L kadardır. Serum ferritininin artmasına neden olan travma, malign hastalıklar ve enfeksiyona akut faz yanıtı,demir eksikliğinin tanısını zorlaştırmaktadır. Genellikle 1 umol/L değerinden düşük eritrosit protoporfirinin düzeyi, demir eksikliğinde belirgin olarak artmaktadır.

Insanda demir eksikliği veya metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkili olan birçok hastalık bilinmektedir. Demir eksikliği veya aşırı birikimi, demir metabolizmasının başlıca bozukluklarıdır. Bununla beraber anemi, kardiyovasküler hastalıklar, kronik hepatit, böbrek hastalığının son evresi, HIV ve diğer enfeksiyonlarda demir metabolizması değişmektedir.

Dünyada milyonlarca kişinin yaşam kalitesini ve iş gücünü ciddi bir şekilde etkileyen demir eksikliği, insanda en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Başlıca çocukların, genç kadınların ve yaşlıların hastalığı olan demir eksikliği anemisi her yaşta görülebilmektedir. Çocuklarda sık görülmesinin nedeni sütün demir içeriğinin düşük olmasıdır. Kronik kan kaybı ve biyo yararlılığı olan demirin diyetle yeterince alınmaması demir eksikliğinin önemli nedenleridir.

 Demir emilimini diyette bulunan fitik asit ve lifler azaltmaktadır. Demir eksikliği Çöliyak hastalığında ve diğer malabsorpsiyon sendromlarında da meydana gelebilmektedir.

Demir eksikliği anemisinin tanısında malign hastalık, ince bağırsakta parazit bulunması veya kronik kan kaybına neden olan diğer ince bağırsak patolojileri gibi primer nedenlerin araştırılması önemlidir. Hamilelikte fetusun gelişimi için demir gerektiğinden demir eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Demir eksikliği anemisi üç evrede gelişmektedir. Ilk evrede fonksiyon bozukluğu olmadan demir depoları boşalmaktadır. Serum ferritin düzeyi azalmaktadır (<12 ug/L). Ikinci evrede eritropoez yetersizliği görülmektedir. Hemoglobin düzeyleri normal kalmakta, eritrosit protoporfirini ve transferrin sentezi artmakta ve doygunluk yüzdesi azalmaktadır. Bu değerin azalması (<%15) iş kapasitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisinin görüldüğü üçüncü evrede düşük hemoglobin yapımı mikrositik hipokrom anemiye neden olmaktadır.

Bu aneminin sadece son evrelerinde serum demir düzeyi düşük bulunmaktadır. Tedavide oral yolla alınan demir tuzları, 6 ay içinde vücut depolarının yerine konulmasını sağlamaktadır.

Hücre ölümü veya gizli kan kaybı dışında demir atılımı olmadığı için demir tedavisinde daima aşırı birikim olasılığı vardır. Kronik kan transfüzyonları, hemakromatoz ve demir zehirlenmesi, demir birikimine neden olmaktadır.

Hemokromatoz (bronz diyabet), fibroza ve organ yetmezliğine yol açan artmış demir emilimi ve çeşitli organlarda demir birikimi ile karakterize olan kalıtsal bir hastalıktır. Kadınlar menstruasyon ve hamilelik sırasında kayıplar yoluyla korunduğundan erkeklere göre daha az etkilenmektedir

Toplam vücut demir miktarının normalin on katına ulaştığı bu hastalıkta kronik yorgunluk görülmektedir. Ileri derecedeki olgularda ciltte pigmentasyon, diabetes mellitus, hipogonadizm, karaciğer sirozu ve hepatoma ortaya çıkmaktadır. Serumda demir artmakta ve transferrinin hemen hemen tamamı demir ile doymaktadır. Serum ferritin düzeyi belirgin artış (>500 ug/L) göstermektedir.

Yaşamı tehdit edebilen demir zehirlenmesi, çocukların yanlışlıkla demir tabletleri alması sonucu görülmektedir. Bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare ve hematemez belirtiler arasındadır.

Ağır olgularda hipotansiyon,karaciğer hasarı ve koma görülmekte, serum demir düzeyi artmaktadır.Bu olgularda transferrinin %70 kadarından fazlası doymuştur.

 Tedavide demir şelatörü olan desferrioksamin kullanılmaktadır. Mide ve plazmada şelatlaştırılmış demir, idrarla koyu portakal renkli bir kompleks şeklinde atılmaktadır***.***