

BÖLÜM 10

DEMİRİN NÖROLOJİK SİSTEMLERE ETKİLERİ VE ÖNEMİ

Songül Beskisiz DÖNEN¹

Orhan AYYILDIZ²

1. GİRİŞ

Demir, insan organizmasında yaşam için önemli bir eser elementtir. Oksijen taşınımı, hücre solunum, DNA sentezi, mitotik aktivite ve redoks reaksiyonları gibi birçok biyolojik süreçte kritik rol oynar. Demirin fizyolojik etkilerinin büyük bölümü, demir içeren enzimler ve proteinler aracılığıyla gerçekleşir. Bu elementin sistemik düzeydeki işlevleri oldukça iyi belgelenmiş olsa da, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkileri son yıllarda daha fazla ilgi görmeye başlamıştır [1].

Nöronal fonksiyonun sürdürülmesinde demir, başta mitokondriyal enerji üretimi ve nörotransmitter biyosentezi olmak üzere çeşitli görevler üstlenir. Özellikle dopamin ve serotonin gibi monoamin nörotransmitterlerin sentezinde kofaktör olarak yer alması, demirin nöropsikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisinin patofizyolojik temelini oluşturur [2,3]. Ayrıca oligodendrosit fonksiyonlarının sürdürülmesi ve miyelin sentezi için de demire ihtiyaç vardır. Bu nedenle, demir eksikliği yalnızca hematolojik parametrelerde değil, nörolojik gelişim ve fonksiyonlar üzerinde de ciddi etkilere yol açabilir [4].

Embriyonik ve postnatal dönemde demirin yeterli düzeyde temini, beyin gelişimi açısından hayati öneme sahiptir. Bu dönemlerde oluşan demir eksiklikleri, kalıcı nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Demirin beyindeki dağılımı homojen değildir; özellikle bazal ganglionlar, substantia nigra ve hipokampus gibi bölgelerde yoğunlaşır. Bu da söz konusu bölgelerdeki fonksiyonların demir homeostazındaki değişimlere hassas hale gelmesine neden olur [5].

Öte yandan, aşırı demir birikimi de merkezi sinir sisteminde toksisiteye yol açabilir. Serbest demirin artışı, Fenton reaksiyonu aracılığıyla hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikler. Bu oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, protein agregasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmalarla nörodejeneratif süreçleri

¹ Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Hematoloji BD., dr.sngl@hotmail.com

² Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Hematoloji BD., orhanay21@hotmail.com

7.2. Aşırı Demir Birikimi Durumunda Yaklaşım

Beyin demir birikimine bağlı nörodejeneratif süreçlerin yönetimi daha karmaşıktır. Sistemik demir birikimi olan hastalarda (örneğin hereditör hemokromatozis) flebotomi ve şelasyon tedavisi (deferoksamin, deferasiroks) kullanılsa da, kan-beyin bariyerini geçebilen etkili şelatörlerin sınırlı olması tedaviyi kısıtlamaktadır [6].

Nörodejeneratif hastalıklarda deneysel olarak değerlendirilen demir şelatörleri arasında deferipron öne çıkmaktadır. Parkinson hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmalarda, deferipron'un substantia nigra'daki demir düzeyini azalttığı ve motor semptomlar üzerinde sınırlı da olsa klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir [23]. Ancak bu ajanların uzun dönem güvenliği ve etkisi henüz netlik kazanmamıştır.

7.3. Geleceğe Yönelik Yaklaşımlar

Yeni nesil tedavi stratejileri arasında hedefe yönelik nanotransportör sistemler ve demir regülasyonunu modüle eden moleküler ajanlar araştırılmaktadır. Özellikle hepsidin-antagonistleri, ferroportin modulatorleri ve beyin-penetran şelatörler, sinir sistemi odaklı demir tedavisinde potansiyel tedavi adayları olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, demir metabolizmasını etkileyen genetik varyantların bireyselleştirilmiş tedavi kararlarında kullanılması da gelecek yıllarda gündeme gelebilir [21,23].

SONUÇ

Demir, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter sentezinden miyelin oluşumuna, mitokondriyal enerji metabolizmasından sinaptik plastisiteye kadar birçok temel sürecin düzenlenmesinde rol oynar. Hem demir eksikliği hem de demir birikimi, nörolojik düzeyde ciddi yapısal ve işlevsel sonuçlara yol açabilir. Klinik yaklaşımda, hematolojik değerlendirmeyle birlikte nörolojik belirtilerin dikkatle incelenmesi ve uygun görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014 Oct;13(10):1045-60.
2. Beard JL. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr.* 2003 May;133(5 Suppl 1):1468S-1472S.
3. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Oct;69(3-4):409-18.
4. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):516-524.
5. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Earley CJ. Neuropathological exami-

- nation suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2):304-9.
6. Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Nov;5(11):863-873.
 7. Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR. Neurodegenerative diseases and therapeutic strategies using iron chelators. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Jul;31:267-73.
 8. Moos T, Morgan EH. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:14-26.
 9. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1434-1443.
 10. Simpson IA, Ponnuru P, Klinger ME, Myers RL, Devraj K, Coe CL, et al. A novel model for brain iron uptake: introducing the concept of regulation. *Neuroscientist*. 2015;21(5):446-461.
 11. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia*. 2009;57(5):467-478.
 12. Connor JR, Menzies SL. Cellular management of iron in the brain. *J Neurol Sci*. 1995;134 Suppl:33-44.
 13. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2005;23(1):1-25.
 14. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006;64 (5 Pt 2):S34-S43.
 15. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr*. 2000;130(11):2831-2837.
 16. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci*. 2003; 25 (6): 412-420.
 17. Carlson ES et al. Perinatal iron deficiency results in abnormal hippocampal structure and function. *Pediatr Res*. 2007;61(3):226-231.
 18. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(3):158-165.
 19. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 2003;26 (4): 207-214.
 20. Haacke EM et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2005;23(1):1-25.
 21. Porras CA, Rouault TA. Iron homeostasis in the CNS: an overview of the pathological consequences of iron metabolism disruption. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4490.
 22. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria. *Sleep Med*. 2014;15(8):860-873.
 23. Devos D, Moreau C, Devedjian JC, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(2):195-210.