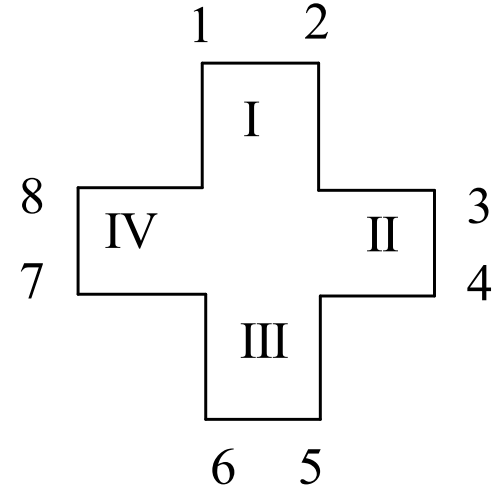
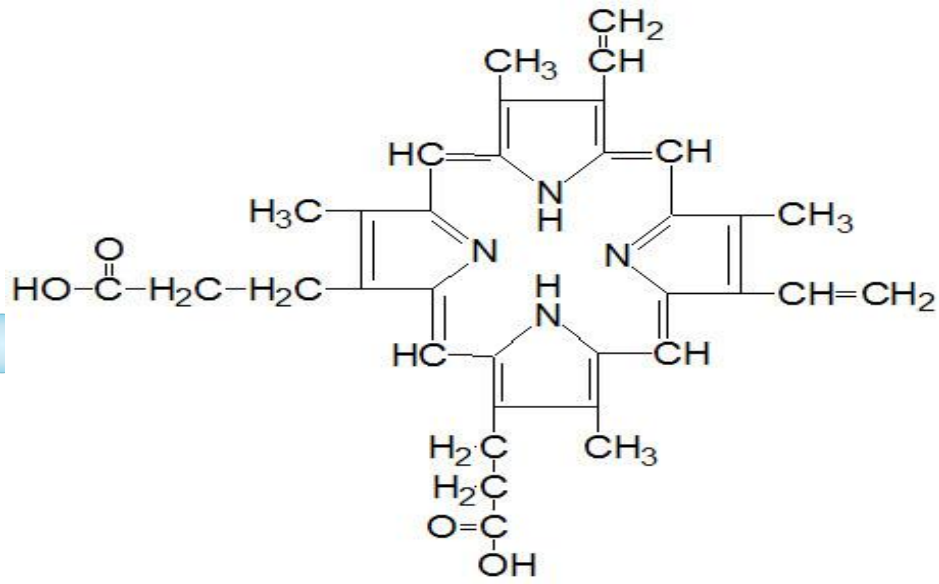


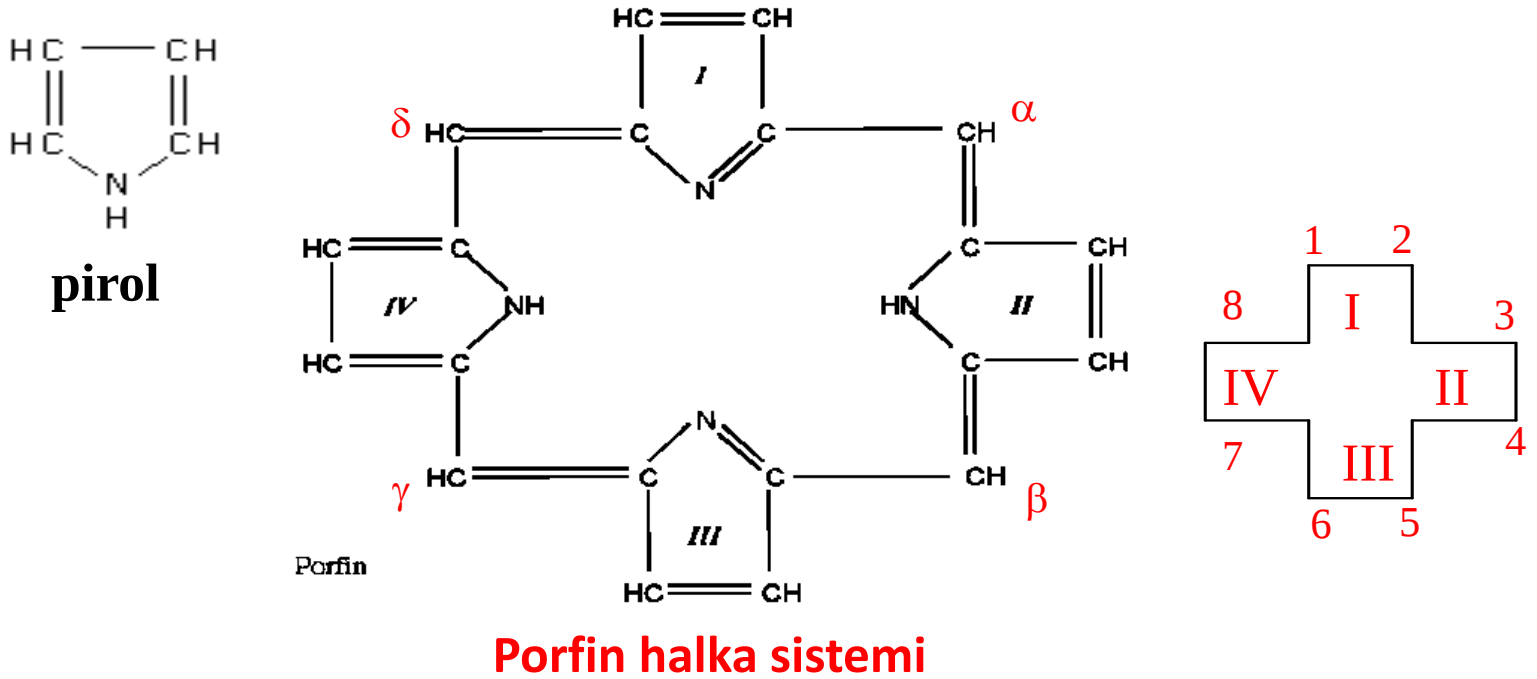


# PORFİRİN METABOLİZMASI

Doç. Dr. Tuğba YILMAZ ÖZDEN



**Porfirinler:** 4 metilidin (meten, -HC=) köprüsü ile birbirine bağlanmış 4 **pirol** biriminden oluşan **porfin halka sistemini** içeren maddelerdir.



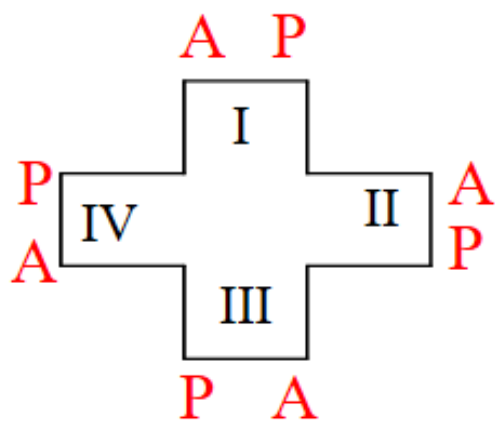
Porfirinler, vücuttan atılım yollarına, ek gruplarının diziliş sırasına ve doygunluk derecelerine göre,

**Üroporfirinler**

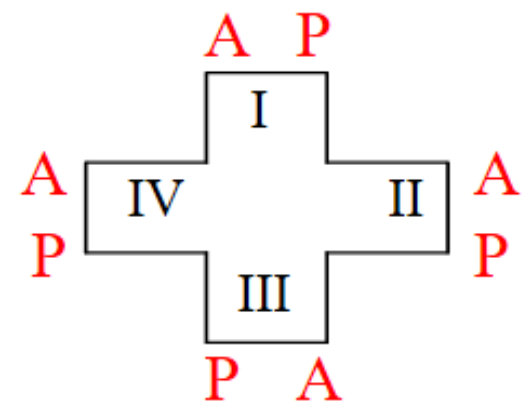
**Koproporfirinler**

**Protoporfirinler**

Porfirinlerde substituentlerin (ek grup) diziliş biçimine göre oluşan farklı izomerden (I-IV) sadece I ve III ile gösterilen izomerler doğada bulunmaktadır.



Üroporfirin I

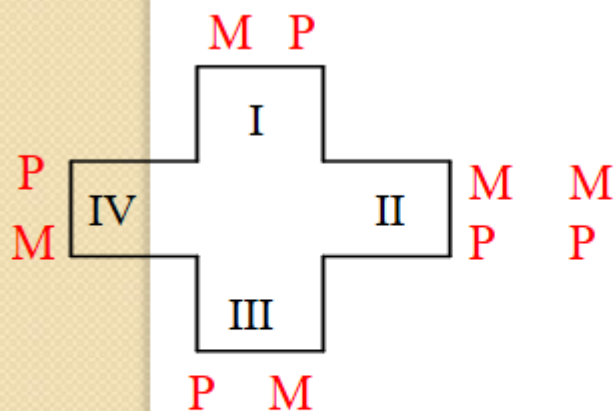


Üroporfirin III

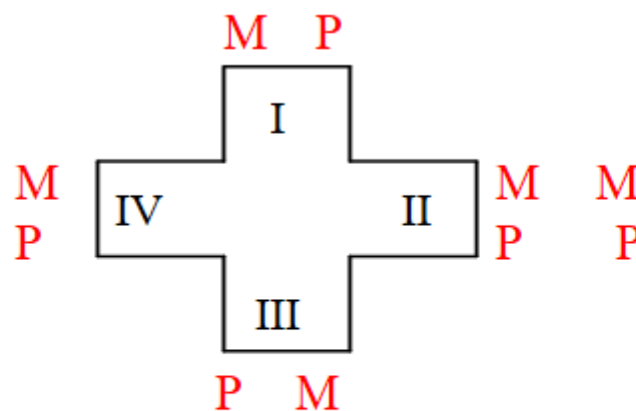
A = Asetik ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ )

M = Metil ( $-\text{CH}_3$ )

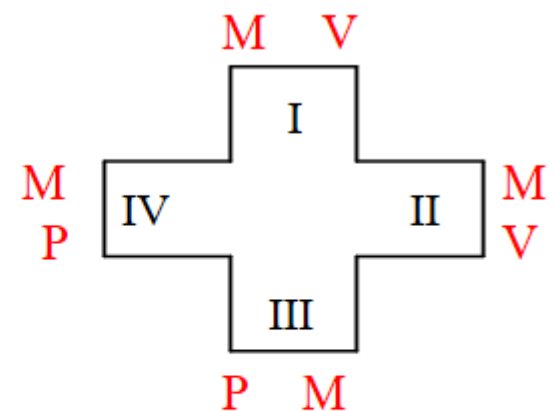
P = Propionik ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) V = Vinil ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )



Koproporfirin I



Koproporfirin III



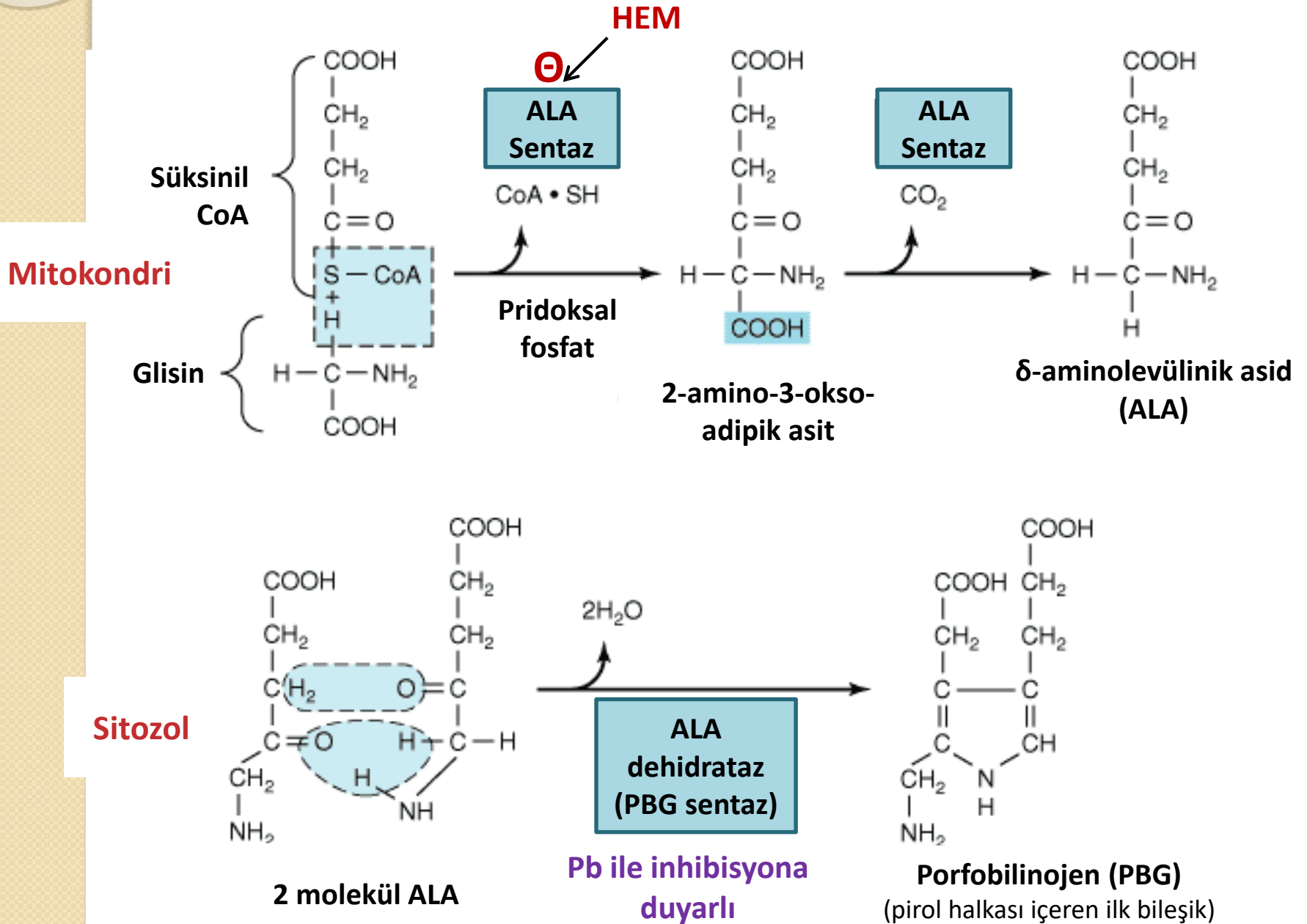
Protoporfirin IX

# HEM BİOSENTEZİ

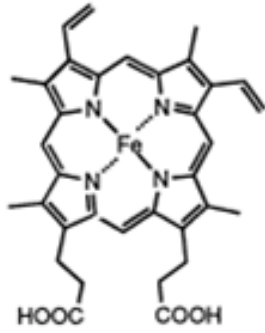
- Besinlerle alınan porfirinler **hem** sentezi için kullanılamaz.
- Porfirin halkası düz zincirli maddelerden *de novo* sentezlenir.
  - Glisin
  - Süksinil KoA
- Hem sentezinin yaklaşık,
  - %85'i; uzun kemiklerin kemik iliğindeki olgunlaşmamış eritrositlerde(proeritroblastlar ve eritroblastlar) (**Hb üretimi için**)
  - %15'i; karaciğerde (**sit p450, diğer hemoproteinler için**) gerçekleşir
- Mitokondrisi olan tüm hücreler solunum zincirindeki sitokromlar için heme gereksinim duyar ve az miktarda hem sentezi yaparlar.

## Hem sentezi;

- **Mitokondri** ve **sitozolda** meydana gelir  
(ilk ve son 3 enzim) (diğer 4 enzim)
- Bütün reaksiyonlar tek yönlüdür.
- Son basamakta oluşan hem, ilk basamağın hızını kontrol etmektedir.



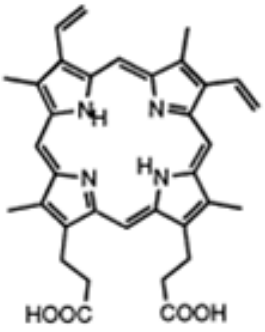
## MİTOKONDİRİ



Heme

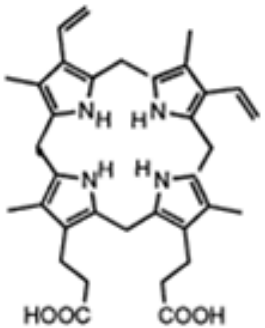
**Ferrokelataz**

Pb ile inhibisyona duyarlı



Protoporfin IX

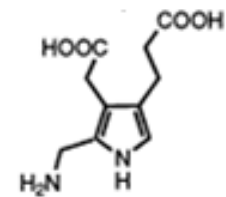
**Protoporfinojen oksidaz**



Protoporfinojen IX

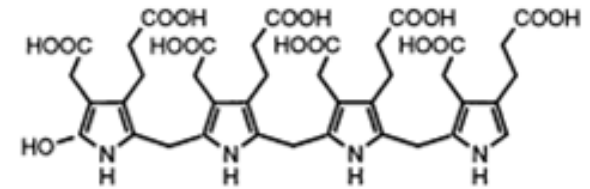
**Koproporfinojen oksidaz**

## SİTOZOL



Porfobilinojen (PBG)

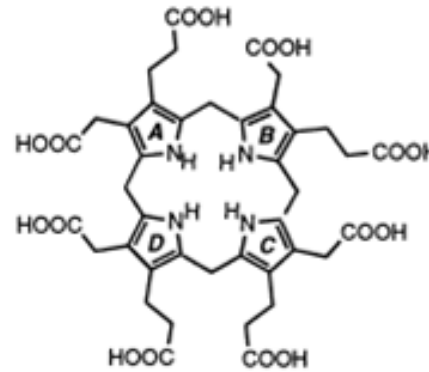
**PBG deaminaz**



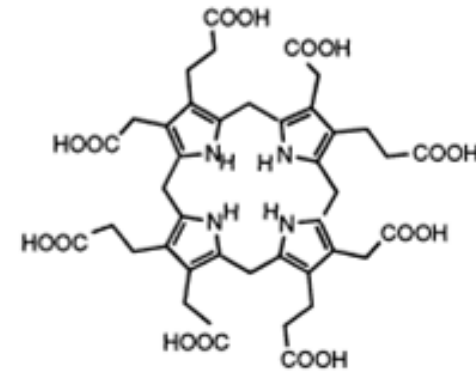
Hidroksimetilbilan

**Üroporfinojen III sentaz**

(nonenzymatic)

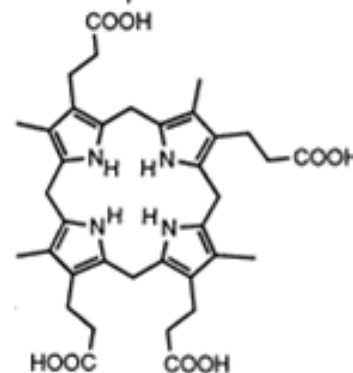


Üroporfinojen III

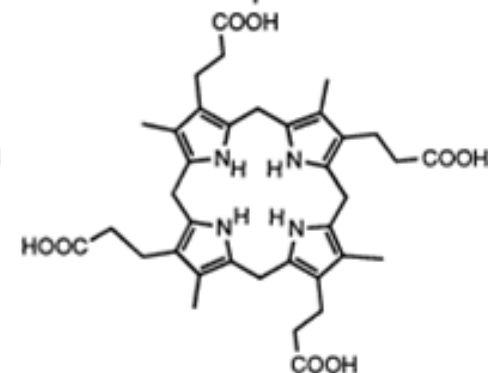


Üroporfinojen I

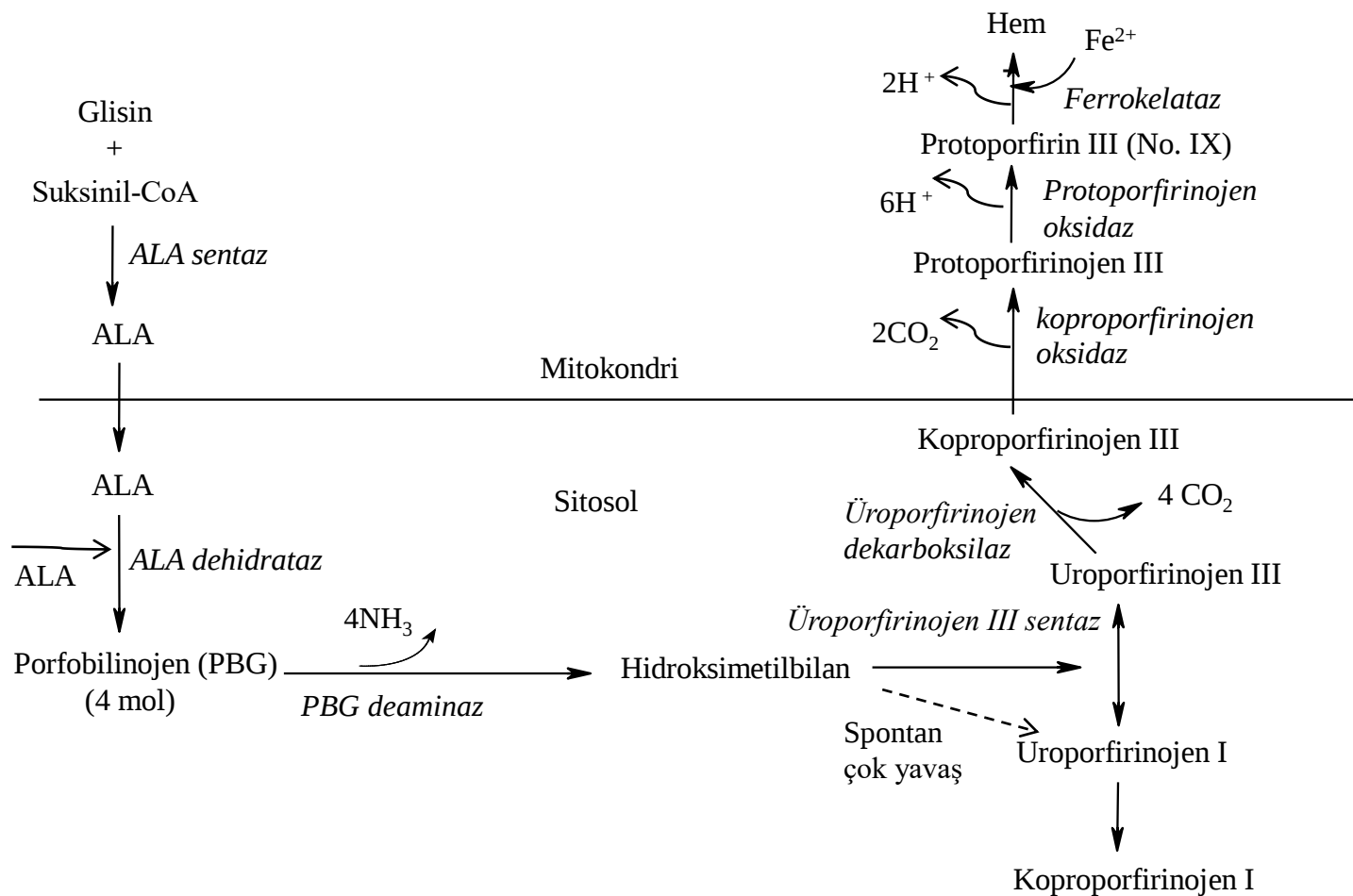
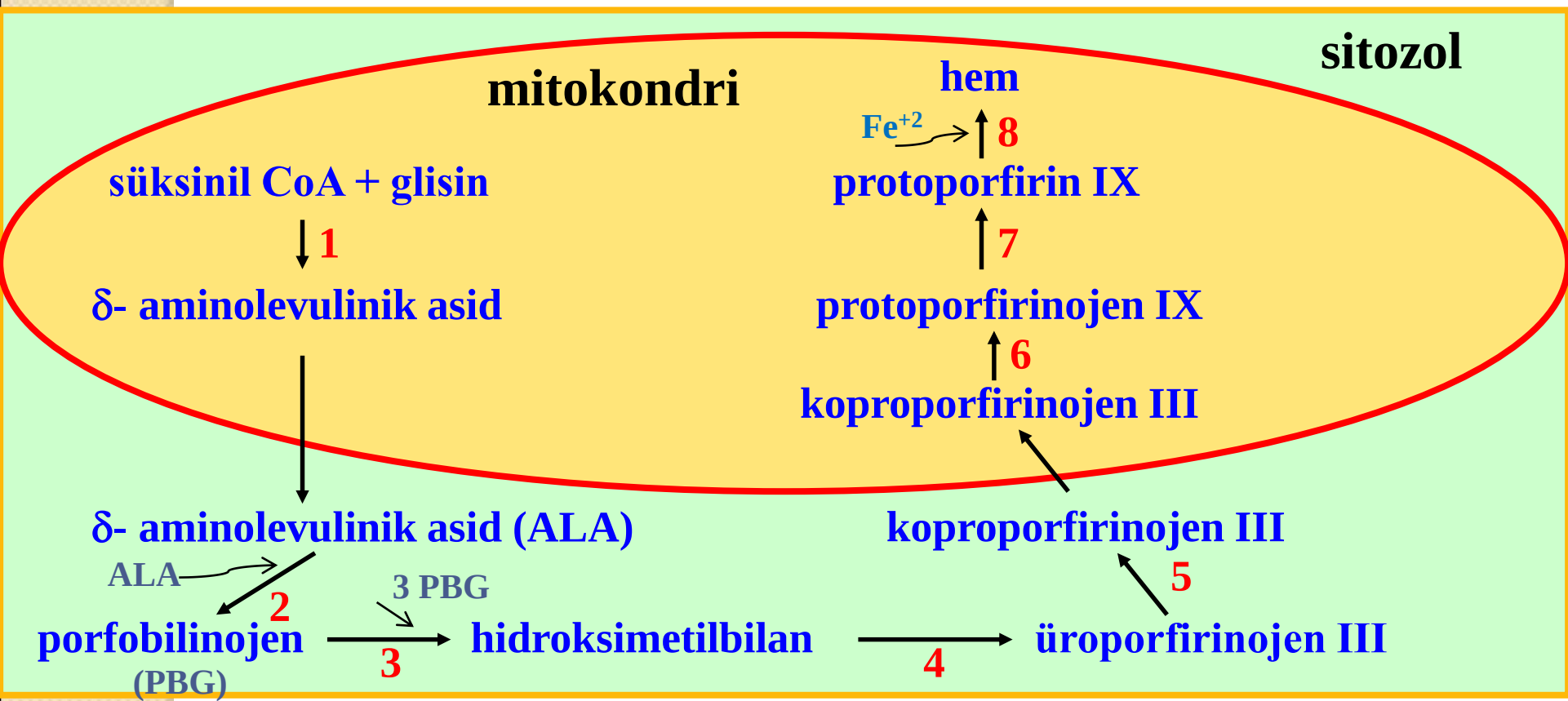
**Üroporfinojen dekarboksilaz**



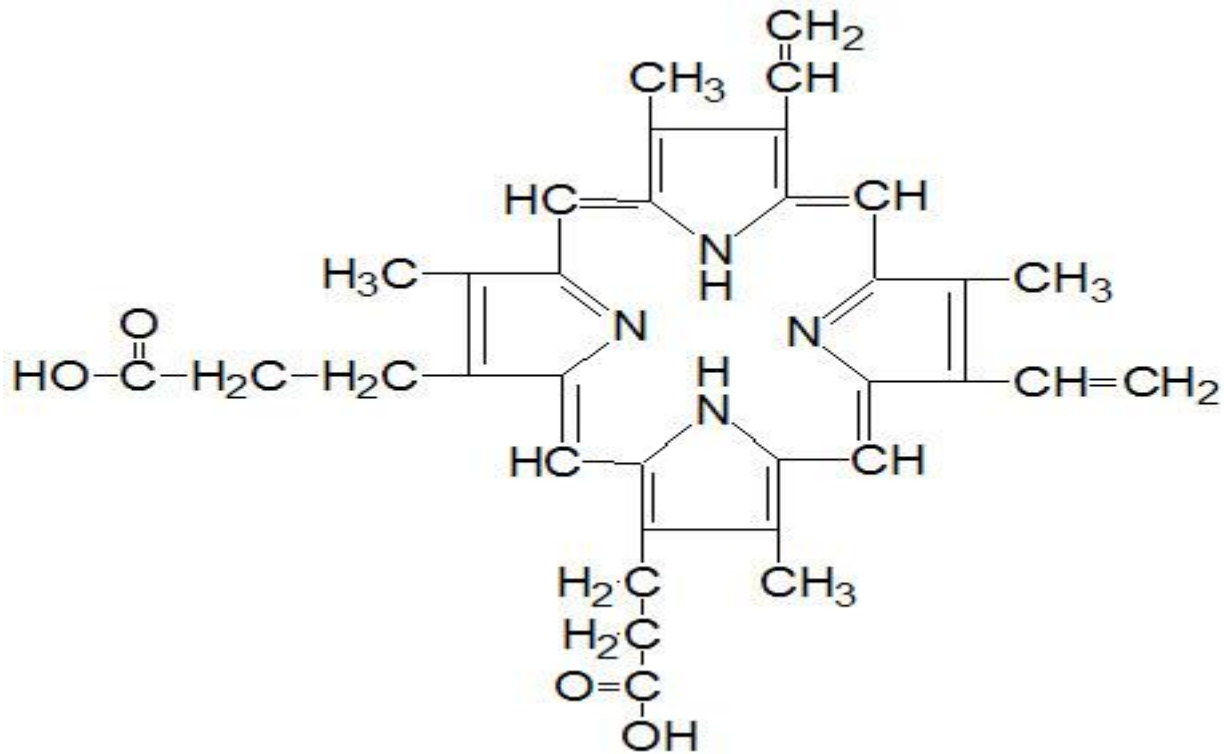
Koproporfinojen III



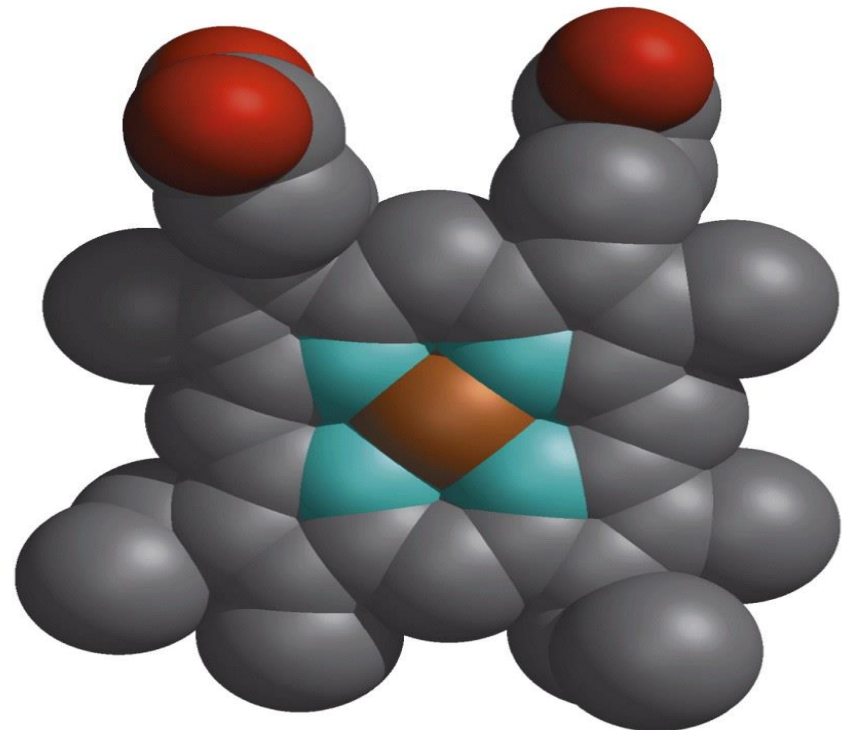
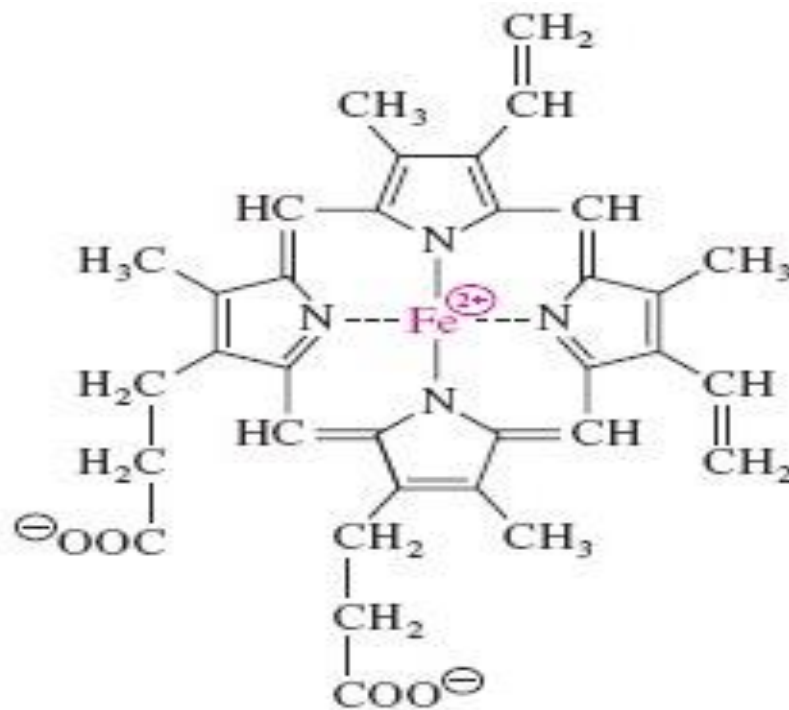
Koproporfinojen I



## Protoporfirin IX



Protoporfirin halka sistemine, **ferrokelataz** enzimin katalitik etkisiyle, **Fe<sup>2+</sup>** girer ve **hem** (ferroprotoporfirin) meydana gelir.

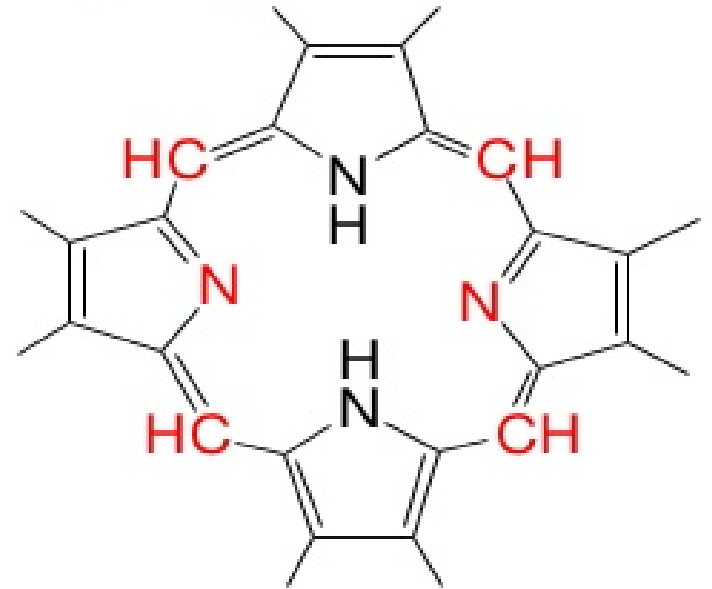
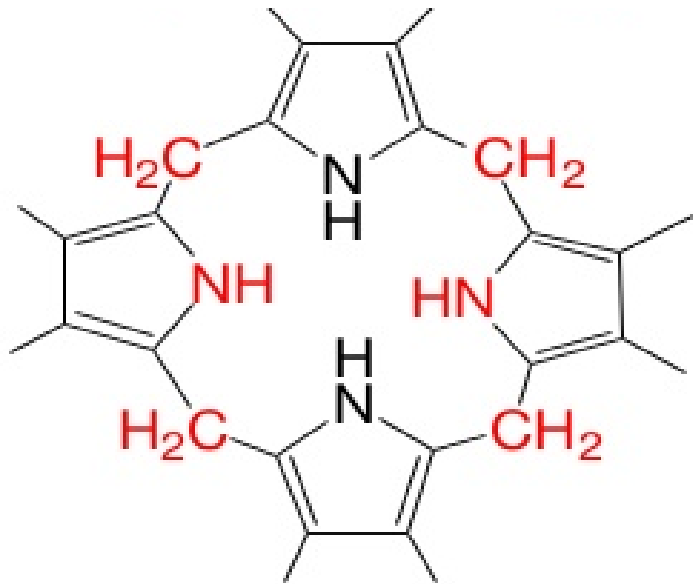


# Porfirinojen ve porfirinlerin özellikleri

## Porfirinojen



## Porphirin

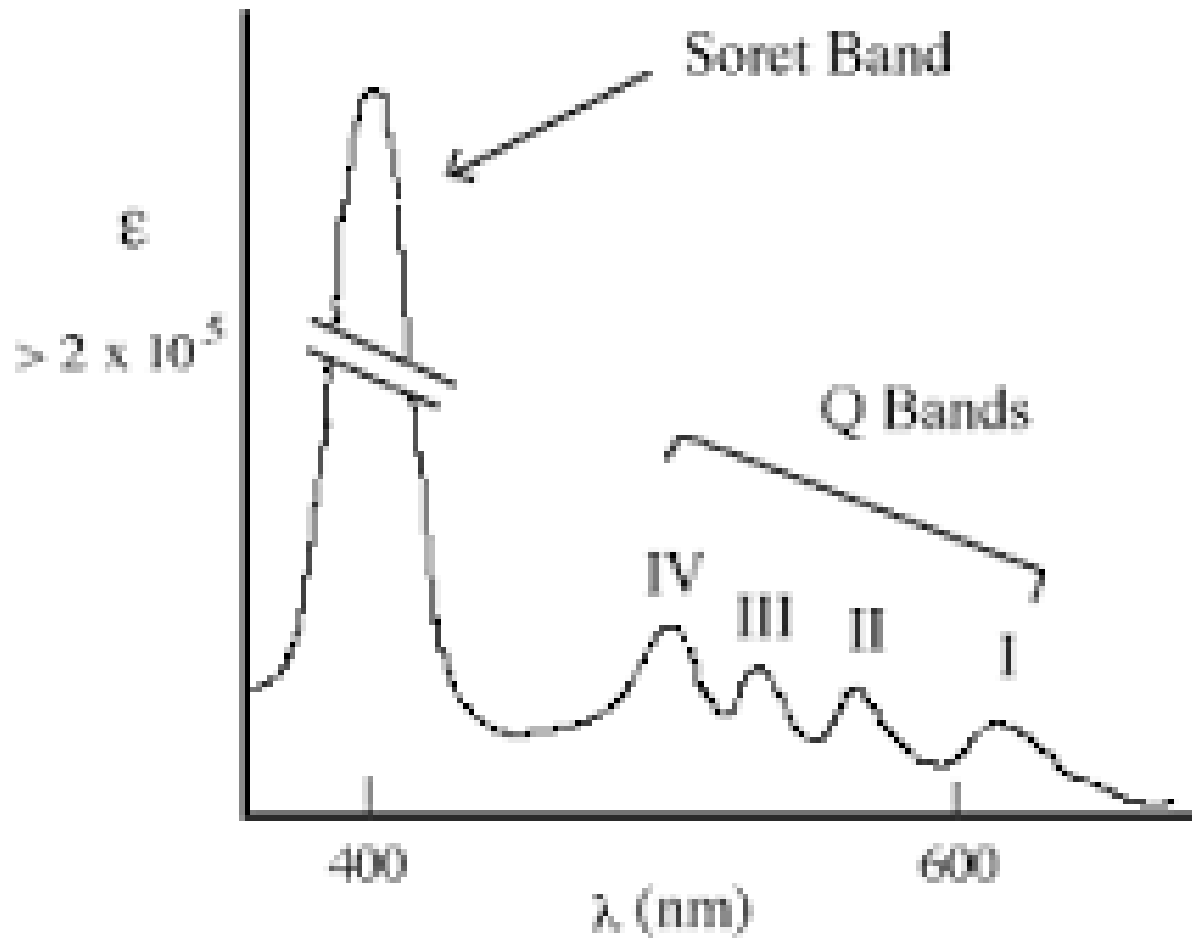


- Pirol halkaları **metilen** ( $-\text{CH}_2-$ ) köprüleri ile birbirine bağlıdır.
- Tüm azot atomları protonlanmıştır.
- Konjuge bağ sistemi içermedikleri için renksiz ve floresans vermeyen bileşiklerdir.

- Pirol halkaları **metilidin** ( $-\text{CH}=\text{}$ ) köprüleri ile birbirine bağlıdır.
- Yapılarındaki konjuge bağ sisteminin rezonans yapma özelliği nedeni ile ultraviyole ışıktaki kuvvetli pembe-mor floresans vermektedirler.

Porfirinojenler, hem sentez yolundaki bazı enzimlerin eksikliğinde sentez yoluna devam edemediklerinden, birikerek karşılık gelen porfirinlerine oksitlenirler.

- **Porfirinler**, spektrofotometrede 405-430 nm arasında karakteristik bir absorpsiyon gösterirler. Bu özellikleri vücut sıvılarında saptanabilmelerini sağlar.



*Typical UV-Visible absorption spectrum of a porphyrin*

### Porfirinlerin Atılımları

Normalde, idrar ve dışkıda çok az miktarda koproporfin I ve III eser miktarda üroporfin I ve III bulunur. İdrarla günde dışarı atılan porfin miktarı eser miktardan 40 µg'a kadar değişir. Porfirinüri : idrara normalden fazla porfin çıkmasıdır.

# Hem sentezinin düzenlenmesi

## I- substrat ve kofaktörlerin varlığı

- süksinil KoA için, TCA siklusu devamlılığı ve KoA'nın ön maddesi olan pantotenik asid
- hücre içi demir konsantrasyonu (ferrokelataz basamağı)
- ALAS kofaktörü olan B6 vitamini (pidoksal fosfat)

## II- hücre içi yerleşim

Sentez iki farklı kompartmanda gerçekleştiği için mitokondri membranı kontrol noktasıdır.

ALAS sitoplazmada sentez edilip mitokondriye taşınır.

### III- doku spesifik düzenlenme

ALA sentaz (ALAS)'ın 2 izoformu vardır;  
ALAS1 ve ALAS2

ALAS1; bütün dokularda eksprese edilir.

ALAS2; sadece eritroid hücrelerde eksprese edilir.

İki izoformun farklı etkileşimleri nedeniyle hem sentezi **karaciğer** ve **kemik iliğinde** farklı şekilde kontrol edilir.

## Karaciğerde

- Hız düzenleyici enzim; **ALAS I**
- **Hem**, *feedback* inhibisyonu ile ALAS I' i inhibe eder.
- ALAS I' i indükleyenler,
  - Sitokrom p450 sistemini indükleyen bileşikler
    - Steroid yapılı bileşikler (testosteron, oral kontraseptifler)
    - Barbitüratlar, amfetaminler, sedatifler
    - Kimyasal atıklar, sigara

**Karaciğerde, hücre içi demirin hem sentezine etkisi yoktur.**

# Eritropoetik doku

- Hız düzenleyici enzim; **ALAS2**
- **Hem**, hemoglobin sentezi için kullanılır.
  - Globin zincirleri sentez hızı ve hücre içi demir konsantrasyonu ile bağlantılıdır

**ALAS2, ALAS1'i indükleyen ilaçlardan etkilenmez.**  
**ALAS2 aktivitesi hem ile feedback inhibisyona uğramaz.**

# Porfirin metabolizması bozuklukları

**Porfira** – Hem biyosentezinde yer alan enzimlerin sentezini yöneten genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak, hem sentezinin bozulması ve defektli basamağın öncesindeki hem öncüllerinin aşırı birikimi ile karakterize bir hastalık grubudur.

Porfira-Yunanca ‘**mor**’ anlamına gelir.

Defektli basamağın öncesinde biriken porfirinlerin UV ışıyla koyu pembe-mor bir floresans vermesi nedeniyle bu ismi almıştır.

Porfirialar nadir görülmekle birlikte, porfira hastalarının çoğuna yanlış teşhis konulduğu da dikkate alınmalıdır.

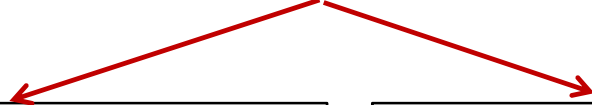
## Belirtiler

- Güneş ışığına karşı duyarlılık (fotosensitivite) ve cilt lezyonlarıA
- Akut klinik belirtileri - karın ağrısı ve nöropsikiyatrik bulgular.

DNA'da mutasyonlar



Hem sentezi enzimlerinde anormallikler



ALA ve PBG birikimi ve/veya  
hücrelerde ve vücut  
sıvılarında “hem” azalması



Nöropsikiyatrik bulgular  
Karın ağrısı

Karın ağrısı

Kabızlık

Bulantı

Kusma

Taşikardi ve hipertansiyon

Ekstremit ve sırt ağrısı

Psikiyatrik semptomlar

Davranış değişiklikleri

Dokularda ve deride  
porfirinojen birikimi

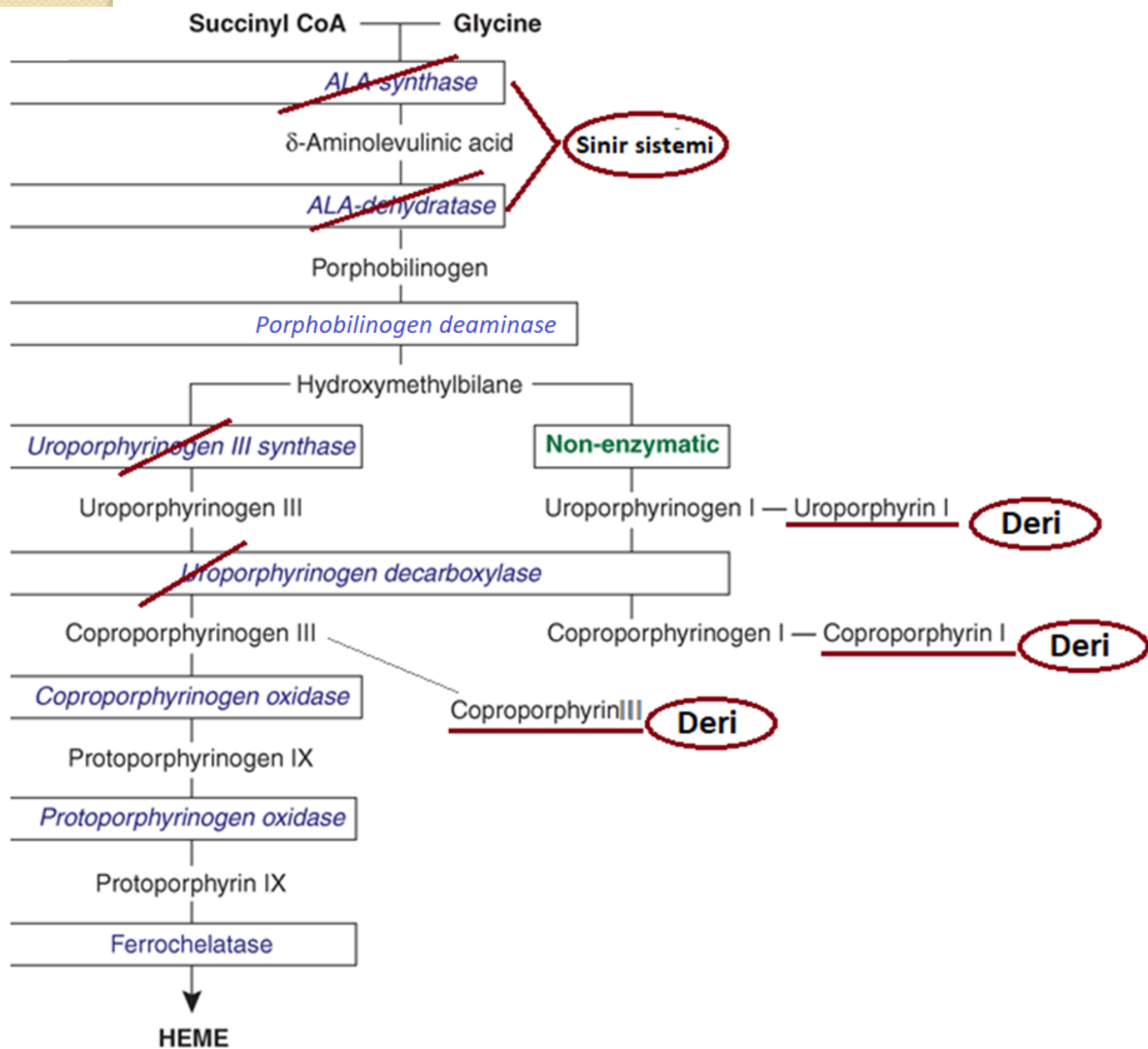


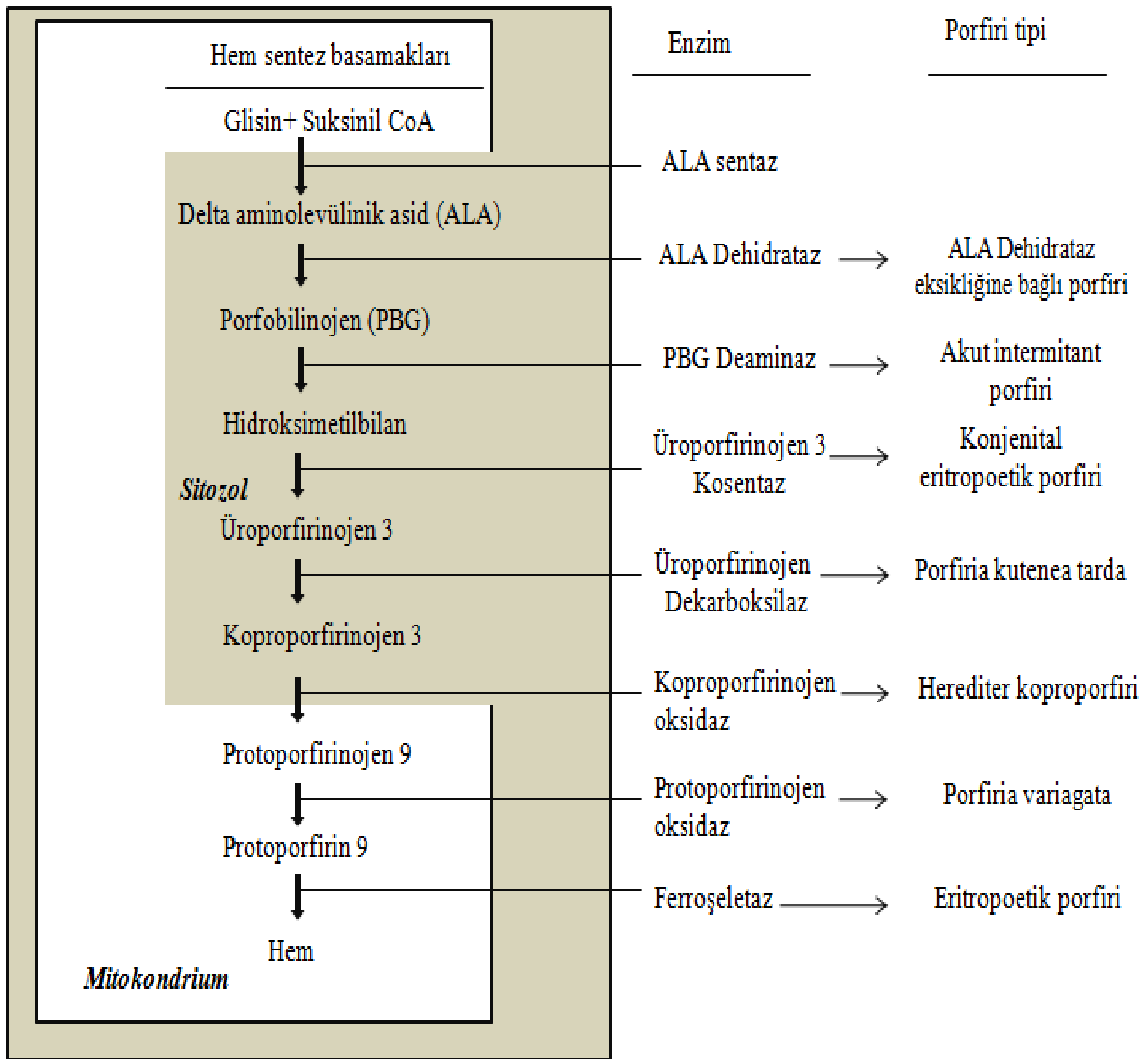
Porfirinojenlerin porfirinlere  
oksidasyonu



Işığa karşı duyarlılık  
(fotosensitivite)

Porfirinler UV ışıkla  
birleştiklerinde porfirin  
radikalleri oluşturur. Bu  
radikaller hücre bütünlüğünün  
bozulmasına neden olur. Işık  
gören yerlerdeki yanma,  
erezyon, deri lezyonları.





Enzim eksikliğinin eritrositlerde veya karaciğerde olmasına bağlı olarak iki gruba ayrılır;

### **Hepatik**

- Akut intermitant porfiria (AİP)
- Porfiria kutanea tarda (Türk porfiriası) (PKT)
- Hereditör koproporfiria (HKP)
- Porfiria variegata (PV)

### **Eritropoetik**

- Konjenital eritropoetik porfiria (KEP)
- Eritropoetik protoporfiria (EPP)

## Hepatik porfirialar

- Karaciğerdeki hem sentezinde bozukluk vardır, eritrositler genellikle normal.
- Otozomal dominant geçişlidir (PKT sekonder nedenlerle de oluşabilir).
- Klinik belirtiler puberteden sonra görülür.
- Akut nöropsikiyatrik belirtiler (PKT hariç)
- Deri lezyonları (AİP hariç)
- Akut ataklarda ALA ve PBG artar, remisyon döneminde normale döner.
- Porfirin birikimi varsa, çözünürlüğe göre idrar veya dışkı ile atılır.

## Eritropoetik porfirialar

- Eritrositlerdeki hem sentezinde bozukluk vardır, karaciğer genellikle normal.
- KEP otozomal resesif, EPP otozomal dominant geçişlidir.
- Klinik belirtiler bebeklik ve çocukluk döneminde görülür.
- Akut nöropsikiyatrik belirtiler yoktur.
- Deri lezyonları ön plandadır.
- ALA ve PBG artışı görülmez.
- Porfirin birikimi vardır, porfirinler çözünürlüğe göre idrar veya dışkı ile atılır.

## **Yalnızca akut ataklar**

- Akut intermitant porfiria (AİP)-hepatik

## **Hem deri lezyonları hem akut ataklar**

- Herediter koproporfiria (HKP)-hepatik
- Porfiria variegata (PV)-hepatik

## **Yalnızca deri lezyonları**

- Porfiria kutanea tarda (Türk porfiriası) (PKT)-hepatik
- Konjenital eritropoetik porfiria (KEP)-eritropoetik
- Eritropoetik protoporfiria (EPP)-eritropoetik

# Porfiria kutanea tarda (Türk porfiriası) (PKT)

Üroporfirinojen 3



Koproporfirinojen 3

Üroporfirinojen  
Dekarboksilaz



Porfiria kutanea tarda

- Üroporfirinojen dekarboksilaz eksikliği (~% 50)
- Heksaklorobenzen içeren tarım ilacı (fungusid) ile ilaçlanmış buğdayların yenmesi sonucu 1955-1958 yılları arasında Türkiye’de 3000 vaka saptanmıştır.
- PKT, akut nöropsikiyatrik belirtiler olmaksızın yalnızca deri lezyonlarının görüldüğü tek hepatik porfiriya



- Hiperpigmente lezyonlar, hipopigmente alanlar, bülloz ve veziküler lezyonlar, kılınma artışı
- İdrarda üroporfirin ve dışkıda koproporfirin düzeyleri artmıştır.



# Porfiria variegata (PV)



İngiltere kralı III. George  
(1738-1820)

- Delilik krizleri
- Karın ve ekstremiteler ağrıları
- İdrar renginde değişiklik
- *Science museum*'da sergilenen saçında alınan örneklerde arsenik miktarı yüksek bulunmuştur.
- Tedavi için kullanılan ilaçlar kralın ataklarını şiddetlendirmiş ve süresini arttırmıştır.

# Konjenital eritropoietik porfiria (Gunther hastalığı)

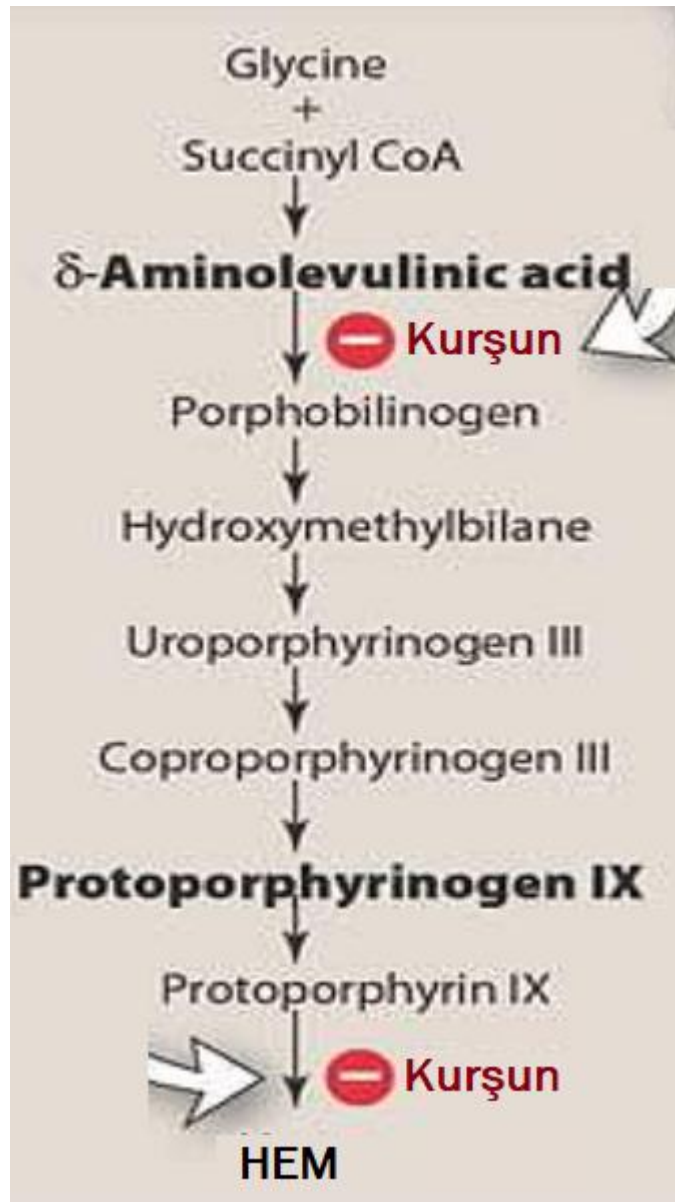
Üroporfirinojen III kosentaz eksik! Üroporfirin I ve koproporfirin I birikir.

Çok ender rastlanır, dünyada 150 kişi bildirilmiştir. Otozomal resesif geçişlidir.

Belirtileri: Deri lezyonları, hirsutizm, ağır fotosensitivite. Üroporfirin birikimi nedeniyle dişler kırmızı-kahverengi görünür (eritrodonti). **Vampir ve kurt adam hikayeleri !**



# Kurşun zehirlenmesi

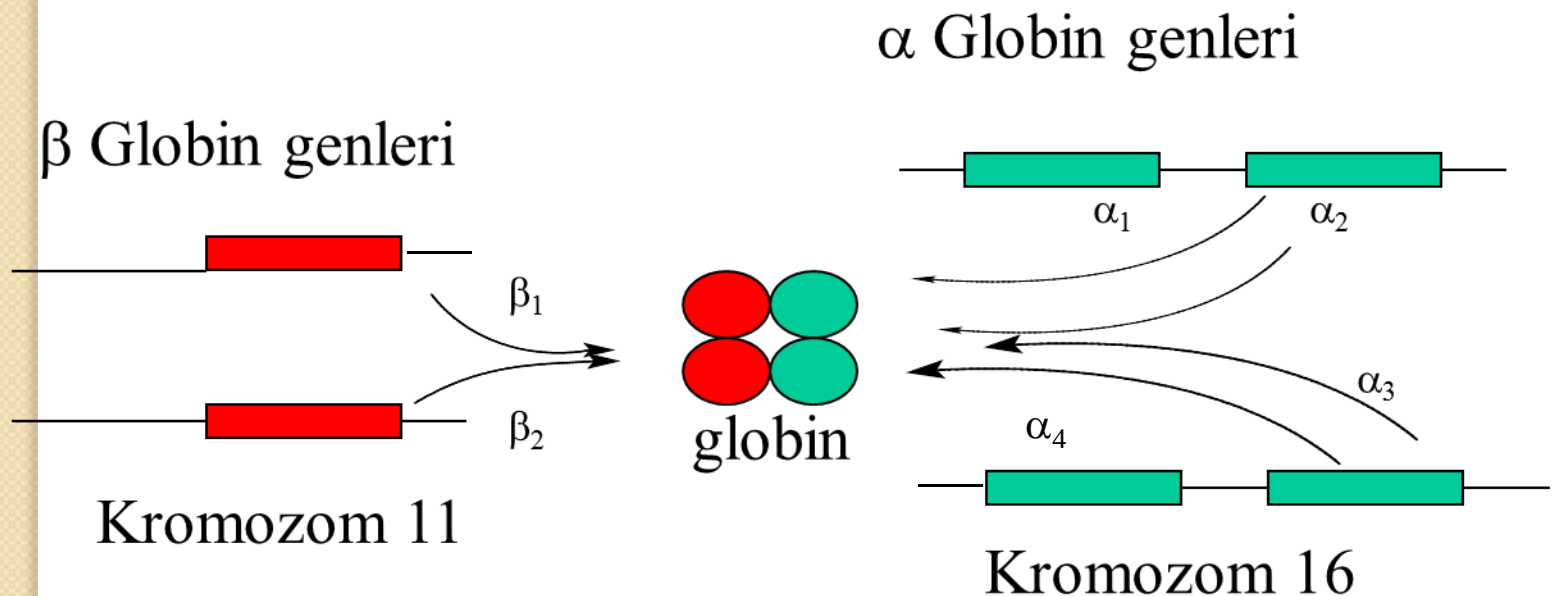


- Kurşun, hem biyosentezindeki ALA dehidrataz ve ferrokelataz enzimlerini inhibe eder
- Porfiriya benzeri tablo ortaya çıkar

# Hemoglobin metabolizması bozuklukları (Hemoglobinopatiler)

Hemoglobin molekülünün globin zincirinin genetik sentezindeki değişikliklerinden ileri gelen patolojik durumlardır.

$\alpha$  veya  $\beta$  zincirlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, hemoglobinin biyolojik fonksiyonunu etkileyebilir. Bu anormallikler, **hemoglobinopati** adıyla anılan en yaygın genetik hastalık grubunu oluşturur.



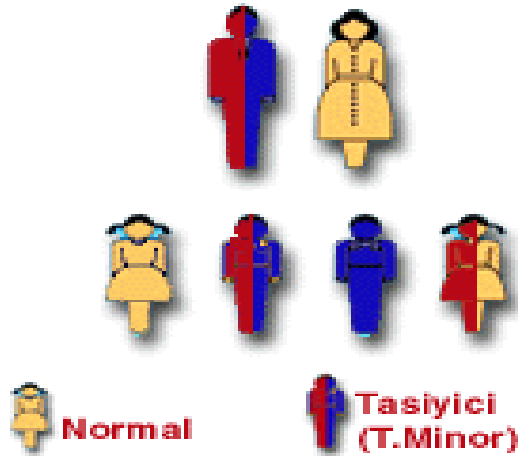
❑ Gen ifade edilişinde değişme -  $\alpha$  veya  $\beta$  zinciri genlerinden biri eksikse veya ekspresyonunda bozukluk varsa, o zincir yapılamaz. Geni normal olan diğer zincirin sentezi kompensasyon amacıyla artar. Bu bozukluk **Talasemi (Thalassemia)** adıyla anılır.

Akdeniz çevresinde sık görülmesi nedeniyle, adı Thalassa: Deniz sözcüğünden türetilmiştir.

Kalıtsal, hipokrom, mikrositer bir hemolitik anemidir.

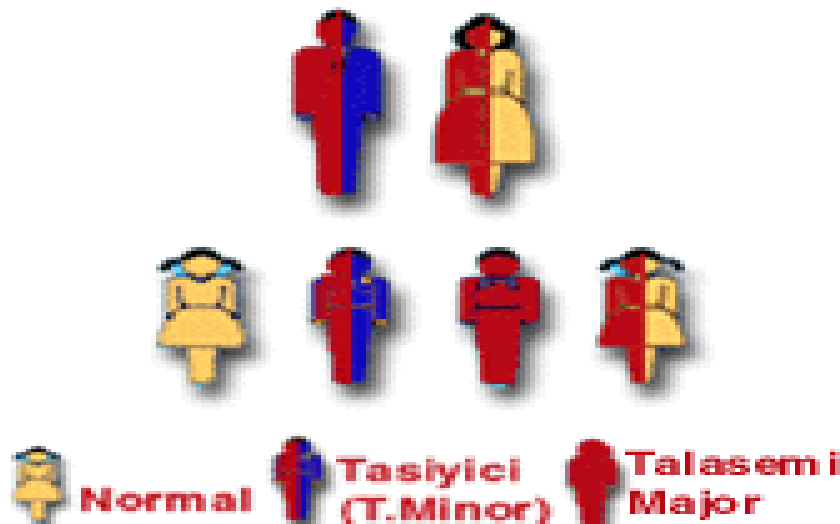
- **Thalassemia minor** (heterozigotlar) - klinik olarak asemptomatiktir.

Kromozom çiftlerinden yalnız biri hastalık karakterini taşımaktadır, diğeri yeteri kadar polipeptid zinciri yapımını sağlar.



Anne ve babadan sadece biri talasemi taşıyıcısı (talasemi Minör) ise doğacak çocuklarının taşıyıcı olma olasılığı % 50 dir. Talasemi major olma olasılıkları ise yoktur.

- **Thalassemia major** (homozigotlar) – polipeptid zincirlerinden birisinde önemli bir azalma olduğundan bunun yerine diğeri polipeptid zincirlerinin yapımı artar.



Hem anne hem de baba Akdeniz Anemisi taşıyıcısı (talasemi Minör) ise doğacak çocukların talasemi major olma olasılığı % 25, taşıyıcı olma olasılığı % 50 olacaktır. Ancak % 25 olasılıkla çocuk normal olacaktır.

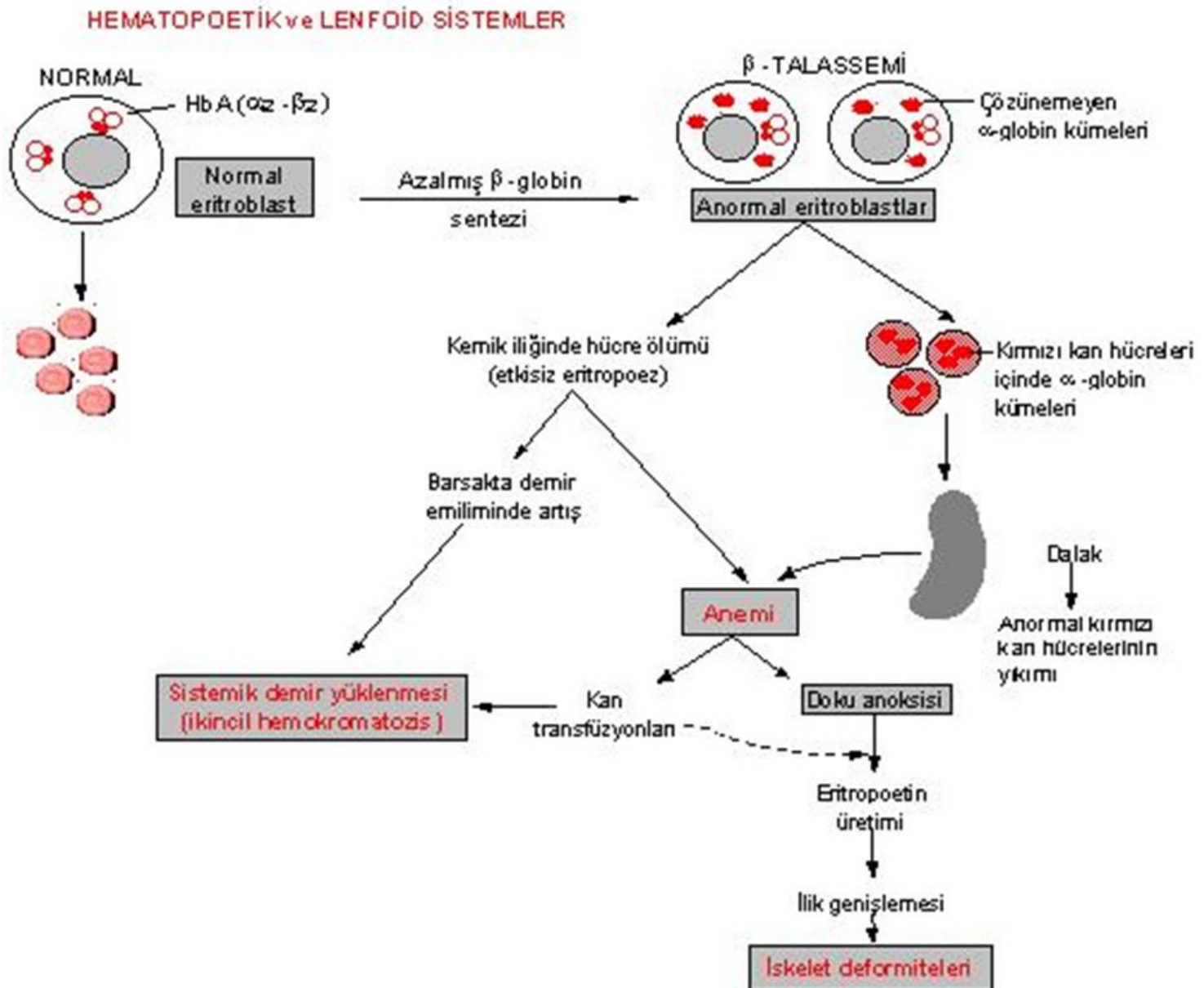
**$\alpha$ -Talasemi** -  $\alpha$ -zinciri sentezinin azalması

Hb H ( $\beta_4$ )

Hb Bart ( $\gamma_4$ ) - Hidrops fetalis;  $\alpha$ -Talasemi major (homozigotlar)

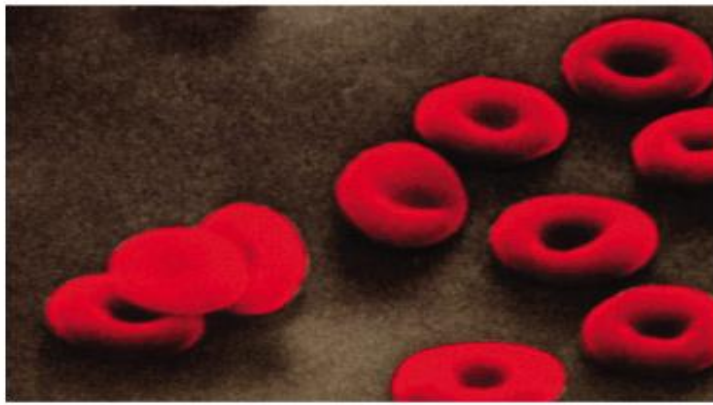
**$\beta$ -Talasemi** -  $\beta$ -zinciri sentezinin azalması

Cooley anemisi;  $\beta$ -Talasemi major-**ağır hipokrom anemi**



□ Amino asit dizilişinde değişme: En sık rastlanan hemoglobinopati olan **Orak hücre anemisi** bu grupta yer alır. Hb'nin  $\beta$  zincirinde 6. sıradaki glutamik asit yerine valin geçmiştir. Bu değişikliğin sebebi, DNA'da adenin yerine timin gelmesidir. Mutant hemoglobin, İngilizce orak anlamına gelen 'sickle' kelimesinin 'S' harfiyle gösterilir.

**HbS** ( $\alpha_2\beta^s_2$ )  $\beta^6 \text{ glu} \Rightarrow \text{val}$



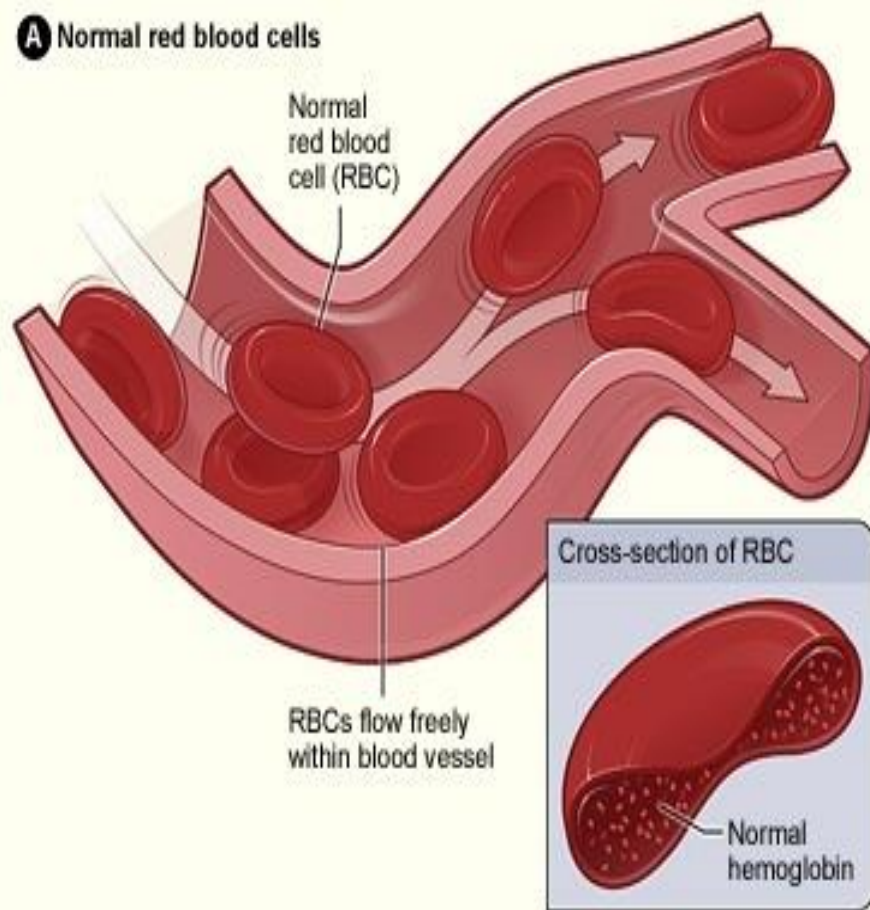
|     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | His | Leu | Thr | Pro | Glu | Glu | ... |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   |     |



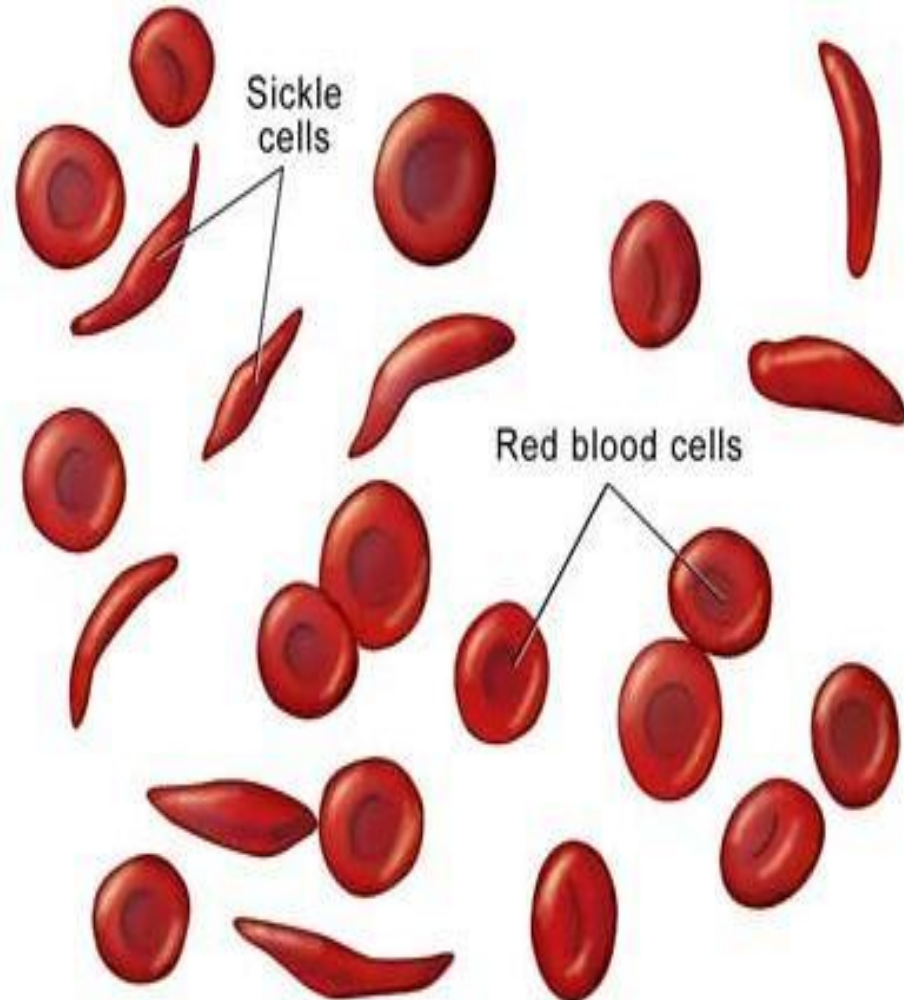
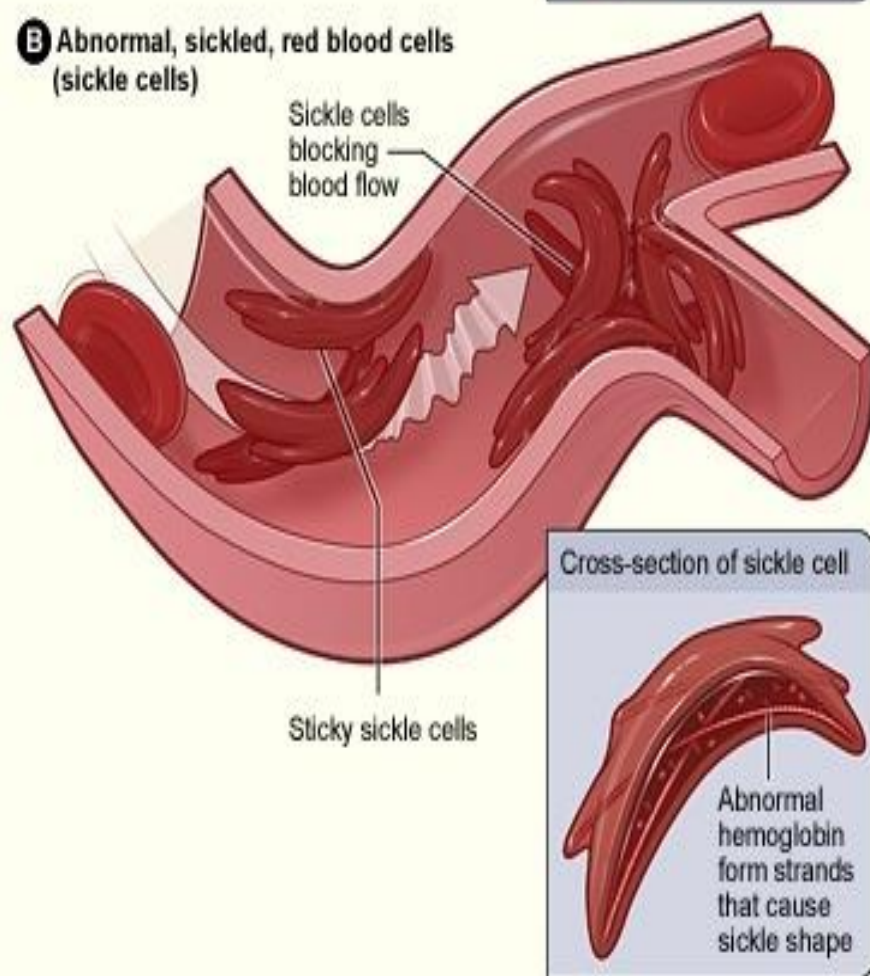
|     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | His | Leu | Thr | Pro | Val | Glu | ... |
| 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   |     |

Oksijen basıncının düşük olduğu dokularda eritrositler orak şeklini alır. Orak hücreleri küçük kan damarlarını tıkayarak bazı organların ya da dokuların yeterli oksijen almasını engeller. Bu durum, şiddetli ağrı ataklarına neden olabilir (orak hücre krizi).

**A** Normal red blood cells



**B** Abnormal, sickled, red blood cells (sickle cells)



Normal red blood cell

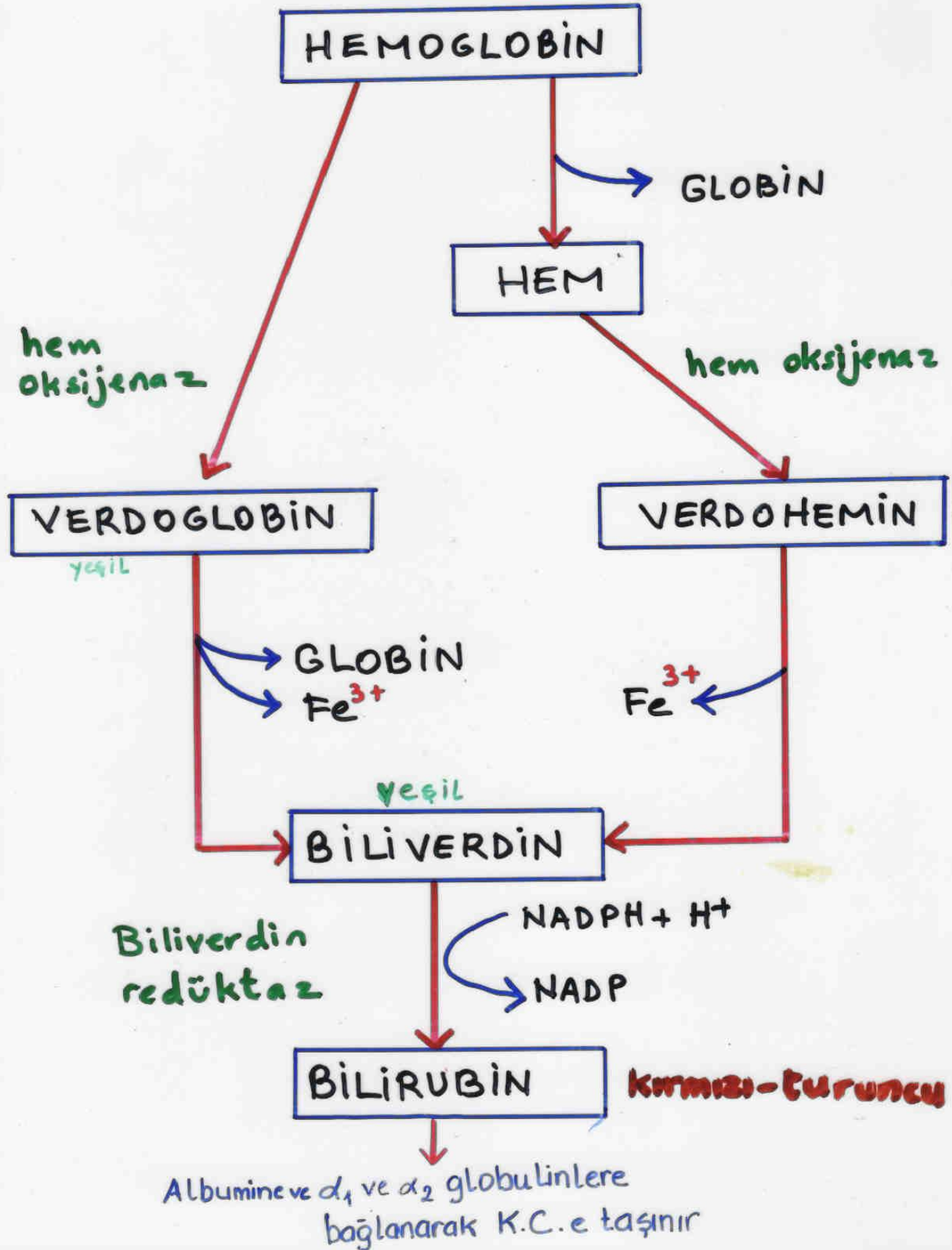


Sickled red blood cell

## Hemoglobinin yıkılışı

- Hb, eritrositlerin kemik iliğinden dolaşıma geçişinden 120-130 gün sonra, retiküloendotelyal sistem hücrelerini içeren dalak, karaciğer ve özellikle kemik iliğinde yıkılır.
- Erişkin bir insanda, fizyolojik şartlar altında, her saat  $1-2 \times 10^8$  (yüz-ikiyüz milyar) eritrosit yıkılır.

Retikuloendotelial  
sistem hücreleri



## Hemoglobin



Globin

Amino  
asidler

## HEM

*Hem oksijenaz*



NADPH + O<sub>2</sub>

transferrin

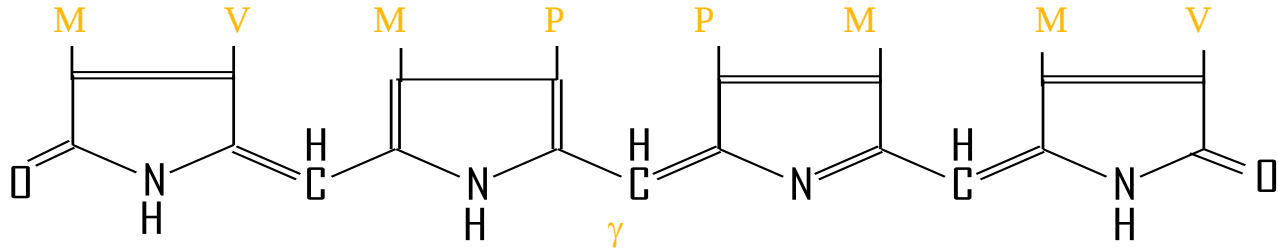
Kemik iliği  
hemopoez

Ferritin (k.c.)

miyoglobin

hemosiderin

CO + Fe<sup>+3</sup> + NADP<sup>+</sup>



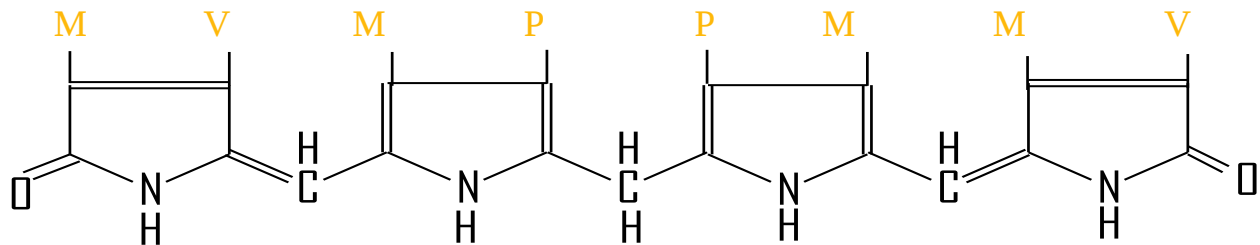
## Biliverdin



*Biliverdin redüktaz*

NADPH

NADP<sup>+</sup>



## Bilirubin



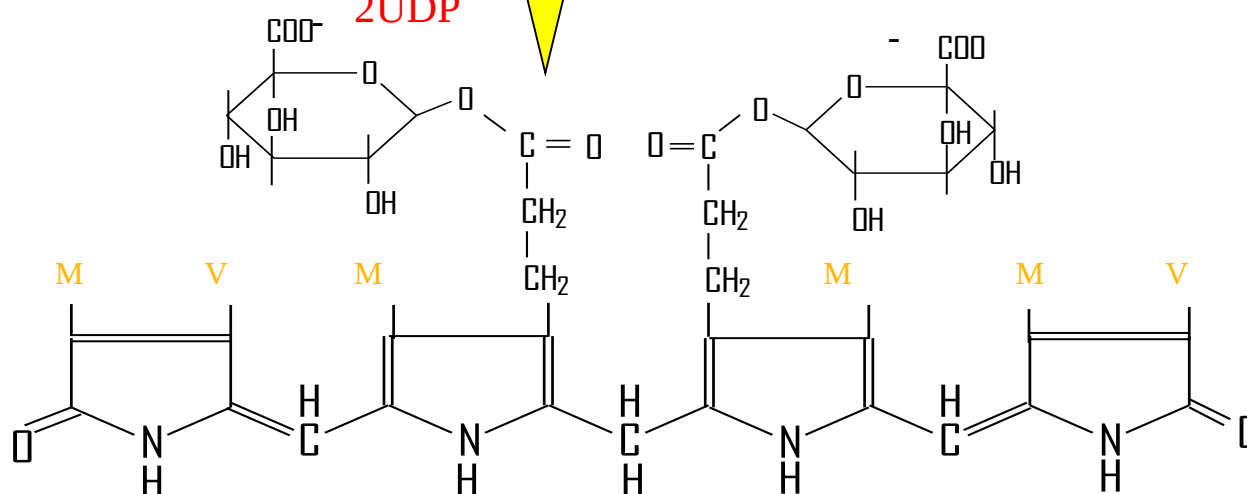
## Serum albumin

## Bilirubin – albumin (Serbest bilirubin)

## Bilirubin UDP- glukuronil transferaz

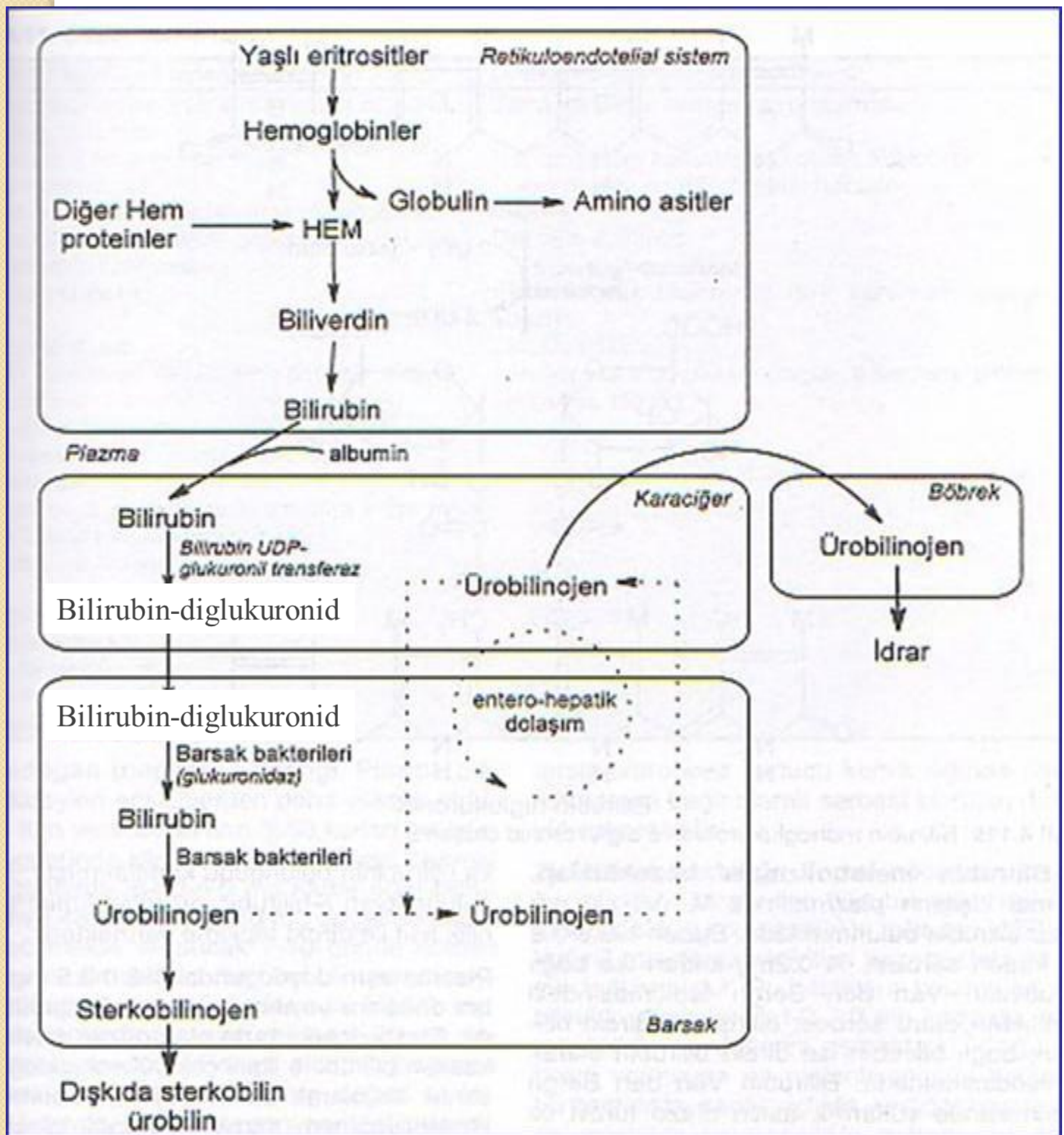
2 UDP Glukuronat

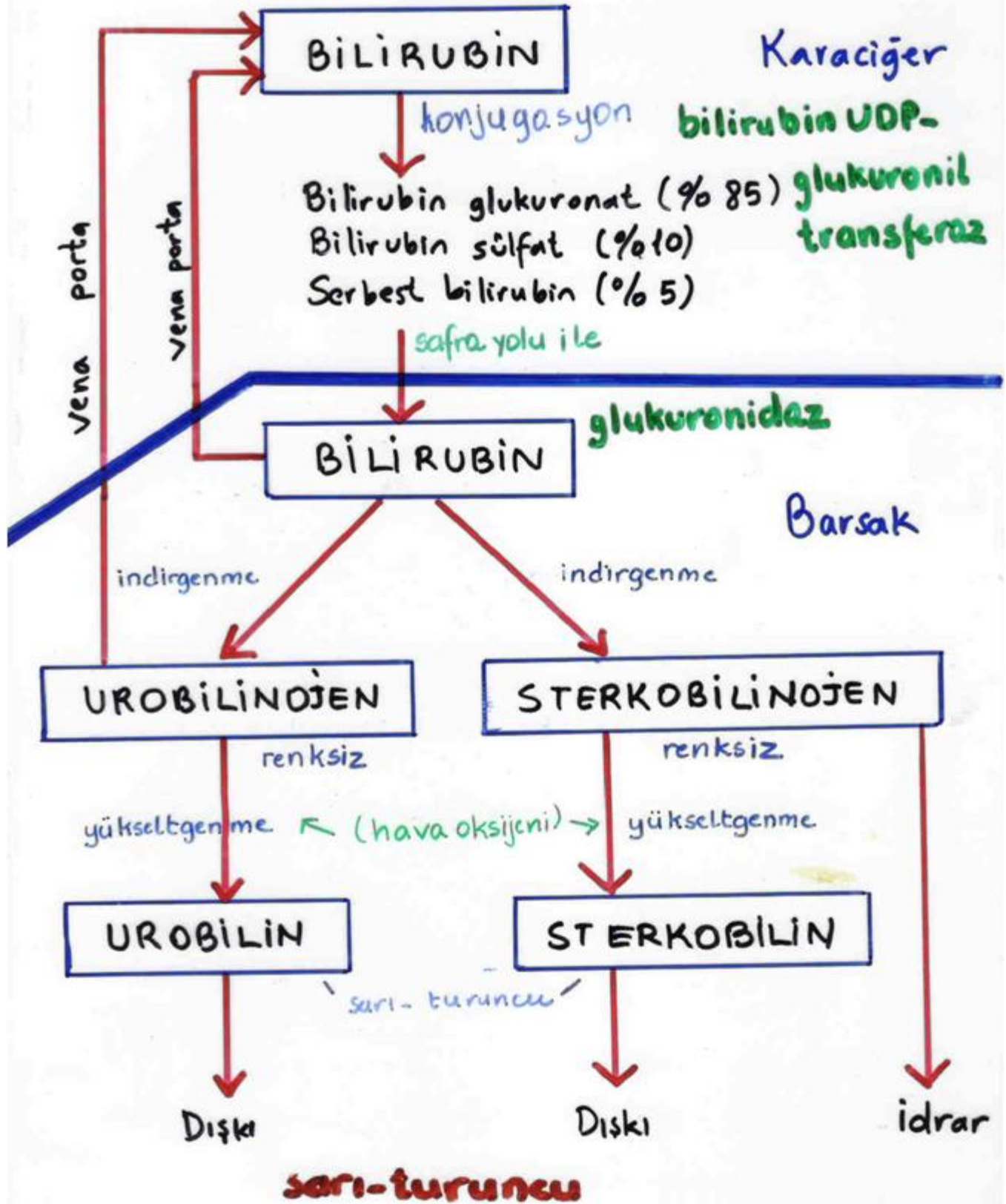
2UDP



## Bilirubin diglukuronat (Konjuge bilirubin)

K  
A  
R  
A  
C  
İ  
Ğ  
E  
R





# BİLİRUBİN

Serumda iki tip bilirubin bulunur:

**Serbest** (ankonjuge= indirekt) ve **bağlı** (konjuge=direkt) bilirubin  
Direkt ve indirekt bilirubin terimleri serumda bilirubin ölçümü için kullanılan **Van den Bergh** reaksiyonuna dayanır.

Bu reaksiyonda, bilirubin sülfanilik asidin diazo türevi ile reaksiyona girerek kolorimetrik olarak ölçülebilen pembe-kırmızı renkli bileşikler oluşturur. Konjuge bilirubin suda çözündüğünden kolaylıkla reaksiyona girerken, serbest bilirubin suda çözünmediğinden ancak etanol, metanol, dimetilsülfoksit gibi organik çözücüler kullanıldığında bu reaksiyonu verir.

Serbest bilirubin suda çözünmediğinden, idrara geçmez.

İdrarda saptanan bilirubin hidrofilik olan konjuge bilirubindir.  
(bilirubinüri)

**Normal değerler (Serumda):** % 0.3-1.0 mg total bilirubin

Serbest bilirubin : 0.3-0.8 mg/dl

Bağlı bilirubin : < 0.2 mg/dl

|                             | Bağlı<br>(direkt)         | Serbest<br>(indirekt) |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Yapı                        | Bilirubin<br>diglukuronat | Bilirubin             |
| Suda erirlik                | +                         | -                     |
| Alkolde                     | +                         | +                     |
| Beyin dokusuna ilgisi       | düşük                     | Çok fazla             |
| İdrara geçme                | +                         | -                     |
| Van den Bergh<br>reaksiyonu | direkt                    | indirekt              |

# Bilirubin Metabolizması Bozuklukları

Sarılık (ikter) bilirubin birikimine bağı olarak deride ve skleradaki sarımsı renk değışikliğidir.

Serumda total bilirubin düzeyi 1 mg/dL' nin üzerine çıktığında, bu durum **hiperbilirubinemi** olarak adlandırılır. 2-2.5 mg/dL'yi aştığında ise deri, sklera ve diğerk dokulara geçer ve 'sarılık' meydana gelir.

Sarılıklar, patolojinin kökenine göre;

1. **Prehepatik** (karaciğerk öncesi, hemolitik) sarılık
2. **Hepatik sarılık**
3. **Posthepatik sarılık** (karaciğerk sonrası, obstrüktif ikter=tıkanma sarılığı, mekanik sarılık)



## 1. Prehepatik (karaciğer öncesi, hemolitik) sarılık

Nedeni – Hemoliz, İdrarda bilirubin yok!



## 2. Hepatik sarılık

Nedeni –hepatosit fonksiyon bozukluğu

Bilirubinin karaciğere alınması, konjugasyonu veya safraya atılım basamaklarında defekt

Yenidoğan sarılığı: UDP-glukuronil transferaz düzeyleri düşüktür.

Serbest bilirubin düzeyleri 5-10 mg/dL, tedavi fototerapi (mavi ışık)

% 20-25 mg/dL değerini aşarsa (prematüre doğanlarda), bilirubin kan beyin bariyerini geçer, beyinde birikir→

**Bilirubin ensefalopati veya kernikterus (nörolojik sekeller ve ölüm)**

Gilbert sendromu (Bilirubinin karaciğere alınması yetersiz)

Crigler-Najjar sendromu (UDP-glukuronil transferaz yokluğu, eksikliği)

Dubin-Johnson ve Rotor sendromları (Safraya atılım bozuk)

Hepatit ve siroz

## 3. Posthepatik sarılık (karaciğer sonrası, obstrüktif ikter=tıkanma sarılığı)

Nedeni – Safra kanalının tıkanması , idrarda bilirubin (+)