

BÖLÜM 3

DEMİR, OKSİDATİF STRES VE İMMÜNİTE

Vehbi DEMİRCAN¹
Orhan AYYILDIZ²

GİRİŞ

Demir (Fe), canlılar için temel bir iz element olup, özellikle oksijen taşınması, enerji üretimi ve hücresel büyüme gibi yaşamsal süreçlerde rol oynar. Ancak yüksek reaktivitesi nedeniyle serbest demir, oksidatif strese yol açabilir. Bu nedenle vücutta demir homeostazı sıkı biçimde düzenlenir. Demir metabolizmasındaki bozukluklar (örn. demir eksikliği anemisi, hemokromatoz) ve bağışıklık sistemiyle ilişkisi, klinik açıdan büyük önem taşır. Bu metin, demirin kimyasal özellikleri, emilim-taşınım-depolama-atılım yolları, Fenton reaksiyonu gibi oksidatif stres mekanizmaları ve bağışıklık sistemindeki rollerine (doğuş-tan ve edinilmiş) dair güncel bilgi ve klinik yansımalarıyla ele alınacaktır^{1,2}.

1. DEMİRİN MOLEKÜLER VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Demir (Fe), atom numarası 26 olan bir geçiş metalidir ve biyolojik sistemlerde Fe(II) (ferroz) ve Fe(III) (ferrik) arasında kolay redoks geçişleri yapabilme yeteneğiyle kritik roller üstlenir. Bu redoks esnekliği sayesinde **oksijen taşınması, enerji üretimi ve elektron transferi** gibi temel süreçlerde işlev görür. Demirin bu özelliği, onu tekamül açısından vazgeçilmez bir biyoelement haline getirmiştir^{1,3}.

Demir, ligandlarla kompleks yapılar oluşturma yeteneğine sahiptir. Örneğin, porfirin halkasına bağlanarak heme grubunu oluşturur. Hemoglobindeki Fe^{2+} , oksijen taşınmasında aktiftir; Fe^{3+} formuna oksijen bağlanamaz. Demir, ayrıca manyetik ve optik özellikleri nedeniyle MRI gibi görüntüleme tekniklerinde kontrast madde olarak da kullanılabilir.^{4,5}

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., ORCID iD: 0000-0002-0378-8687

² Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., orhanay21@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5673-8408

mede görüldüğü üzere, demirin biyokimyasal döngüsünü anlamak, anemi, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere birçok klinik durumun daha etkin yönetimini mümkün kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B. & Camaschella, C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell* **142**, 24–38 (2010).
2. Ganz, T. & Nemeth, E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 500–510 (2015).
3. Andrews, N. C. Disorders of Iron Metabolism. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1986–1995 (1999).
4. Ludlow, J. T., Wilkerson, R. G. & Nappe, T. M. Methemoglobinemia. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025).
5. Oberdick, S. D. *et al.* Iron oxide nanoparticles as positive T1 contrast agents for low-field magnetic resonance imaging at 64 mT. *Sci. Rep.* **13**, 11520 (2023).
6. Hanson, E. S. & Leibold, E. A. Regulation of the Iron Regulatory Proteins by Reactive Nitrogen and Oxygen Species. *Gene Expr.* **7**, 367–376 (2018).
7. Read, A. D., Bentley, R. E., Archer, S. L. & Dunham-Snary, K. J. Mitochondrial iron–sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* **47**, 102164 (2021).
8. Ganz, T. & Nemeth, E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, a011668 (2012).
9. Andrews, N. C. & Schmidt, P. J. Iron homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* **69**, 69–85 (2007).
10. Hurrell, R. & Egli, I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am. J. Clin. Nutr.* **91**, 1461S–1467S (2010).
11. Systemic iron homeostasis - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24137020/>.
12. Identification of an intestinal heme transporter - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16143108/>.
13. Donovan, A. *et al.* The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* **1**, 191–200 (2005).
14. Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U. & Andrews, N. C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* **117**, 285–297 (2004).
15. Lambert, L. A. Molecular evolution of the transferrin family and associated receptors. *Biochim. Biophys. Acta* **1820**, 244–255 (2012).
16. Iron metabolism in the reticuloendothelial system - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12641343/>.
17. Nemeth, E. & Ganz, T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* **122**, 78–86 (2009).
18. Iron Physiology and Pathophysiology in Humans | SpringerLink. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-60327-485-2>.
19. Andrews, N. C. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1986–1995 (1999).
20. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1832–1843 (2015).
21. Kautz, L. *et al.* Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* **46**, 678–684 (2014).
22. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8597169/>.
23. Valko, M., Morris, H. & Cronin, M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*

- 12, 1161–1208 (2005).
24. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632970/>.
 25. Ward, R. J., Zucca, F. A., Duyn, J. H., Crichton, R. R. & Zecca, L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* **13**, 1045–1060 (2014).
 26. Packer, L., Witt, E. H. & Tritschler, H. J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* **19**, 227–250 (1995).
 27. Winterbourn, C. C. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol. Lett.* **82–83**, 969–974 (1995).
 28. Iron sequestration and anemia of inflammation - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786207/>.
 29. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study | Haematologica. <https://haematologica.org/article/view/7241>.
 30. Hood, M. I. & Skaar, E. P. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat. Rev. Microbiol.* **10**, 525–537 (2012).
 31. Nemeth, E. *et al.* IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* **113**, 1271–1276 (2004).
 32. Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* **139**, 393–408, 408.e1–2 (2010).
 33. Nemeth, E. & Ganz, T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* **122**, 78–86 (2009).
 34. Host-pathogen interactions: the role of iron. - Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/MED/17449603>.
 35. Zou, D.-M. & Sun, W.-L. Relationship between Hepatitis C Virus Infection and Iron Overload. *Chin. Med. J. (Engl.)* **130**, 866–871 (2017).
 36. Nemeth, E. & Ganz, T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 6493 (2021).