

Demir Metabolizması ve Herediter Hemokromatozis

Yekta TÜZÜN¹, Mustafa YAKUT²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Vücutta aşırı miktarlarda demir birikimi özellikle karaciğer, pankreas ve diğer endokrin organlar ve kalp başta olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerde hasara yol açar. Hemokromatozis terimi, bütün demir birikim hastalıklarını kapsamaktadır. Demir birikim hastalıklarından bazısının altında hastalığı oluşturacak herhangi ikincil bir bozukluk bulunmamaktadır ve bunlar *primer hemokromatozis* olarak isimlendirilir. Diğerleri başka bir hastalığa, özellikle ineffectif eritropoez ile ilişkili hastalıklara bağlı gelişir ki bunlar *sekonder* olarak tanımlanır. Geleneksel olarak genetik aşırı demir birikimi herediter veya idiopatik hemokromatozis olarak isimlendirilir. Feder ve arkadaşları tarafından 1996 yılında Herediter hemokromatozis'den (HH) sorumlu olduğu tespit edilen HFE'nin iki major mutasyonu olan C282Y ve H63D'nin 6. kromozomda tespiti HH'in major formlarının belirlenmesinde dönüm noktası oldu (1). Primer HH'nin en yaygın formu HFE'nin C282Y mutasyonuna bağlı olup bu mutasyonun sıklığı kuzey Avrupa kökenlilerde yaklaşık olarak 1/250 idi (2). Ancak hikâyenin sonu değildi. Bu gelişmelerin paralelinde demir homeostazisinde ve regülasyonunda görevli çeşitli protein ve genler bulunmuş ve böylece demirin hücre içine alınması ve salınması daha anlaşılır olmuştur. Yakın zamanda hemojuvelin, ferroportin, hepsidin, divalent metal transporter-1 ve transferrin reseptör-2 proteinlerini kodlayan genlerdeki bozukluklarda demir birikimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bunlar

hemokromatozisin non-HFE formları olarak sınıflandırılmaktadırlar.

HH demir homeostazisi ile ilgili çeşitli genlerde mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal resessif geçişli bir demir metabolizma hastalığıdır. Dokulara aşırı demir birikimi sonucunda karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom, diyabetes mellitus ve diğer endokrinopatiler, artropati, kardiyomyopati ve yaşam süresinde kısalma görülebilmektedir. Hastalığın erken dönemde tespit edilmesi ile zamanında uygulanan flebotomi ile bu komplikasyonlar önlenilmekte ve normal sağkalım sürelerine ulaşabilmektedir (3,4). Güncel gelişmeler ışığında, HH ile ilgili erken tanı, uygun maliyet etkin tarama programları ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ile ilgili bilgilerimiz hızla artmaktadır. Bu derlemede yeni gelişmeleriyle demir emilim mekanizmaları ve HH'nin temel özellikleri, tanısı ve tedavi yaklaşımları incelenmiştir.

DEMİR METABOLİZMASI

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmesine rağmen hücre düzeyde moleküler kontrol, emilim, depolanma, organizmada demir döngüsünün moleküler yolları son yıllardaki yeni protein ve genlerin keşfi ile daha anlaşılır hale gelmiştir. Elektron alıp verme yeteneği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Demir vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan fer-

rik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir yandan olumluken öte yandan demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri ileri derecede zararlı ve toksiktir. Bu nedenle demir serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferrinle taşınır, ferritinde depolanır ve böylece organizmada demir konsantrasyonu çok sıkı bir denetim altında tutulmaya çalışılır.

Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u miyoglobin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde. Kalan %20-30'u ihtiyaç halinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır. Organizma demiri yararları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya programlanmıştır. Fazlası toksik olan bu elementin vücuttaki miktarının devamlılığı intestinal emilimin ile düzenlenir. Organizmadan fazla demirin atılımı ile ilgili bir mekanizma yoktur. Kanamalar, gastrointestinal sistemden dökülen epiteliyal hücrelerle az miktarda kayıp ve aşırı miktarda demir birikimi olan hastalarda demir yüklü makrofajların dökülmesinden başka demir kaybı olmaz. Yani aşırı demir birikiminin altında yatan gerçek, demirin intestinal mukozadan emilimindeki bozuluktur.

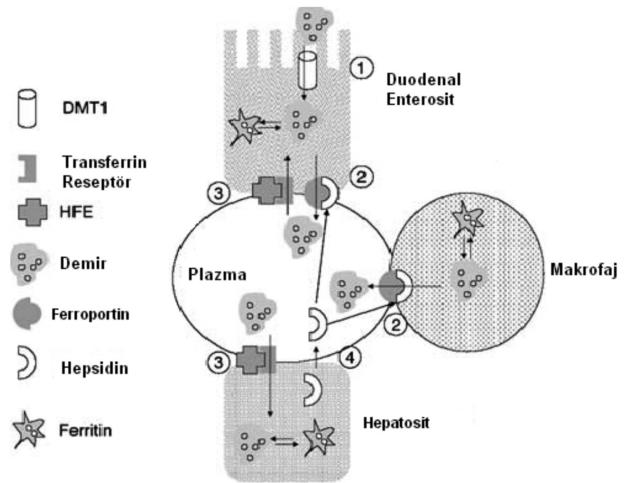
Demirin Emilimi

Duodenal enterositlerden yaklaşık olarak 1-2 mg/gün demir alınır ve enterositlerden dökülme ile de yine bu oranda demir kaybedilir. Demir havuzu oldukça değişkenlik göstermek kaydıyla hepatic demir reproduktif çağdaki kadınlarda yaklaşık 300 mg erişkin erkeklerde 1 gr kadardır. Hemokromatozisli hastalarda bu oran 25-30 grama kadar ulaşabilmektedir. Günlük demir emilimi bu hastalarda 3-5 mg/gün'e ulaşırken günlük atılım ancak 2-3 mg ile sınırlı kalmaktadır.

Et yemekle alınan (hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan) hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilim yolları birbirinden oldukça farklıdır. Hem, duodenal enterosite eskiden hem vesikülü denilen şimdi ise yeni tanımlanan hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Mukozal hücre içinde hemin porfirin halkası hem oksijenaz enzimi aracılığıyla açılır, demir açığa çıktıktan sonra birleşerek inorganik demirle aynı şekilde devam eder. Enterositten plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır.

Inorganik demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem içinde düzenlenmektedir. Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümen duodenal villusta enterosite alımı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. Emilimde ilk basamak bu ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCYTB) (ferreredüktaz olarak fonksiyon gören bir enzimdir) tarafından ferröz (Fe^{+2}) şekle redükte edilmesidir. Fe^{+2} olgun enterositin lümen bakan yüzeyinde bulunan divalan metal transporter 1 (DMT1) ile luminal yüzeyden enterosit içine alınır. DMT1 nonhem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal ekfoliasyon ile atılır. Organizmada demir ihtiyacı varsa, emilimden sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferrine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homologu ve bir transmembran proteinini olan hefaestin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilmelidir. Ferroportin aracılığıyla demirin hücreden çıkışı önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir. Vücuttaki demir dengesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hepsidin özellikle duodenal enterositlerde ve makrofajlarda ferroportinin aktivitesini azaltmaktadır (ikinci basamak).



Şekil 1. Vücutta demir dengesi. Birinci Basamak: DMT1 aracılığıyla demirin matür enterositlerin içine alınışı. İkinci Basamak: Ferroportin aracılığıyla demirin enterosit ve makrofajlardan sirkülasyona geçişi. Üçüncü Basamak: Duodenal enterositlerde ve hepatositlerde transferin reseptör-2 ve HFE kompleksi aracılığıyla sirkülasyondaki demirin transferrine yüklenmesi. Dördüncü Basamak: Hepatositte hepsidin üretilmesi ve sirkülasyona salınımı.

Demirin Hücreler Tarafından Alınması

Ferroportin ile enterosit dışına alınan ve hefaestin ile okside edilerek Fe⁺³ forma dönüştürülen demir, transferrine yüklenmekten sonra ağırlıklı olarak eritrosit öncülleri olmak üzere hücrelere taşınır. Her transferrin molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Hefaestin eksikliğinde duodenal enterositlerde demir fazlalığı ve demir emilim bozukluğuna bağlı hipokrom mikrositer anemi olduğu gösterilmiştir. Hücreler çeşitli şekillerde demiri alırlar. Makrofajlar önce fagositte ettikleri sirküle eden yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden demir alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır. Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır. Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenbilmesi için yine ferrik forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon ve transferrine yüklenme işinde plazmada bakıra bağlı ferriksidaz olan ve karaciğerde sentezlenen seruloplazmin rol almaktadır. Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler. Transferrinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda plazmada serbest transferrine bağlı olmayan demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer, kalp hücrelerine ve endokrin organlara kolaylıkla girebilir ve hücresele düzeyde hasar oluşturabilir.

İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı transferin reseptörü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısmında ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde milyonlarca da kemik iliği eritrosit öncüllerinde bulunur. TfR2 TfR1'in homoloğu olup bu reseptöre diferrik transferin bağlanır. TfR1'in tersine tüm hücrelerde değil en çok karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde bulunur. TfR2 demir depoları sinyallerini karaciğere iletmede önemlidir. TfR2 gen mutasyonunun herediter hemokromatosis'e yol açması ve hepsidin ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Organizmadaki Demir Dengesi

Hücresele düzeyde demir regülasyonunun moleküler kontrolü; demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonel düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme sitoplazmada

bulunan ve hücre içinde demiri hisseden, hücresele demir sensör proteinleri olan iron regülatuar proteinler (IRP) ile demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içeren ve iron responsive elementler denilen (IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Ferritin, ferroportin ve delta aminolevulinik asit sentetazdaki (eALA-S) IRE motifleri 5' non coding bölgesindedir. Transferin reseptör 1 ve DMT1 gibi demir transportunda yer alan proteinlerin IRE bölgeleri onları kodlayan mRNA'ların 3' bölgesinde bulunurlar. Bu iki farklı yerlerden bağlanma tamamen farklı etkilere neden olur. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin reseptörü (TfR) ve DMT1'in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve eALA-S'in sentezlerini durdurur. Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücresele demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmekte, stoplazmik demir miktarına göre gereğinde demir alımı gereğinde depolama yapılmaktadır. Hücresele demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup, degradasyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak ortalıkta bulunan demir de depolanır.

Organizmanın Sellüler Demir Dengesi

İntestinal demir emilimi IRP/IRE sistemi tarafından regüle edilmektedir. Demirin sistemik regülasyonu, duodenal olgun enterositlerin ne kadar demir alacakları apikal DMT1 düzeyine bağlıdır ve bu düzey bazoleteral taraftan HFE ile sinyal alan kript hücreseledeki demir miktarının etkilediği IRP/IRE sistemi tarafından ayarlanır. Kript HFE'si plazmadaki TfR1 ile fizyolojik ilişkisi ile organizma demir durumunu hissederek kript içi demir miktarını belirler. HFE β2 mikroglobülinle hücre yüzeyine gelip demirle doymuş transferrinle temas edip kripte demir alınmasını sağlar. Kript içinde demir miktarı ayarlanır. HFE eksikliğinde kript içinde demir eksikliği oluşur ve 2-3 gün sonra kript olgun enterosit olunca eksik demire göre yanlış programlandığı için fazla sentezlenmiş DMT1 de fazlaca demir alınmasına ve enterosit içinde demir birikimine neden olur. Barsak hücresi içinde demir fazlalığı oluşacağı için IRP/IRE bağlanması olamayacak ferroportin sentezi artarak absorbe edilen demir plazmaya verilecektir. Otozomal resesif kalıtılan HFE gen mutasyonu sonucu HFE eksikliği erişkin tipi olan ve en çok görülen hemokromatosis'e yol açmaktadır.

Organizmanın Sistemik Demir Dengesi

Hepsidin keşfinden sonra organizmada demir dengesinin karaciğerde hepatositlerde sentezlenen bir antimikrobiyal protein olan hepsidin aracılığıyla düzenlendiği anlaşılmıştır. Hepsidin demir metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Duodenal demir emilimini ve makrofaj demirinin salınımını engelliyerek organizmada demiri azaltarak demir dengesini düzenlemektedir. *Hepsidin vücudun demir dengesinin düzenlenmesinde santral rol oynamaktadır.* Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Son olarak bakterial patojenlere karşı miyeloid hücrelerde de sentezlendiği gösterilmiş ve bu enfeksiyonlarda ve kronik hastalıklarda görülen anemilerin anlaşılmasında aşama olmuştur. Geni 19. kromozomda HAMP genidir. Hepsidin fazla yapımı olan canlılarda ve hepsidin yapan tümörlerde demir kullanımı bozulduğu için ciddi demir eksikliği ortaya çıkar. HAMP geni mutasyonu ile hepsidin eksikliği olduğunda da ağır demir birikimi olur. Hepsidin demir regülasyonunu, demirin kullanımı ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır. Enflamasyon ister akut isterse kronik olsun hipoferrinemi ile sonuçlanır. Buna neden olan faktörlerden en önemlisi de akut faz proteini olarak artan hepsidindir. Demir aşırı birikiminde ve IL-1 ve 6 uyarımı ile hepsidin mRNA'sı upregüle olur. Downregülasyonu ise hipokside görülür. Hepsidin hipoksi ve sitokin aracılı regülasyonu hepatositlerde meydana

gelir ancak demir aşırı birikiminin nasıl olup da hepatositlerde hepsidin üretimini arttırdığı gizemini korumaktadır. Ancak demir metabolizmasında görev alan yapılardan transferin reseptör 2'nin olasılıkla hepsidin transkripsiyonunu uyardığı düşünülmektedir (4-6).

Özetle

- Hepsidin salınımını kontrol eden maddeler şunlardır: HFE-TFR2, Hemojuvelin.
- Plazmada demir az olduğu veya bazal şartlarda HFE, TFR-1 ile bir kompleks teşkil eder. Böylece HFE'nin aktivitesi bloke edilir.
- Plazmada demir arttığında rekabet içinde olan TFR-1 reseptörü ile birleşir. HFE serbest kalarak TFR-2 reseptörü ile birleşir. Hemojuvelin yardımıyla bir ileti vasıtasıyla hepsidin yapılmasını sağlar.
- Böylece diferrik transferinle hepsidin salınımı kontrol altına alınmış olur.
- Ancak eritroid regülörü mekanizması henüz iyice anlaşılmamıştır.
- Hepsidin ferroportinle birleşerek onu internalize eder ve yıkılmasına neden olur.

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS'İN SINIFLAMASI

En yaygın görülen form HFE geniyle ilişkili HH iken tanımlanan yeni mutasyonlarla hastalığın diğer subgrupları da ortaya konmuştur. Demir birikiminin diğer kalıtsal formlarına HFE ilişkili olmayan HH denir. Genetik demir aşırı birikim hastalıklarının sınıflamasında tip 1, HFE gen mutasyonu ile seyreden klasik HH'i tanımlar (7). Tip 2, juvenil hemokromatozis olarak isimlendirilen ve erken yaşta daha ağır demir birikimi ile karakterize iki genetik mutasyonu içerir. Tip 2A hemojuvelin (HJV) mutasyonunu içeren tipi iken, Tip 2A HAMP

Tablo 1. Genetik geçişli demir birikim hastalıklarının sınıflaması

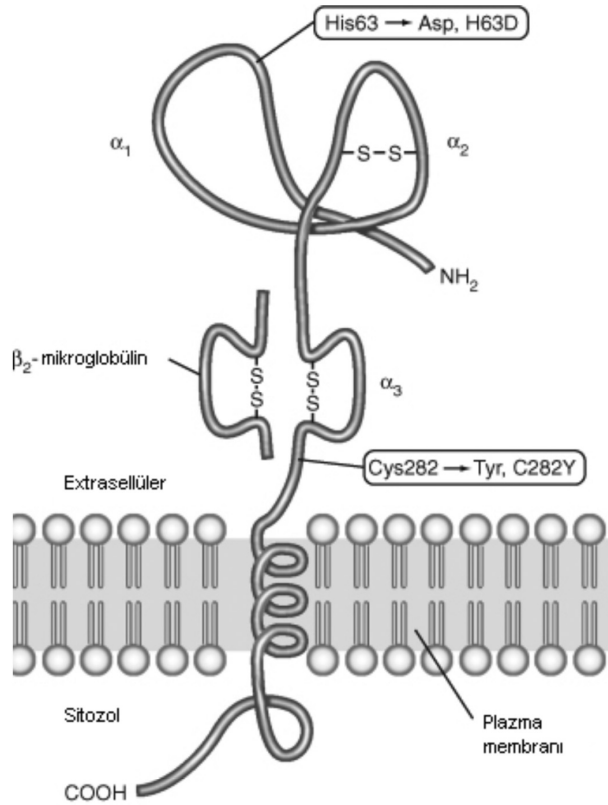
Tanım	Tip	Etkilenen kromozom	Mutant protein	Geçiş şekli
Hemokromatozis	1	6	HFE	Otozomal resesif
Juvenil hemokromatozis	2A	1	Hemojuvelin (HJV)	Otozomal resesif
Juvenil hemokromatozis	2B	19	Hepsidin (HAMP)	Otozomal resesif
Hemokromatozis	3	7	Transferin Reseptör 2	Otozomal resesif
Ferroportin hastalığı (Hemokromatozis)	4	2	Ferroportin (SLC40A1)	Otozomal dominant
Aseruloplazminemi	-	3	Seruloplazmin	Otozomal resesif

gen mutasyonunun görüldüğü hepsidin ağır fonksiyon kaybıyla seyreden tipidir (8). Tip 3 transferrin reseptör-2 TfR2 mutasyonu ile seyreden erişkin yaşta görülen ve klasik HFE gen mutasyonunun klinik özelliklerine benzerlik arz eden hastalık tipidir (9). Tip 4 ise ferroportin mutasyonundan kaynaklanan aşırı demir birikimi hastalığıdır.

Birçok herediter hemokromatozis tipinde hepsidin üretiminde yetersizlik veya reseptörüne bağlanmada yetersizlik dikkati çekmektedir. Bu da hepsidin herediter demir birikim hastalıklarında ve demir regülasyonunda ortak nokta olduğunu vurgulamaktadır.

HFE Proteini (Tip 1)

HFE geni 343 aminoasitlik bir protein olan HFE proteinini kodlar. Bu yapıyla HFE proteini major histokompatibilite kompleksi sınıf 1 (MHC-I) proteinleri ile benzerlik göstermektedir ancak antijen sunma özelliği yoktur (Şekil 2). Bununla beraber MHC-I molekülleri gibi β 2-mikroglobülin ile fiziksel olarak ilişkilidir. Proteindeki en yaygın mutasyon olan C282Y mutasyonunda, α 3 halkasındaki 282. aminoasitteki *sistein* yerine *tirozinin* geçmesi ve bu alandaki disülfid ba-



Şekil 2. HFE proteininin yapısı.

ğının ortadan kalkması ile meydana gelir. Bu bağın ortadan kalkması β 2-mikroglobüline bağlanmayı engeller. Bu mutant protein hücre yüzeyine tutunması bozuk, endoplazmik retikulum içinde retansiyona uğrayan ve daha hızlı yıkılan bir protein özelliği kazanır. Diğer mutasyon olan H63D mutasyonunda α 1 zincirinde 63. pozisyonadaki *histidin*, *aspartat* ile yer değiştirmiştir. Bu mutasyonun biyolojik etkisi C282Y mutasyonu kadar güçlü değildir.

HFE mutasyonunun demir birikimine nasıl neden olduğunu açıklamak üzere iki hipotez gündemdedir: 1-Hepsidin hipotezi, 2-Doudenal kript hücre programlama hipotezi. Hepsidin demirin negatif bir regülatörüdür ve bu proteinin ekspresyonu demir deposuyla ters ilişkilidir. Günümüzde sebebi tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte mutasyona uğramış HFE proteini olanlarda uygunsuz olarak daha az eksprese edilir ve olasılıkla HFE proteini, hepatositlerde demir depo algılayıcı sisteminin önemli bir parçasıdır. Diğer daha eski olan hipoteze göre duodenal kript hücreleri vücut depo demirinin esas algılayıcısıdır ve demir emiliminin esas belirleyicilerdir. Bu modele göre HFE'nin TfR1 ile ilişkisi duodenal kript hücrelerinin serumdaki demir depolarını algılamasını sağlar ve buna göre kript hücrelerinden demirin seruma serbestleştirilmesi kolaylaştırılır. HFE proteinindeki fonksiyon kaybı kript içinde rölatif bir demir yetersizliği algısına sebep olur ve demir emiliminde artış görülür. Ancak ilk model yani hepsidin demir regülasyonunda santral rol oynadığı hipotezi günümüzde daha çok taraftar bulmaktadır (10-12).

C282Y mutasyonu, Kuzey Avrupa kökenlilerde görülen en yaygın HFE gen mutasyonudur. Avrupa'da kuzeyden güneye doğru görülme sıklığında azalma görülmektedir. H63D mutasyonu dünya genelinde daha yaygın görülen bir mutasyondur. Klinik etkisi daha zayıf olmakla birlikte homozigot veya C282Y ile compound heterozigot mutasyonunun HH riskini arttırdığı bildirilmektedir (13).

Jüvenil Hemokromatozis (JH) (Tip 2)

Genellikle 30 yaşından önce başlar ve klasik HFE ilişkili HH'den daha şiddetli seyreder. Otozomal resesif genetik geçiş gösterir. Klasik tipten farklı olarak her iki cinste de eşit görülür. Hipogonadizm ve kardiyomiyopati sık görülür. Başvuru sırasındaki en sık belirti hipogonadizme ait semptomlardır (14). Şiddetli ve hızlı demir birikimi JH'de sıklıkla kalp yetersizliği nedeniyle ölümlerle sonuçlanır.

Hemojuvelin İlişkili Hemokromatozis (Tip 2A)

JH'den sorumlu gen kromozom 1q'da 2004 yılında 12 JH'li ailede tespit edilmiştir (8). HFE2 orijinal adıyla tanımlanan hemojuvelin "Repulsive Guidance molekül" (RGM) ailesinin bir üyesidir. Çok sayıda tespit edilen mutasyonlardan en yaygın görüleni de G320V mutasyonudur (8). RGM proteinleri Bone morfogenetik proteinlerinin (BMP) koreseptörleri olarak fonksiyon yapabilirler. Hemojuvelinin de BMP'nin koreseptörü olduğu belirlenmiştir. Hemojuvelinin diferrik transferinle olan hepsidin mRNA ekspresyonunu BMP4 sinyali üzerinden yönlendirdiği düşünülmektedir. BMP direkt olarak hepsidini artırır, demiri azaltır. Çalışmalarda hemojuvelin ile hepsidin düzeylerinin korelasyon göstermesi demir yüklenmesine cevabın en olası mediatörünün hemojuvelin olduğunu düşündürmektedir (15).

Hepsidin İlişkili Hemokromatozis (Tip 2B)

Ağır JH olup da 1q21 kromozomunda mutasyon olmayanlarda hepsidin, 19. kromozomda lokalize olan, (HAMP) geninde mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonun tespitinden sonra birçok yeni vaka literatüre sunulmuştur (16, 17). Bu hastalarda demir yetersizliğine rağmen hepsidin yetersiz yapıldığı gösterilmiştir. Hastalığın ağırlığı hepsidin düzeyinin ne kadar yetersiz kaldığına bağlıdır.

Transferin Reseptör 2 İlişkili Hemokromatozis (Tip 3)

Yedinci kromozomun kısa kolunda (7q22) 2000 yılında tanımlanmıştır. Tfr2 mutasyonu olan bireylerde klisik HH'e benzer fenotipte demir aşırı birikimi izlenir (18). Tfr2'nin esas etkisi demir bağlı transferinin alımından ziyade demir deposunun sensörü olan hepsidin regülasyonudur. Hem hayvan modellerinde hem de Tip 3 HH'li hastalarda demir deposuna göre azalmış hepsidin düzeyleri tespit edilmiştir (19). Hastalığın başlangıç yaşı ve klinik özellikleri genellikle klasik HH'e benzerdir.

Ferroportin Hastalığı (Tip 4)

Ferroportin demirin hücreden plazmaya atılmasını ve bir ferriksidaz olan hefastinin yardımı ile plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Diğer herediter demir aşırı birikim hastalıklarından farklı olarak otozomal dominant kalıtılır. Ferroportine bağlı olan bu mutasyonun ilk tanımlanması 2001 yılında aspartat yerine histidinin translokasyonunun (N144H) gösterilmesi ile olmuştur (20). Aynı yıl İtalyan bir ailede aspartatın yerini alaninin aldığı (A77D) mutasyonu gös-

terilmiştir (21). İki farklı tip sonuca yol açan mutasyon tanımlanmıştır. Birinci grupta ferroportinin makrofaj membranında eksikliği olmakta ve hepsidin rezistansı oluşmaktadır. Bunda makrofaj tipi demir birikimi olur. İkinci tip mutasyonda hepsidin bağlanması olur fakat ferroportin hücre içine alınıp degrade edilemez ve bunda görülen demir birikimi ise parankimaldır.

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS'TE KLİNİK ÖZELLİKLER

Günümüzde mutasyonlar tespit edildikten sonra, HFE ilişkili HH hastaları herhangi bir belirti veya bulgu göstermeden de, homozigot hastaların aile taraması esnasında veya rutin biyokimyasal incelemelerle tanınabilmektedir. Semptomatik hastalar 40-50 yaşlarında tanınabilirler. Genetik mutasyon sıklığı açısından kadın ve erkeklerde fark yokken birçok klinik çalışmada erkek kadın oranı, 2:1'den 8:1'e kadar değişmektedir. Tanının sadece hastalığın fenotipik özelliklerine dayandığı yıllarda, reproduktif çağda kadınların mens ve doğum yoluyla kan kayıpları nedeniyle kadınlarda hastalık olduğundan daha az teşhis edilmekteydi. Hastalarda en sık görülen belirtiler yorgunluk, bitkinlik, artralji, abdominal ağrı, libido kaybı ve erkeklerde impotanstır. Hepatomegali fiziki incelemede hastaların çoğunluğunda tespit edilen bir bulgudur. Hastalarda kapsüller gerilmeye bağlı karında non-spesifik sağ üst kadranda ağrısı görülebilir. Splenomegali ve kronik karaciğer hastalığının asit, ödem, sarılık gibi diğer bulguları da görülebilir. Diyabet erken tanı sürecinden dolayı daha az görülmektedir ve tipik olarak karaciğer sirozu gelişmeden önce görülmez. Ciltte görülen koyu kül rengi pigmentasyon artışı klinisyenler açısından uyarıcı olmalıdır.

HFE ilişkili HH kliniği, mutasyonlara bağlıdır. En yaygın görülen ve en belirgin demir aşırı birikimiyle karakterize durum C282Y homozigot hastalardır. C282Y/H63D birlikte heterozigot tespit edilen hastalar orta şiddette demir birikimi gösterirken, H63D homozigot ve C282Y heterozigot fenotipe sahip kişiler genellikle normaldir (22). HFE ilişkili HH'li hastalarda serum ferritin düzeyleri ve hepatik demir yükü artmıştır. Ancak hepatik demir yükü her zaman hasar oluşturacak kadar yaygın değildir ve bu hastalarda siroz görülme oranı 1960'lı yıllarda yaklaşık olarak %50 iken 1990'lı yıllarda %5-10'a kadar gerilemiştir (23). Serum transaminaz seviyelerinde ılımlı bir yükseklik söz konusudur. Tedavide uygulanan düzenli flebotomi ile enzimler tipik olarak normale döner.

Hastalık siroz gelişiminden sonra tespit edilirse düzenli tedaviye rağmen HCC gelişebilir (24). Erken tanı sebebiyle pankreasın demire daha az maruziyeti sonucu daha az görülen diyabet haricinde birçok endokrin disfonksiyon görülebilir. Erkeklerde impotans ve libido kaybı, primer testiküler yetersizliğin yanı sıra hipofize demir birikimi sonucu gelişen gonadotropin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Kardiyomyopati, atrial ve ventriküler disritmiler ve konjestif kalp yetersizliği görülebilir (25). HFE ilişkili HH'de klasik artropati 2. ve 3. metakorpofalangeal eklemlerde görülür. Hastaların yaklaşık %25-50'sinde görülen bu komplikasyon vücut demir yükü ile ilişkisiz bir durumdur. Eklem aralığında daralma, kondrokalsinozis, subkondral kist oluşumu, osteopeni ve eklemlerde şişme görülebilir (26). Ancak hastalığa bağlı artropati tipik olarak flebotomiden fayda görmez.

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS'TE TANI

Günümüzde tanı birinci basamak olarak biyokimyasal (transferin satürasyonu ve serum ferritin düzeyi) ve ikinci basamakta genetik (HFE ve diğer genlerin moleküler testleri) testlere dayanmaktadır. Böylece karaciğer biyopsisi ihtiyacında azalma görülmektedir. Transferin satürasyonu vücut demir birikimini göstermede en duyarlı tetkiktir ve çalışmalarda belirlenen eşik değer %45 olarak belirtilmiştir (27). Yapılan bir çalışmada 1990-1995 yılları arasında yeni tanınan hastaların %62'si bu yolla dikkati çekerek tanıya ulaşılmıştır. Kalan hastaların %14'ü aile üyelerinin taramasıyla tespit edilmiştir (28). Ferritin ve serum demir parametrelerinde açlık ölçümleri gerekmektedir. Çünkü normal bireylerin yaklaşık %50'sinde yemek sonrasında artmış demir düzeyleri görülebilmektedir. Serum ferritin düzeyleri için kadınlarda $>200 \mu\text{g/l}$ ve erkeklerde $>300 \mu\text{g/l}$ patolojik olarak kabul edilmektedir. Ferritin düzeyi karaciğerdeki harabiyet için de tahmin ettirici olabilir ve $>1000 \mu\text{g/l}$ eşik değeri karaciğer fibrozisinin varlığını düşündürülebilir (20). Ancak ferritin akut faz reaktanı olarak da yükselebildiğinden ve genç HH'li hastalarda henüz yükselmemiş olabileceğinden sensitivitesi düşüktür. Tip 4 HH'in bazı mutasyonlarında retikuloendotelial sistem organlarında aşırı demir birikimi ve yüksek ferritin düzeyi görülürken serum demir ve transferin satürasyonunun normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

Günümüzde serum demir parametrelerinde yükseklik tespit edildiğinde genetik test yapılması önerilmektedir. Eğer C282Y homozigot veya H63D ile compound heterozigot tespit edilirse ve serum ferritin düzeyi $>1000 \mu\text{g/l}$ ise hepatomegali yok

ve serum transaminaz düzeyleri normal ise karaciğer biyopsisi yapılması önerilmemektedir. Eğer serum ferritin düzeyi $>1000 \mu\text{g/l}$ ise ve enzimler yüksek veya hepatomegali varsa karaciğer biyopsisi endikedir (29). Günümüzde genetik testlerin varlığında karaciğer biyopsisinin tek endikasyonu karaciğer hasarının düzeyinin belirlenmesidir. Ancak compound heterozigot mutasyon tespit edilenlerde karaciğer biyopsisi ile değerlendirme önerilmektedir (3). HFE ilişkili HH'de örneklerin Perls' Prusya mavisi ile boyanmasıyla yapılan histopatolojik incelemede tipik olarak periportal hepatositlerde demir birikimi izlenmektedir. Ancak Kupffer hücrelerinde ve safra kanalı hücrelerinde çok az veya hiç demir birikimi izlenmemektedir (31). Histolojik incelemenin haricinde karaciğer parankiminde biyokimyasal demir ölçümleri önemlidir. Tipik olarak HFE ilişkili HH'da karaciğer demir konsantrasyonu (HIC) $10,000 \mu\text{g/g}$ 'dan (kuru ağırlık) fazladır (normalde $<1500 \mu\text{g/g}$). HIC bazen $30,000 \mu\text{g/g}$ 'den fazla olabilir (32). Vücuttaki demir deposunu göstermede non-invazif yöntemler de kullanılabilir. Hemosiderin ve ferritin magnetik kullanımını içeren superconducting quantum interference device (SQUID) adı verilen MRI yöntemi ile tanısal duyarlılık artabilir.

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS'TE TEDAVİ

Siroz ve fibrozis gelişmeden önce erken tanı konulmuş hastalarda uygun tedavi ile normal sağ-kalım ulaşılabilir. Terapötik flebotomi HH'in esas tedavisidir. Hastanın toleransına göre önerilen sıklık haftada bir veya iki ünite (1 ünite yaklaşık 400-500 ml ve yaklaşık 200-250 mg demir ihtiva eder) flebotomi ile tedaviye başlanır. C282Y homozigot hastalarda 10-20 g aşırı birikmiş demir 40-80 seans flebotomi ile çıkarılabilir. Anemi gelişenler veya yaşlı hastalarda haftalık yarım ünite flebotomi ile devam edilir. Flebotomiyi tolere edemeyen hastalarda demir şelasyonu için deferoksamin (sc 20-40 mg/kg/gün pompa ile sürekli infüzyon 8-10 saatte) kullanılabilir. Tedaviye ilk aşamada hematokrit %37'ye getirilinceye kadar devam edilir. Amaç transferin satürasyonunu %50'nin altına, ferritin düzeyini 50 ng/ml'nin altına indirmektir. Bu seviyelere ulaşıldıktan sonra idamede 2-3 ayda bir ünite flebotomi gerekmektedir. Demir çıkarılması ile hastaların %30'unda fibroziste azalma görülebilmekte iken sirotik patern oturduktan sonra gerileme gözlenmez ve HCC riskinde görülen artış devam eder. Flebotomi ile artrit ve hipogonadizmde de düzelme görülmezken diyabetin regülasyonunda kolaylık görülür (3). Hastalarda tanı ve tedavi

gecikip son dönem karaciğer yetersizliği tablosu ile komplike olursa karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir (3).

Hereditör Hemokromatozis'te Aile Taraması

HFE ilişkili HH'li bir hasta teşhis edilip tedavi başlandığında tüm aile bireyleri taranmalıdır. Kardeşlerde asemptomatik olan ve C282Y homozigot olanlar veya compound heterozigot

olanlarda karaciğer biyopsi endikasyonu yoktur. Aile bireylerinden ferritin düzeyi yüksek olanlara terapötik flebotomi planlanmalıdır. Olmayanlar yıllık ferritin düzeyleri ile takip edilmelidir. C282Y için homozigot ve heterozigot iki bireyin birlikteliğinden doğacak çocukların %50 olasılıkla homozigot C282Y mutasyonunu taşıma riski vardır. Bu bireylere genetik danışmanlık önerilmelidir (3).

KAYNAKLAR

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408
2. Bacon BR, Powell IW, Adams PC, et al. Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207.
3. Bruce R. Bacon and Robert S. Britton. Hemochromatosis. In: Feldman Mark, ed. *Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Canada: Saunders Elsevier, 2006:1589-99.
4. Beutler E. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med* 2006;57:331-47.
5. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı;14-20; 33. Ulusal Hematoloji Kongresi; 16-19 Ekim 2007, Ankara.
6. Ganz T. Hepsidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology/Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;507:29-35.
7. Ahmad KA, Ahmann JR, Migas MC, et al. Decreased liver hepcidin expression in the hfe knockout mouse. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29:361-6.
8. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
9. Kawabata H, Fleming RE, Gui D, et al. Expression of hepcidin is downregulated in Tfr2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood* 2005;105:376-81.
10. Parkkila S, Waheed A, Britton RS, et al. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13198-202.
11. Lebron JA, Bennett MJ, Vaughn DE, et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell* 1998;93:111-23.
12. Davies PS, Enns CA. Expression of the hereditary hemochromatosis protein HFE increases ferritin levels by inhibiting iron export in HT29 cells. *J Biol Chem* 2004;279:25085-92.
13. Beutler E. Genetic iron beyond hemochromatosis: clinical effects of HLA-H mutations. *Lancet* 1997;349:296-7.
14. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, et al. Natural history of juvenile hemochromatosis. *Br J Haematol* 2002;117:973-9.
15. Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10289-93.
16. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
17. Porto G, Roetto A, Daraio F, et al. A Portuguese patient homozygous for the -25G>A mutation of the HAMP promoter shows evidence of steady-state transcription but fails to upregulate hepcidin levels by iron. *Blood* 2005;106: 2922-3.
18. Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-5.
19. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, et al. Hepsidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005;105:1803-6.
20. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001;28:213-4.
21. Montosi G, Donovan A, Totaro A, et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001;108:619-23
22. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al. A survey of 2851 patients with hemochromatosis: Symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106:619-24.
23. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: A changing scene. *Am J Med* 1991;90:445-9.
24. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228-34.
25. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR, et al. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: Clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:116-20.
26. Shumacher HR. Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1982;25:1460-8.
27. Camaschella C, De Gobbi M, Roetto A. Hereditary hemochromatosis: Progress and perspectives. *Rev Clin Exp Hematol* 2000;4:302-21.
28. Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997;92:784-9.
29. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
30. Brunt EM, Olynyk JK, Britton RS, et al. Histological evaluation of iron in liver biopsies: Relationship to HFE mutations. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1788-93.
31. Bassett ML, Halliday JW, Powell IW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24.