

# Herediter Hemokromatozis Tanı Ve Tedavi

Yeter BAYRAM<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Herediter Hemokromatozis (HH); demir metabolizma bozukluğunun prototipidir, çeşitli parankimal organlarda progresif demir birikimine bağlı, otozomal resesif geçişli bir demir metabolizma hastalığıdır. Kuzey Avrupa'da sık görülmektedir, prevalansı ise yaklaşık 1:250-1:500 kişide değişmektedir (1). Hemokromatozis hastalığı primer (hereditör) yada sekonder hemokromatozis olarak sınıflandırılabilir. Hereditör hemokromatozis otozomal resesif geçişli, barsaktan demir emiliminin arttığı, alta yatan herhangi bir ikincil hastalık bulunmayan formudur. Sekonder hemokromatozis ise özellikle inefektif eritropoez gibi hematolojik bir hastalık nedeniyle kan transfüzyonu sonucu görülen formudur. Hereditör Hemokromatozis kompleks, patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı kalıtsal bir hastalıktır. Duodenumdan ve üst ince barsaktan fazla miktarda demir emilmesine bağlı karaciğer, dalak, pankreas, eklem, kalp, hipofiz bezi ve deri gibi bir çok organda progresif demir birikimi sonucu geri dönüşümsüz son-organ hasarı görülür. Hastaların erken tanınması ve flebotomiye uygun zamanda başlanmasıyla siroz, hepatoselüler kanser (HCC), artrit, diyabetes mellitus (DM) ve diğer endokrin sisteme ait komplikasyonlar önlenilebilir (1, 2). Geri dönüşümsüz organ hasarı başlamadan önce bu hastaların terapötik flebotomi ile tedavi edilmesiyle survey normal popülasyonla benzer olmaktadır. Günümüzde HH için farklı, ucuz ve güvenilir tarama programları vardır

ancak en güvenilir tanı yöntemi olarak kesin bir görüş birliği olmamasına rağmen transferrin saturasyonu (TS) ve serum ferritin düzeyi kullanılmaktadır (1, 2). Hemokromatozis gen (HFE) mutasyonunun keşfedilmesiyle, tarama yapılarak HH'nin klinik semptomları gelişmeden önce hastalığın saptanabilmesi mümkün olmuştur. Hemokromatozis geni (HFE) 6. kromozomda, HLA-A lokusunda bulunur. Hereditör Hemokromatozis genellikle HFE geninde C282Y ve/veya H63D mutasyonu ile karakterizedir. Toplumda HH'li hastalarda %69-100 arasında C282Y homozigotluğu saptanır (3,4). HFE geninin görevi plazma membranında bulunan Transferrin reseptörü (Tfr) ile etkileşerek, Tfr'nin transferine olan afinitesini azaltmaktır (1, 2). HFE mutant gen (C282Y)  $\beta$ -2 mikroglobulinle bağlanamaz. HFE- $\beta$ -2 mikroglobulin kompleksi hücre membranında Tfr ile etkileşemez ve transferine olan ilgisini azaltamaz (1, 2, 5) sonuçta duodenumdan ve üst ince barsaktan fazla miktarda demir emilmesine neden olur.

## Patofizyoloji

Hereditör Hemokromatozisli hastalarda doğumdan itibaren sürekli olarak barsaklardan uygunsuz olarak aşırı miktarda demir emilimi olmaktadır. Vücutta bulunan demir miktarı yaklaşık 3-4 gramdır. Bunun 2500 mg'ı hemoglobinin yapısında, 400 mg'ı demir içeren proteinlerde, 3-7 mg'ı plazmada demir bağlayan transferrinde ve demir depo formu olan fer-

ritin ve hemosiderinde bulunur. Diyetle alınan demir zayıf çözünen ve emilen ferrik (Fe<sup>+++</sup>) formdadır ve duodenum luminal yüzeyinde bulunan "ferriredüktaz" ile ferröz (Fe<sup>++</sup>) forma dönüştürülür. Ferröz demir, duodenal kript hücrelerinde yer alan, vücudun major demir taşıyıcı proteini olan Divalan Metal Transporter 1 (DMT1) ile enterosit içerisine alınır (6, 7). Demir barsak mukoz hücrelerinde ferritin şeklinde depolanır, ferrik demire oxide olur ve basolateral taşıyıcı protein olan "hephaestin" ile sirkülasyona girer (1). Demir vücudun ihtiyacına göre ferroportin ile plazmada bulunan transferine aktarılır. Dolaşımda ise ferrik demir apotransferrin ile taşınır. Diferrik transferin hücre membranında bulunan transferrin reseptörüne (TfR) bağlanır. Hücre yüzeyinde bulunan HFE proteini TfR ile birlikte hücre içine alınır (2). HFE geni MHC klas I molekülü olan 343 aminoasitlik (aa) HFE proteinini kodlar. HFE proteini hücre içi ve hücre dışı komponenti olan bir transmembran proteinidir. HFE proteini  $\beta$ 2-mikroglobulin bağlanması için bir alana sahiptir. HFE ve  $\beta$ 2-mikroglobulin normal demir metabolizmasının düzenlenmesi için gereklidir (8). HFE geninin görevi plazma membranında bulunan Transferrin reseptörü (Tfr) ile etkileşerek, Tfr'nin transferine olan afinitesini 5-10 kat azaltmaktadır (1, 2). HFE geninde C282Y mutasyonu sonucunda proteindeki disülfid bağları parçalanır ve proteinin konformasyonel yapısı bozulur (9). Proteindeki bağların parçalanması sonucu  $\beta$ 2-mikroglobulinle bağlanma gerçekleşemez. Mutant C282Y proteini hücre yüzeyine tutunamaz, golgi cisimciğinde olgunlaşamaz ve endoplazmik retikulumda gerileyerek hızlıca yıkılır (2). HFE- $\beta$ 2 mikroglobulin kompleksi hücre membranında Tfr ile etkileşemez ve transferine olan ilgisini azaltmaz (1, 2, 5). Ayrıca TfR aracılıklı demir alımı ve takiben duodenal kript hücrelerinde DMT1 üretimi değişir ve demir emilimi bozulur. Bu durum kript hücrelerinde sitoplazmik demir azalması şeklinde algılanır, bu da DMT1 artımına yol açar, demir alımını artırır. Bunlara ek olarak yapılan bazı çalışmalarda HH'li hastaların ferriredüktaz aktivitesi, DMT1 ve ferroportin üretiminin arttığı, enterosit demir deposunun ise azaldığı görülmüştür (7, 10). Hepsidin demir transportunda yeni tanımlanmış bir proteindir. Park ve ark. bu proteini insan idrarında saptamışlar ve karaciğerde sentezlendiği için (liver, hep-) ve invitro antimikrobial özelliğinden dolayı da (-sidin) "hepsidin" olarak isimlendirmişlerdir (11). Hepsidin eksikliğinin farelerde önemli miktarda demir yüklenmesine neden olduğunun görülmesi üzerine, araştırmacılar insanlar-

da bu gendeki mutasyonun hemokromatozise katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir (12). Roetto ve ark. yakın zamanda hepsidin gen mutasyonu içeren iki juvenil hemokromatozisli aile tespit etmişlerdir (13). Bu da hepsidin gen mutasyonunun HH'nin mutant bir formu olabileceğini göstermektedir (12). Bridle ve ark. yaptıkları bir çalışmada HH'li hastaların karaciğer biyopsilerinde HFE gen mutasyonunu, normal hepsidin mRNA larına göre, demir yüklenmesine rağmen daha düşük saptamışlardır (14). Bu da kısmi hepsidin eksikliğinin yaygın olarak bir çok hemokromatozis formunda demir yüklenmesine katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Şayet bu hipotez doğru ise gelecekte hepsidin veya diğer uygun peptitlerin replasmanı ile HH tedavisi mümkün olacaktır (12).

### Hereditör Hemokromatoziste Moleküler Genetik

1996 yılında HH den sorumlu olan HFE gen mutasyonunun saptanması ile hastalığın tanınmasında büyük ilerleme kaydedilmiştir (9). Feder ve ark. HLA genine benzerliğinden dolayı HLA-H geni olarak isimlendirdikleri Hemokromatozis genini WHO "Nomenclature Committee for Factors of the HLA" sistemi tarafından HFE olarak yeniden adlandırmıştır. HFE geni MHC klas I molekülü olan 343 aminoasitlik (aa) HFE proteinini kodlar. Hereditör Hemokromatozis'de HFE geninde iki önemli mutasyon tanımlanmıştır, birincisi C282Y mutasyonu (845 G-A) 282. kodonda olan sistein aa yerine tyrozin aa, ikincisi ise H63D mutasyonu (187 C-G) 63. kodonda olan histidin aa yerine aspartat aa geçmesi sonucu görülür. İkinci mutasyonun biyolojik etkisi C282Y mutasyonu kadar güçlü değildir (9). Feder ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada HH'li hastaların % 83'ü homozigot (C282Y), % 8'i bileşik heterozigot (C282Y/H63D) olarak saptanmıştır (9). Yapılan bir çalışmada; Kuzey Avrupa kökenli bireylerde, klinik olarak HH'si olan hastalarda %80-100 oranında homozigotluk saptanmıştır (3). Akdeniz ve güney Avrupa popülasyonunda ise oldukça düşük oranda C282Y homozigotluğu saptanmıştır (14). Daha az sıklıkta görülen heterozigot formunda ise %11 oranında HH'nin klinik semptomları gelişir (1). Son zamanlarda yeni tanımlanan 3. mutasyon ise HH'in daha ılımlı seyreden bir formu olup 65. kodondaki (S65C) mutasyon sonucu görülür (15). Bunlara ek olarak HFE geninde V53M, V59M, H63H, Q127H, Q283P, P168X, E168Q, E168X ve W169X gibi bazı mutasyonlar da tanımlanmıştır (16).

Hereditör Hemokromatozis sadece HFE gen mutasyonu ile karakterize değildir. Son zamanlarda hepsidin, hemojuvelin, ferroportin, DMT1, TFR2 proteinlerini kodlayan genlerdeki bozuklukların da demir birikimine neden oldukları gösterilmiştir. Bunlar da hemokromatozisin non-HFE ilişkili formları olarak gruplandırılmaktadır.

Jüvenil Hemokromatozis (HFE2): Otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen hemokromatozisin non-HFE ilişkili formlarının en sık görülen şeklidir. Genellikle 30 yaşından önce başlar ve HFE ilişkili tipe göre daha ciddi seyredir. İki subtipi bulunmaktadır. Subtip 2A 1.kromozomun kısa kolunda lokalize hemojuvelin proteinini kodlayan HJV genindeki mutasyonla karakterizedir (17). Subtip 2B Hepsidin proteinini kodlayan HAMP geninde mutasyon sonucu görülür ve subtip 2A'ya göre daha ağır seyirlidir (13).

Transferrin Reseptör 2 ilişkili Hemokromatozis (HFE3): Otozomal resesif geçişlidir. HFE3 geni yedinci kromozomun kısa kolunda (7q22) lokalizedir ve TFR2 genini kodlar (8). TFR2 gen mutasyonu yanak mukozasından alınan örnekten toplanan DNA'larda saptanabilmektedir (8).

Ferroportin hastalığı (HFE4): HFE4 geni kromozom 2 de lokalizedir. Otozomal dominant geçişlidir. Ferroportin 1 (SLC11A3) geninde mutasyonla karakterizedir. Diğer HH formlarından farkı, ağırlıklı olarak retikuloendotelial sistemde progresif demir birikimi gözlenir.

Hiperferritinemi-Katarakt sendromu: Otozomal dominant geçişli, ferritinin subüniti olan "iron-responsive element" (IRE) geninde mutasyonla karakterize bir hastalıktır. Demir depolanması olmadan yüksek ferritin düzeyleri ile seyredir.

### **Klinik Bulgular**

Demirin barsaktan uygunsuz emiliminin artması sonucunda demir parankimal organlarda karaciğer, pankreas, dalak, kalp ve diğer organlarda birikerek bu organlarda hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. HH sıklıkla 40-60 yaş arası her iki cinsi eşit oranda etkilese de, semptomatik hastalık erkeklerde bayanlara göre 10 kat fazla görülebilmektedir (18). Bunun nedeninin bayanlarda olan menstrasyon sırasında görülen fizyolojik kan kaybı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın klasik triadı hiperpigmentasyon, DM ve hepatomegalidir (18). En çok görülen semptomlar halsizlik, yorgunluk olmakla birlikte karınarısı, karaciğer fonksiyon test bozukluğu, HCC, kardiyomiopati, kardiyak iletim bozuklukla-

rı, hipogonadizm, libido azalması, hipotiroidi ve artralji gibi semptomlar da görülebilir. Hepatomegali, semptomatik olan hastaların %95'inde karın ağrısı ve karaciğer hassasiyeti ise hastaların %56'ında görülebilir (19). Sirotik hastaların %30'unda HCC gelişebilir, bu nedenle hızlı karaciğer büyümesi, karın ağrısı ve asit açısından sıkı takip edilmelidir (19).

Kronik alkol alımı ve sigara HH'li hastalarda HCC gelişimi için önemli risk faktörleridir. Hastaların %30-60'ında görülebilen DM'nin genellikle genetik yatkınlık, siroz yada pankreasta ciddi demir depolanması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Libido kaybı ve testiküler atrofi semptomatik olan hastalarda yaygın olarak görülebilir. İmpotans erkeklerin %35'inde, amenore ise kadınların yaklaşık %15'inde görülür (19). Hipogonadizm hipotalamik, hipofizer yada gonadal yetmezlik sonucu gelişmektedir. Artralji hastaların % 20-70'inde mevcuttur. Hastaların 2/3'ünde öncelikle metakarpofalangial eklemler tutulur daha sonra bilek ve kalça eklemleri etkilenir. Radyolojik olarak eklem kartilajında dejeneratif osteoartrit ve kondrokalsinozis görülebilir. Eklem lezyonları hastaların % 30'unda flebotomi ile düzelirken, %20'sinde flebotomiye rağmen semptomlar daha da kötüleşebilir (19). Yinede deks-trüktif artrit çok sık karşılaştığımız bir durum değildir. Genellikle artrit non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara dirençlidir ve zor tedavi edilir (20).

Klasik kardiyak anormallikler ise konjestif kalp yetmezliği ve aritmidir. EKG değişiklikleri semptomatik olan hastaların %35'inde görülebilir (20). En sık ventriküler ektopilerle karşılaşılmakla birlikte supraventriküler ve ventriküler taşikardiler, ventriküler fibrilasyon ve kalp blokları da görülebilir. Kardiyak komplikasyonlar ise genellikle demirin miyokardiyuma ve iletim sistemine birikmesi sonucu görülmektedir.

### **Hereditör Hemokromatozis'de Tanı**

Hastalarda açıklanamayan hepatomegali, anormal deri pigmentasyonu, idyopatik kardiyomiopati, artrit, DM yada libido kaybı varsa hemokromatozisten şüphelenilmelidir. Bu nedenle hastaların özellikle oral yada intravenöz demir tedavisi alıp almadığı, kan bağışında bulunup bulunmadığı, gebelikleri, menstrual siklusu sorgulanmalıdır. Hematolojik değerlendirme ile talasemi major yada sideroblastik anemi gibi sekonder demir yüklenmesine neden olabilecek hastalıklar dışlanabilir. Demir yüklenmesi ile giden hastalıklar Tablo-1'de özetlenmiştir (21)

**Tablo I. Demir yüklenmesiyle giden hastalıklar**

- 1. Hereditör Hemokromatozis**
  - a. C282Y homozigotluğu
  - b. C282Y/H63D heterozigotluğu
  - c. Jüvenil hemokromatozis
  - d. Otozomal dominant hemokromatozis
  - e. Diğer HFE gen mutasyonları
- 2. Sekonder demir yüklenmesi**
  - a. Hematolojik nedenler
    - β-talasemi
    - sideroblastik anemi
    - kronik hemolitik anemiler
    - transfüzyon veya parantral demir yüklenmesiz
- 3. Diyete bağlı demir yüklenmesi**
- 4. Karaciğer hastalıkları**
  - a. Alkolik karaciğer hastalığı
  - b. Kronik hepatit B ve C
  - c. Nonalkolik Steatohepatit
  - d. Porfiria kutenea tarda
- 5. İdyopatik nedenler**
  - a. Sahara Afrikalılarda demir yüklenmesi
  - b. Neonatal demir yüklenmesi
  - c. Aseruloplasminemi
  - d. Konjenital atranferrinemi

### a. Fenotipik değerlendirme

Hemokromatozisten şüphelenilen hastaların tanısında öncelikle serum ferritin düzeyi ve açlık serum (TS) değerlendirilmelidir. Fakat serum ferritin düzeyi alkolik karaciğer hastalığı, hepatit C enfeksiyonu, nonalkolik steatohepatit gibi bazı durumlarda da yükselebilir (22, 23). Ayrıca bilindiği gibi ferritin bir akut faz reaktandır; enfeksiyonda, neoplastik hastalıklarda düzeyini yüksek saptayabiliriz. Yani ferritin HH tanısı için spesifik değildir, bu nedenle TS ile birlikte değerlendirilmesi doğru olacaktır. TS aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$TS = 100 \times \text{serum demir konsantrasyonu} / \text{total demir bağlama kapasitesi}$

TS'nin %45'in üstünde olması tanıda değerlidir (24). Serum ferritin düzeyi ve TS'nin birlikteliğinin HH tanısında negatif prediktif değeri %97'dir (25). 1996 yılından önce HH tanısı koymak için demir düzeyleri yüksek saptanan hastalara karaciğer biyopsisi planlanırdı, fakat HFE gen mutasyonunun keş-

fedilmesinden sonra biyopsi yerini zamanla genetik incelemelere bırakmıştır.

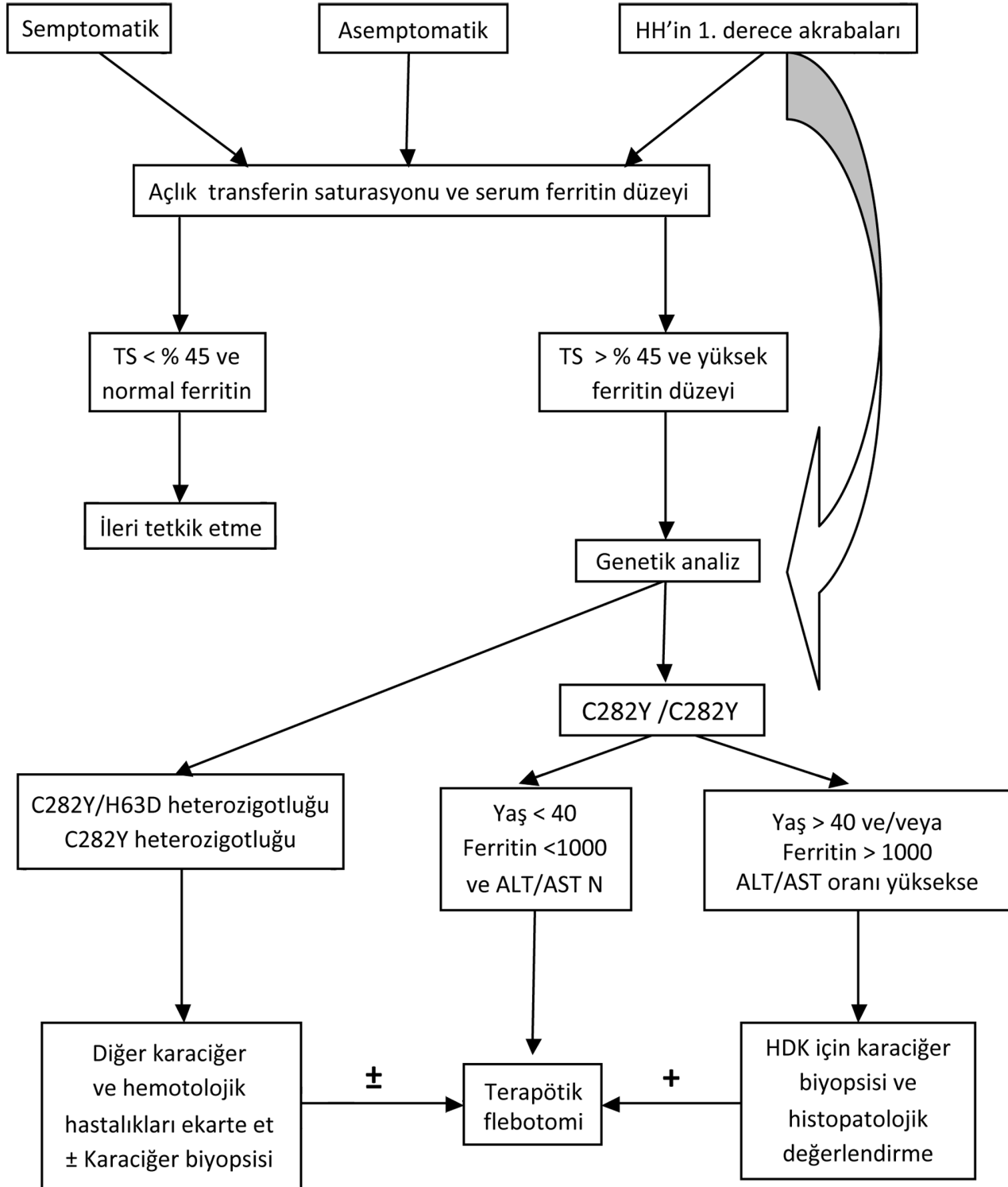
### b. Genotipik değerlendirme

Günümüzde C282Y ve H63D mutasyonu tam kan sayımında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanabilmektedir (8). HFE gen mutasyonu fenotipik olarak şüphede kalınan durumlarda araştırılır (19). Hastalarda biyokimyasal olarak demir birikiminin olması ve homozigot C282Y mutasyonunun saptanması HH tanısı için yeterlidir ve hastalar flebotomi ile tedavi edilebilirler. Demir yüklenmesi ile birlikte birleşik heterozigot (C282Y/H63D), heterozigot C282Y yada non-HFE gen mutasyonu olan bireyler karaciğer biyopsisi için değerlendirilebilirler. Genotipik ifade cinsiyet, yaş, diyet, alkol alımı, kan bağıışı yapanlarda, hepatit C enfeksiyonu gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (26).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda HH için yatkınlığı olan bireyler genetik olarak saptanabilmektedir. Olynyk ve ark. yaş ortalaması 52 olan akraba ilişkisi olmayan 3011 erişkin bireylerin 16'sında (1:188) C282Y homozigotluğu saptamışlardır (27). Bu 16 vakanın 4'ünün daha önce HH tanısı almış olduğu, kalanların 7' sinin serum ferritin düzeylerinin yüksek, 4'ünün ise premenopozal dönemde kadınlar olup normal demir düzeylerine sahip olduğu görülmüş. Homozigot olan bireylerin sadece yarısının hastalığın klinik semptomlarını gösterdiği gözlenmiş. Yine yakın zamanda yapılmış farklı bir çalışmada ise Beutler ve ark. San Diego'da bir klinikte sağlık taramasına katılan 41038 bireyin 152'sinde (1/270) C282Y homozigotluğu saptamışlardır (30). Homozigot olan bireylerin diğerlerine göre karaciğerle ilgili yakınmaları 2 kat daha fazla sıklıkta bildirilmiştir ancak bu grupta HH ilişkili semptomların prevalansında artış saptanmamış. Bu nedenle araştırmacılar toplumda HH'nin %1'in altında olabileceğini düşünmektedirler (28). Şekil 1'de HH tanısında izlenecek algoritma görülmektedir.

### c. Hereditör Hemokromatoziste Karaciğer biyopsisinin yeri

Hereditör Hemokromatozis tanısında eskiden sık uygulanan karaciğer biyopsisi yerini artık günümüzde genetik incelemeye bırakmıştır. Karaciğer biyopsisinin prognostik önemi; özellikle karaciğer fibrozisinin olup olmadığını saptamada oldukça yardımcı altın standart bir yöntemdir. Yakın zamanda non-invaziv olarak, C282Y homozigot olan bireylerde, siroz



HDK: Hepatik demir konsantrasyonu

Şekil I. Hereditör Hemokromatozis Tanı Algoritması ( AASLD practice guidelines)

görülme olasılığının göstergeleri araştırılmıştır (29,30). Guyader ve ark. C282Y homozigot, serum ferritin düzeyi <1000 µg/l, normal AST değerleri olan ve hepatomegalisi olmayan

96 bireyde sirozun saptanmadığını, Morrison ve ark.nın çalışmasında ise serum ferritin düzeyi <1000 µg/l olan 93 HH'li hastanın 1'inde, oysa serum ferritin düzeyi >1000 µg/l olan

89 HH'li hastanın 39'unda siroz saptandığı bildirilmektedir C282Y homozigot olmayan ve bileşik heterozigot (C282Y/H63D) olanaynı zamanda ferritin düzeyi <1000 µg/l olan bireylerde de siroz saptandı görülmüş (30). AASLD' nin önerisine göre demir birikimi olan ve homozigot C282Y mutasyonuna sahip olan bireyler için flebotomi gereklidir (31). Klinik olarak karaciğer hastalığı (transaminaz yüksekliği, hepatomegali vs.) olmayan, ferritin düzeyi <1000 µg/l, 40 yaş altı bireylerin karaciğer hasar olasılığı çok düşük olacağından karaciğer biyopsisi yapılmadan doğrudan flebotomi yapılabilir (29,30). C282Y homozigot, ferritin düzeyi >1000 µg/l, özellikle 40 yaş üstü ve karaciğer hastalığı için diğer risk faktörleri olan bireylerin karaciğerlerindeki hasarlanmayı ya da fibrozisi saptamak için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde hepatik demir yüklenmesinin derecesi, hepatik demir konsantrasyonu (HDK), hepatik demir indeksi (HDİ) ve steatoz yada hepatit gibi lezyonlar tespit edilebilir (32). HH de klasik olarak karaciğer biyopsisi hepatositlerde ve periportal alanda evre 2-4 demir depolanmasını gösterir (33). HDİ, HDK'nun µmol/g yıl olarak yaşa bölünmesiyle hesaplanır. Karaciğer kuru ağırlığında HDK normalde <1800 µmol/g'dır. HDİ >1,9 µmol/g'ın üzerinde ise homozigot hemokromatozis için güçlü bir göstergedir (31). Fakat %15 gibi bir oranda HH için homozigot olan bireylerde HDİ<1,9 olabilir, bu nedenle HDİ yüksekliği tanı için mutlak gerekli bir parametre değildir (34).

### Hereditör Hemokromatozis Tedavisi

Tedavideki amaç fazla olan demiri vücuttan atmaktır. Bunun için en sık flebotomi yöntemi kullanılır. Flebotomi siroz gelişmeden önce uygulanmaya başlanırsa HH'de mortalite ve morbiditeyi azaltır (19). Halsizlik, yorgunluk, deri pigmentasyonu, DM de ki insülin ihtiyacı ve karın ağrısı gibi klinik semptomlar flebotomi ile düzelebilirken, artralji, hipogonadizm, siroz gibi bugularda iyileşme görülmeyebilir (31). HCC potansiyel hayatı tehdit edici bir komplikasyondur ve HH'de flebotomi yapılmasına rağmen bu hastalarda yaklaşık %30 oranında ölüme neden olabilmektedir (19). HCC, zeminde siroz gelişmeden nadir görülebilecek bir durum olduğu için flebotomiye siroz gelişmeden önce başlanılmasında fayda vardır. Flebotomi haftada bir veya hastalar tolere edebilirse iki kez olacak şekilde uygulanabilir ve orta derecede demir eksikliği oluşturulmaya çalışılır. Bir kez yapılan flebotomi ile vücuttan yaklaşık 500 ml kan ve 250 mg demir uzaklaştırılmış

olur. Yani vücuttan 1 gr demir atılması için 4 kez flebotomi yapılması gerekir. Her 1-2 gr demir uzaklaştırıldığında serum ferritin düzeyleri 2-3 ayda bir kontrol edilmelidir. Her kan almada hematokrit değerinde 10 birimlik yada başlangıcın %20'si kadar düşme olacak şekilde flebotomiye devam edilmesi gerekir. Serum ferritin düzeyi ve TS her 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Flebotomi yaparken asıl hedefimiz serum ferritin düzeyini < 50 ng/ml nin , TS 'nu ise %50'nin altında tutmaktır (31). Daha sonrasında ferritin düzeyi < 50 ng/ml tutulacak şekilde 3-4 ayda bir ömür boyu flebotomiye devam edilmelidir (Tablo-2).

Flebotomi yapılan hastalarda demirden fakir sıkı diyet uygulanması gerekli değildir. Genellikle normal miktarda diyet yeterli olmasına rağmen, yine de demirden zengin gıdalardan kaçınılmasında fayda vardır. Çayda bulunan tannin demir emilimini azaltığından yemeklerle birlikte önerilebilir. Hereditör Hemokromatozis'li hastalar özellikle deniz ürünlerinden bulaşan Vibrio vulnificus septisemilerine hassastırlar bu nedenle bu hastaların pişmemiş deniz ürünlerini almamaları önerilir. Farmakolojik dozlarda C vitamini demirin transferinden ayrılarak dolaşıma katılmasına ve oksidasyonu artırarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olabileceği için HH'li hastalarda C vitamini replasmanından kaçınılmalıdır (31). Hereditör Hemokromatozis'li hastalarda demir yüklenmesine bağlı ölümlerin en sık nedeni kardiyomyopati ve aritmilerdir. Demirin hızlı mobilizasyonu bu komplikasyonların oluşma riskini artırabilir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır. DM gelişmiş ise makro ve mikrovasküler komplikasyonları engellemek için hastaların insülinle tedavi edilmeleri gerekir. Artrit, artralji gibi şikayetler için analjezikler kullanılabilir. Hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm gelişmiş ise hormon replasman tedavisi gerekli olabilir.

**Tablo 2.** Hereditör Hemokromatozis tedavisi

- Flebotomi: haftada 1-2 kere 500 ml kan alınması
- Kan almadan önce Htc değerini kontrol et. (Htc değerinde 10 birimlik ya da başlangıç değerinin %20'si kadar düşüş olmalı)
- 3 ayda bir ferritin ve TS düzeyleri kontrol et
- Ferritin düzeyi < 50 ng/ml tutulmalı
- Ferritin düzeyi < 50 ng/ml ise 3-4 ayda bir flebotomi
- Ferritin düzeyi < 50 ng/ml olacak şekilde flebotomiye ömür boyu devam et

### a. Herediter Hemokromatozide Karaciğer Transplantasyonu

Flebotomi, siroz gelişmeden yapılmaya başlanırsa HCC'ye ilerleme, mortalite ve morbidite azalır fakat siroz geliştikten sonra flebotomi yapılmaya başlanırsa oluşan patolojinin geri dönmesi oldukça zorlaşır. Yakın zamanlarda yapılmış çok merkezli, retrospektif bir çalışmaya göre Kowdley ve ark. hepatic demir yüklenmesi olan 260 hastada 1, 3 ve 5 yıllık surveyleri sırasıyla % 64, % 48, % 34 olarak bildirmişlerdir (35). Wiesner ve ark'nın yaptığı bir çalışmada farklı etyolojiye bağlı son dönem karaciğer yetmezlikli ve HCC'li vakalarda karaciğer transplantasyonu efektif tedavi yöntemi olarak bildirilmiş olup 1 ile 5 yıllık surveyleri sırasıyla % 88 ve %74 olarak saptanmıştır (36). Bazı çalışmalarda hemokromatozis nedeniyle transplant yapılan hastaların surveyinin diğer karaciğer hastalıkları nedeniyle transplant yapılan hastalardan daha kısa olduğu gözlenmiştir (37). Karaciğer transplantasyonunu takiben sirotik HH'li hastalarda 1 ve 5 yıllık suvey sırasıyla %58 ve %37 olarak rapor edilmiştir (38). Sirotik HH'li hastalar transplantasyon sonrası kardiyak, enfeksiyöz ve malign komplikasyonlara bağlı yüksek mortalite ve morbidite riskine sahiptirler (38). Ölüm nedenleri arasında en sık enfeksiyöz komplikasyonlar yer alır bunlar arasında da bakterial enfeksiyonlar % 5,5, mantar %6,4, viral % 4,6 oranında saptanmıştır (35). Herediter Hemokromatozis'de siroz gelişmişse bu hastaların %30'unda HCC gelişme riski vardır (19). Ayrıca flebotomi ile yeterli miktarda demir uzaklaştırılmasına rağmen HCC riskinde her hangi bir azalma olmaz fakat transplantasyon öncesi yapılan flebotomilerle enfeksiyon ve kardiyak komplikasyon riski azalır (37). Günümüzde hem etyolojiye yönelik hem de sirozda HCC gelişimi riski açısından tarama yapmak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik pratikte yaygın olarak bu hastalara altı ayda bir alfa-fetoprotein (AFP) ve ultrason takibiyle tarama yapılması önerilmektedir.

### Hereditör Hemokromatozis için toplum ve aile taraması

Hereditör Hemokromatozisli bireylerin birinci derece yakınlarına genetik tarama yapılmalıdır (31). Bireylerin demir yüklenmesinden önce tanı alıp tedaviye başlanması ile hastaların yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır. C282Y mutasyon analizi HH'li bireylerin birinci derece yakınlarının taranması için maliyet-etkin bir testtir (19). C282Y ve H63D mutasyon analizi bakılmalıdır. Eğer aile bireylerinde C282Y homozigotluğu

ya da heterozigotluğu veya bileşik heterozigotluğu (C282Y/H63D) saptanırsa; serum ferritin düzeyi, TS ve karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir ve eğer ferritin düzeyleri yüksek, TS>%45 ise terapötik flebotomi planlanmalıdır. Karaciğer biyopsisi bu bireylerde ferritin düzeyi <1000 ng/ml ve transaminazları normal ise genellikle gerekmez (19, 31). Genel toplum taraması için C282Y mutasyonu bakılması pratik olmaması ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle uygun değildir (1, 2). Toplum taraması için en pratik ve maliyet-etkin yöntem öncelikle demir parametrelerinin (Ferritin ve TS) değerlendirilmesi ve demir yüklenmesinin saptanması durumunda ise genetik analiz yapılmasıdır (39). Ülkemizde Şimşek ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; 2677 sağlıklı kan donörü TS kullanılarak taranmış. TS> %45 olan 86 birey ve TS< %45 olan 57 birey (kontrol grubu) C282Y ve H63D mutasyonu, ferritin ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri için test edilmiş. Sonuç olarak; C282Y mutasyonu saptanmazken, H63D mutasyon sıklığını TS >% 45 olan bireylerde %27,3, TS < % 45 olan bireylerde ise % 21,1 olarak bulmuşlardır. Genel grupta ise H63D sıklığını % 24,8 olarak saptamışlardır (39). Bu nedenle ülkemiz popülasyonunda C282Y mutasyonu saptanmadığı için HH tanısı için bu mutasyonun araştırılması önerilmez. Ülkemizde tarama için öncelikle serum ferritin düzeyi ve TS'nun birlikte değerlendirilmesi daha uygun ve maliyet-etkin olacaktır.

Sonuç olarak; anormal karaciğer enzim yüksekliği olanlarda ve karaciğer hastalığına DM, artrit, hipogonadizm, kardiyomyopati, deri pigmentasyonu ve non spesifik olarak halsizlik eşlik ediyorsa öncelikle bu hastalarda HH'den şüphelenilmelidir. Serum ferritin ve TS test edilmelidir. Yüksek ferritin düzeyi ve TS> % 45 ise HH tanısını kuvvetle destekler. Bu hastalarda genetik analiz için C282Y ve H63D mutasyonları araştırılabilir. Bu mutasyonların varlığı tanıyı yüksek oranda kesinleştirir. HH tanısı için karaciğer biyopsisi yapılması gerekli değildir fakat karaciğerdeki siroz, fibrozis ve HCC varlığını göstermede bize önemli bilgiler sağlar. Tanı alan hastalara ferritin düzeyi <50 ng/ml olacak şekilde başlangıçta haftada bir, idamesinde ise 3-4 ayda bir flebotomi yapılır. Komplikasyon açısından hastaların üçte birinde siroz ve HCC gelişme riski ve bu hastaların flebotomi ile düzelmeyecekleri düşünülerek, sıkı bir şekilde takip edilmeleri gerekmektedir. Dekompanse karaciğer hastalığı gelişen hastalar transplant açısından değerlendirilmelidirler. Aile taraması ise özellikle HH'li hastaların 18 yaş üstü birinci derece yakınlarına önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Powell LW, Adams PC et al. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207.
2. Waheed A, Parkkila S, Zhou XY et al. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with B2-microglobulin intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:12384-9.
3. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997; 60:828-32.
4. Barton JC, Adams PC, Brissot P et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998;129:932-9.
5. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A et al. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts B2 microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem* 1997; 272:14025-8.
6. Pakkila S, Waheed A, Britton RS et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2534.
7. Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W et al. Duodenal metal transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary hemochromatosis. *Lancet* 1999;353:2120-3.
8. C. A. Whittington, K. V. Kowdley. Hemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1963-75.
9. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class-I like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13(4): 399-408.
10. Zoller H, Koch RO, Theurl et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology* 2001;120(6):1412-9.
11. Park CH, Valore EV, Waring AJ et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
12. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
13. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidine is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
14. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated hemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003;361:669-73.
15. Mura C, Raguene O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-5.
16. Camaschella C, Roetto A, De Gobbi M (2002) Genetic hemochromatosis: genes and mutations associated with iron loading. *Best Pract Res Clin Haematol* 15:261-276.
17. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A et al. Natural history of juvenile hemochromatosis. *Br J Haematol* 2002;117:973-979
18. Sheldon JH. Hemochromatosis. London, Oxford University Press, 1935.
19. Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107.
20. Powell LW, Yapp TR. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2000;4:211-28.
21. Limdi J.K., Crampton J.R. Hereditary haemochromatosis. *Q J Med* 2004;97:315-24.
22. Di Bisceglie AM, Axiostis CA, Hoofnagle JH et al. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2108-13.
23. Chapman RW, Morgan MY, Laulic M et al. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982;27:909-16.
24. MacCullen MA, Crawford DH, Hickman PE. Screening for hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 2002;315:169-86.
25. Basset ML, Halliday JW, Ferris RA et al. Diagnosis of hemochromatosis. In young subjects: Predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984;87:628-33.
26. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM et al. Excess alcohol greatly increase the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
27. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341:718-24.
28. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. T. Penetrance of 845G A (C282Y) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359:211-18.
29. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R et al. Non-invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
30. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Int Med* 2003;138:627-33.
31. Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2001;33:1321-8.
32. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P et al. Clinical consequences of new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000;39-50.
33. Scheuer PJ, Williams R, Muir AR. Hepatic pathology in relatives of patients with hemochromatosis. *J Path Bact* 1962;84:53-64.
34. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM et al. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver disease. *Ann Int Med* 1999;130: 953-62.
35. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005;129:494.
36. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of United States FK506 group. *Transplantation* 1998;66:493.
37. Kowdley KV, Hassanein T, Kaur S et al. Primary liver cancer and survival in hereditary hemochromatosis patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant surgery* 1995;1:237-41.
38. Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM et al. Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:456.
39. Simsek H, Sumer H, Yilmaz E et al. Frequency of HFE Mutations Among Turkish Blood Donors According to Transferrin Saturation. *J Clin Gastroenterol* 2004;8:671-5.