

Herediter Hemokromatozis-2020

Vedat GÖRAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Herediter hemokromatozis (HH), tüm dünyada, özellikle kuzey Avrupa'da yaşayan kişilerde, en sık görülen genetik bir hastalıktır. HH'nin tanı, teşhis ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Herediter hemokromatozis (HH), hepsidin eksikliğine bağlı olarak, demirin aşırı emilimi ile karakterize, hereditör bir demir metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Hemokromatozis tanımını ilk defa, Alman patolog Von Recklinghausen kullanmıştır (2). HH için moleküler tanı testinin varlığı, çoğu hasta için, tanının doğrulanmasını mümkün kılmıştır. Birkaç genotip-fenotip korelasyon çalışması, C282Y homozigot genotipleri ve diğer HFE mutasyon paternleri olan hastalar arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıkları açıklığa kavuşturmuştur. Manyetik rezonans T2 ağırlıklı görüntüleme (MRI T2*) gibi noninvaziv testlerin artan kullanımı, hepatik demir birikiminin miktarını saptamayı kolaylaştırmış ve çoğu hastada karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. Tanıda serum ferritin (SF) düzeyinin <1000 ng/mL olması, ileri derecede hepatik fibroz riski düşük olan hastaları tanımlamak için önemli bir tanı testi olmaya devam etmektedir ve ilk tanı değerlendirmesinin bir parçası olarak rutin olarak kullanılmalıdır. Diğer HH tipleri için genetik testler de mevcuttur, ancak bu testler pahalıdır ve çoğu klinik ortamda genellikle yararlı değildir. SF, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olanlarda ve alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda yükselebilir. Bu teşhisler, C282Y homozigotları veya C282Y/H63D bileşik heterozigotları olmayan, SF düzeyi yüksek hastalarda, HH'den daha yaygındır. Aşırı demir yükü şüphesi olan ve C282Y homozigotu olmayan hastalarda, karaciğer hastalığının sekonder bir nedeni araştırılmalıdır. Flebotomi, tedavinin en önemli noktası olmaya devam etmektedir,

ancak yeni şelatlayıcı ajanlar gibi, ortaya çıkan yeni tedavilerin hastalar için anlamlı bir rolü olabilir.

Sık Kullanılan Terimler:

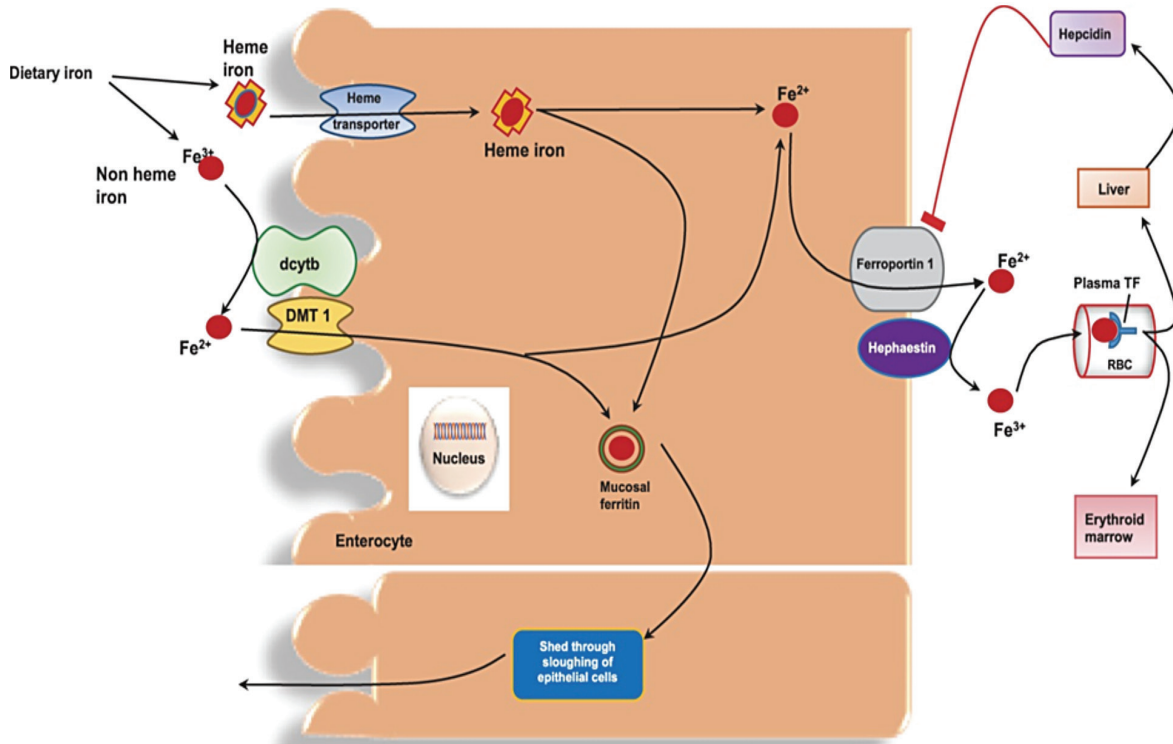
- 1. Hepsidin:** Vücutta dolaşan demir seviyesine göre karaciğerden sentez ve sekrete edilen bir hormon olup, intestinal mukozal hücrelerden, ferroportin-1'in parçalanmasıyla, barsak mukozası hücrelerinden demir emilimini inhibe eder.
- 2. Ferroportin-1 (FPN1):** İntestinal epitelyal hücrelerde, hepatosit ve makrofajlarda bulunan bir transmembran proteindir. Hücrelerden demirin eksportunu kolaylaştırır.
- 3. Transferrin:** Dolaşımdaki demiri taşır. 3 formda bulunan (apo, monoferrik ve diferrik) ve karaciğerden sentez edilen bir glikoproteindir.
- 4. Ansatüre demir bağlama kapasitesi:** Hemokromatoziste, düşük ansatüre demir bağlama kapasitesi vardır. Transferrin üzerindeki demir bağlama bölgelerinin, demir tarafından işgal edilmeyen kısmıdır.
- 5. Total demir bağlama kapasitesi:** Serum demir ve ansatüre demir bağlama kapasitesi toplamını gösterir.
- 6. Transferrin-demir satürasyonu:** Transferine bağlı demir yüzdesini gösterir. Serum demir düzeyinin toplam demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile hesaplanır.
- 7. Ferritin:** Hücre içi demiri depolayan ve serbest bırakan, hücre içi proteindir.
- 8. HIC:** Hepatik demir Konsantrasyonu, SF: Serum ferritin TS: Transferrin satürasyonu

Vücut demir depoları barsakta demir emilim seviyesine göre düzenlenir (4). Karaciğerde üretilen, 25 amino asitli bir peptid olan hepsidin, demir emilimini engelleyerek, demir depolarının ana düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (5,6). Primer aşırı demir yük bozukluğu; hereditör nedenlere bağlı olarak, anormal derecede düşük seviyelerde hepsidin olması veya hepsidin, ferroportine azalmış bağlanması sonucu oluşmaktadır (7). Sekonder aşırı demir yüklenmesi; eritropoez veya artmış eritrosit (RBC) turnover'ı bozukluğuna veya diğer kronik karaciğer hastalıklarına veya aşırı alkol alımından kaynaklanan, akkiz hepsidin eksikliğine bağlı olarak oluşur (8). Zamanla, karaciğer, pankreas, kalp, eklemler

ve hipofiz bezi gibi birçok organda demir birikimi, fonksiyon bozukluğuna ve yetmezliğe neden olabilir. HH tedavisindeki primer amaç, hastaları end-organ yaralanmasından önce tanımlamak ve irreversible end-organ hasarı öncesi, demir kaybıyla tedaviyi başlatmaktır.

DEMİR ABSORBASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ ve KONTROLÜ

Demir emilimi, öncelikle duodenumun ikinci bölümünde, hem ve non-hem (non-heme) olmayan demir şeklinde meydana gelir. Hem demiri, henüz net olarak anlaşılmayan



Resim 1. İntestinal demir absorpsiyonu. Diyetteki demir, proksimal ince barsağın içindeki enterositler tarafından alınır. Diyetteki primer demir türleri, henüz iyi anlaşılmayan mekanizmalar tarafından, kolayca emilen heme demir ve ağırlıklı olarak ferrik demir olan heme-olmayan demirdir. Çözünmeyen ferrik demirin, enterositin lümen yüzeyi boyunca taşınmasını kolaylaştırmak için, ferrik demir (Fe^{3+}), ferrik redüktaz duodenal sitokrom B (dcytb) tarafından, ferrik demire (Fe^{2+}) indirgenir ve daha sonra enterocyte DMT1 tarafından taşınır. Hücrenin içine girdikten sonra, demir ferritine bağlı olarak depolanabilir veya taşıma proteini FPN aracılığıyla, enterositin bazolateral yüzeyi boyunca transfer edilebilir. İhracat işlemi ayrıca demir demiri tekrar demir demire dönüştüren bir feroksidaz olan hephaestin içerir. Bu adım, demirin TF'ye bağlanması için gereklidir. Diferrik transferrin, demirin kemik iliği gibi demir kullanım alanlarına verildiği formdur. Enterosit boyunca demirin transferi, FPN üzerindeki etkisi ile hepsidin tarafından düzenlenir. Hepsidin, FPN'ye bağlanması, bu son proteinin enterosit içinde içselleştirilmesine ve degradasyonuna neden olur. Taşıyıcının ortadan kaldırılması, demirin hücreden çıkmasını önler. Enterosit içinde tutulan demir, epitel hücre ömrünün sonuna doğru çekildiğinde elimine edilir.

DMT1: İki değerli metal taşıyıcı I. FPN: Ferroportin. RBC: Kırmızı kan hücresi. TF: Transferrin.

mekanizmalar yoluyla emilir (9). Hem-olmayan veya inorganik demir emilimi, ferrik redüktaz duodenal sitokrom B vasıtasıyla, demirin +3'ten, +2'ye indirgenmesiyle başlayan ve apikal yüzey üzerinde bulunan iki değerli metal transport 1 yoluyla, intestinal hücre boyunca intrasellüler taşıma ile izlenen, koordineli bir işlemi takip eder. Daha sonra, demiri +2 durumdan +3 duruma yükselten, bir ferooksidaz olan hephaestin ile birlikte, bazolateral demir taşıyıcı FPN1 yoluyla lümene atılır (Resim 1).

Dolaşımdaki demir seviyelerine karşılık olarak, karaciğerden üretilen hepsidin, makrofajlar, intestinal absorptif hücreler ve diğer dokular da FPN1'e bağlanır, bundan sonra FPN1 içselleştirilir ve indirgenir; bu, hücrelerden demir salımının azalması, enterosit boyunca demir transferinin azalması ve makrofajlardan demir mobilizasyonunun azalmasıyla sonuçlanır (9). Düşük hepsidin varlığında, hem makrofajlarda hem

de enterositlerde bu etkiler zayıflar, makrofajlarda demirin artmasına ve ayrıca barsakta demir alımının artmasına neden olur (10). Demir eksikliğine fizyolojik cevap, transkripsiyon düzeyinde hepsidin üretimini azaltır (1). Hepsidin üretimi, ayrıca inflamatuvar sitokinler tarafından da başlatılabilir. Bu nedenle, kronik enflamasyon, bazen kronik hastalık anemisi olarak adlandırılan, artan hepsidin seviyelerine sekonder, anemiye yol açabilir. Buna karşılık, çoğu HH vakası, dolaşımdaki demir ve vücut demir depolarına göre, uygunsuz bir şekilde hepsidin ekspresyonundan kaynaklanmaktadır (11-14).

HEMOKROMATOZİSİN SINIFLANDIRILMASI

Demir homeostazisine katılan proteinlerin etkilenmesine göre; kategorize edilmiş, 4 ana HH tipi vardır (Tablo 1) (1). Tip 1 HH, en sık kalıtsal demir aşırı yüklenme şeklidir. En yaygın mutasyon, HFE geninin 845 nükleotidindeki G ile A

Tablo 1. Herediter hemokromatozis kategorileri

Klasifikasyon	Gene ve Lokasyonu	Heredite	Protein Fonksiyonu	Klinik Bulgular
Tip 1A HH (Homozigot)	6p213'te HFE HFE'de mutasyon: 1. C282Y	Otozomal resesif	6MP6 ile hepsidin sentezi, TFR1 ile etkileşim	Artropati, deride pigmentasyon, KC hasarı, DM, endokrin disfonksiyon, kardiyomyopati, hipogonadizm
Tip 1B HH (Bileşik heterozigot)	6p213'te HFE HFE'de mutasyon: 1. C282Y 2. H63D	Otozomal resesif	6MP6 ile hepsidin sentezi, TFR1 ile etkileşim	Artropati, deride pigmentasyon, KC hasarı, DM, endokrin disfonksiyon, kardiyomyopati, hipogonadizm
Tip 1C HH	6p213'te HFE	Otozomal resesif	-	Muhtemel serum demir/ferritin yüksekliği, doku demir birikimi yok
Tip 2A (Juvenil HH)	1p21'de hemojuvelin	Otozomal resesif	Hepsidin sentezi, BMP ko-reseptör	Erken başlama, yaş <30, yaygın hipogonadizm ve kardiyomyopati
Tip 2B (Juvenil HH)	19q13'de hepsidin (HAMP)	Otozomal resesif	Eritrositten demir akışının down regülasyonu	Erken başlama, yaş <30, yaygın hipogonadizm ve kardiyomyopati
Tip 3 HH	7q22'de TFR2	Otozomal resesif	Hepsidin sentezi, transferrin ile etkileşme	Artropati, deride pigmentasyon, KC hasarı, DM, endokrin disfonksiyon, kardiyomyopati, hipogonadizm
Tip 4A HH (Ferroportin hastalığı)	2q32'de SLC40A1 (Ferroportin) Ferroportin ekspresyonunda fonksiyon kaybı	Otozomal resesif	Duodenal demir eksportu	Dalakta demir birikimi sık, flebotomiye düşük tolerans ve anemi olabilir
Tip 4B HH (Klasik olmayan ferroportin hastalığı)	2q32'de SLC40A1 (ferroportin) Ferroportin, hepsidin bağlanmasından sonra internalize edilemez	Otozomal resesif	Hepsidine direnç	Halsizlik, eklem ağrısı

HH: Herediter hemokromatozis. TFR1: Transferrin reseptör 1. KC: Karaciğer. DM: Diabetes mellitus. BMP: Kemik morfogenetik protein. TFR2: Transferrin reseptör 2.

geçişidir, bu da tip 1A olarak adlandırılan amino asit 282'de (C282Y), sistein ile tirozinin yer değiştirmesi ile sonuçlanır (15,16). Bilinen bir başka genetik alt tip, esas olarak C282Y ile kombinasyon halinde, aşırı demir yükünün fenotipik ifadesi için bir ko-faktör olarak işlev görebilen, H63D mutasyondur, ancak önemli miktarda aşırı demir yüklenmesine sebep olmaz (17). C282Y/H63D genotipi, HH tip 1B veya bileşik heterozigot olarak sınıflandırılır. Bu mutasyonun prevalansı, Kuzey Avrupa kökenli hastalarda, yaklaşık % 2-4'tür (18-20). Bileşik heterozigotlarda, artmış transferrin-demir saturasyonu (TS) ve serum ferritin (SF) seviyeleri vardır (21-23). Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı demir yüklenmesi için penetrasyon; alkol veya hepatit C virüsü (HCV) gibi kofaktörler olmaksızın, bu genotipli hastalarda nadirdir (% 0.5-2) (23-25). H63D ikamesi için homozigot veya heterozigot olan hastalar, hala TS ve SF düzeylerinde bir yükselme görülebilmesine rağmen, bu mutasyona sahip olmayanlara kıyasla, klinik olarak aşırı demir yükü gelişme riski altında değildir (26). Tip 1C olarak bilinen üçüncü bir HFE genotipi, S65C mutasyonu ile ilgilidir. S65C mutasyonu, artmış serum demir ve ferritin seviyelerine yol açabilir ancak aşırı doku demir depoları ile ilişkilendirilmemiştir ve bu nedenle klinik önemi olmayan bir polimorfizm olarak kabul edilebilir (27, 28).

Diğer HH genotipleri, HFE geni ile ilişkili değildir ve önemli ölçüde düşük prevalansa sahiptir. Aynı zamanda, juvenil hemokromatozis olarak da adlandırılan tip 2 HH, sırasıyla HJV genindeki (tip 2A) veya hepatik antimikrobiyal protein (HAMP) genindeki (tip 2B) mutasyonlarla ilişkilidir ve bu hepsidin eksikliğine yol açar (29). Bu mutasyon, özellikle genç bireylerde ortaya çıkan, en ağır primer demir aşırı yüküne yol açma eğilimindedir (30). Tip 3 HH, transferrin reseptörü 2 (TFR2) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve ayrıca hepsidin eksikliğine de yol açar (31, 32).

Ferroportin (FPN) hastalığı olarak da bilinen tip 4A HH, FPN1 genindeki (SLC40A1) mutasyonlara bağlı otozomal dominant hemokromatoz şeklindedir (11, 12). Bu tip HH'de, hepsidin üretimi normaldir, ancak FPN1'in eksport işlevi azalır, bu da düşük plazma demiri seviyelerine ve normal veya düşük TS seviyelerine karşın, yüksek SF seviyelerine sahip hücre içi demir tutulmasına yol açar (33). Dalak; makrofaj seviyesindeki yüksek FPN1 aktivitesinden dolayı, tip 4A HH'de, en fazla etkilenen organdır (34). Tip 4B HH, FPN1'in hepsidine direnci nedeniyle oluşan bir form veya aşırı demir yüküdür (35).

Diğer nadir, fakat ciddi bir aşırı demir yükü bozukluğu, feroksidaz enzimi seruloplazminin yokluğundan kaynaklanan, aseruplazminemidir (36). Bu durum, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, bir çok organda demir birikmesine neden olur (7).

EPİDEMİYOLOJİ

HFE ile ilişkili HH prevalansının; ABD, Avrupa ve Avustralya'da, benzer şekilde, yaklaşık olarak ortalama 200-400 kişide 1 olguda olduğu gözlenmiştir (15). En yüksek prevalans, İrlanda ve İskandinav kökenlilerde bulunurken, en düşük prevalans Afrika kökenli kişiler arasındadır (37, 38). Ek olarak, HFE ile ilişkili HH prevalansı, Doğu Avrupa veya Akdeniz kökenli olanlar gibi kuzey Avrupa kökenli olmayan beyazlar arasında daha düşüktür (37, 38). Amerika Birleşik Devletlerinde Hispanik olmayan beyazlardaki prevalans 300'de 1'dir (39). HH insidansı, her 1000 kişide 1.5-3 vaka ile, 200-400 kişide 1 vakaya kadar değişmektedir, ancak gerçek insidans, sadece yenidoğan tarama çalışmalarında değerlendirilebileceğinden, net olarak belirlemek zordur (15).

Avrupa genelinde 127 613 kişiden oluşan bir kohort kullanılarak yapılan bir meta-analize göre, genel popülasyondaki C282Y alel sıklığı % 6.2'ye yaklaşmaktadır (40). Ancak, yapılan bir çalışmadaki 2802 hastanın meta analizine göre, fenotipik HH hastalarının yüzdesi, C282Y homozigotluğuna bağlanmaktadır ve %80.6'ya yaklaşmaktadır (40). Homozigot C282Y mutasyonu, Kızılderililer (% 0.11), Hispanikler (% 0.027), Afrikalı-Amerikalılar (% 0.014), Pasifik Adalılar (% 0.012) veya Asyalılar (% 0.000039) ile karşılaştırıldığında, non-Hispanik beyazlar arasında (% 0.44) belirgin olarak daha yaygındır (18).

C282Y homozigotluğunun penetrasyonu, çalışmalar ve cinsiyetler arasında, inkomplettir ve değişkenlik göstermektedir. ABD ve Avustralya'da yapılan 2 büyük çalışmaya dayanarak, SF'de yükselmiş ya da yükselmemiş TS tarafından saptanan biyokimyasal penetrasyonun, erkeklerde % 75 ve kadınlarda % 50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (18, 19). Erkek C282Y homozigotlarında, doku demir birikimi ile ilgili semptomlar, kadınlardan daha sık görülmektedir (18, 19, 21). Melbourne'de 31 192 hastada yapılan bir kohort çalışmasında, aşırı demir yüküne bağlı hastalık, erkeklerde (% 28.4) kadınlardan (% 1.2) daha yüksek oranda saptanmıştır (19). Fransa'nın Akdeniz kıyı bölgesini içeren bir çalışmada, biyokimyasal

ve klinik penetrasyon oranı, erkeklerde (% 19) kadınlardan (% 13) daha yüksek bulunmuştur (41).

HH İÇİN TARAMA

HH için genel popülasyon taraması yapılması, endike değildir (40, 42, 43). Genel popülasyonda tarama yapılmama önerisi, hem C282Y geninin, hem farklı etnik kökenlere göre değişen prevalansına ve hem de bu mutasyonun inkomplet penetrasyonuna dayanmaktadır (18, 19).

Tip 1 HH ile etkilenen hastaların, birinci derece akrabalarının selektif olarak taranması önerilmektedir. HH'li hastalar ve aileleri ile yapılan çalışmalar; homozigot akrabaların çoğunun, hastalığın biyokimyasal ve klinik ekspresyonunu gösterdiği, yalnızca genetik mutasyonun varlığından dolayı değil, aynı zamanda hastalığın penetrasyonunu arttırabilecek çevresel faktörleri de ortaya koyduğunu göstermiştir (44, 45).

Tanımlanmış bir hastanın çocuklarında, diğer ebeveyne, HFE testi genel olarak önerilir ve eğer sonuçlar normalse, çocuk zorunlu bir heterozigottur ve daha fazla teste tabi tutulmasına gerek yoktur (46). Başka bir çalışmada, HH'li C282Y homozigot hastaların çocuklarının tarama maliyetinin, hasta eşlerinin genotiplenmesi ile % 39 oranında azaltılabileceği tahmin edilmiştir (46). Ayrı bir çalışmada da, hastaların kardeşlerinin taranmasının maliyet açısından ekonomik olduğu ve HFE gen testinin kullanılmasının, genellikle serum demir incelemelerinden daha düşük maliyetli olduğu gösterilmiştir (47). Genetik olarak aşırı demir yükü riski taşımayan kişiler arasında, tekrar testlerinden kaçınılarak maliyet tasarrufu sağlanmıştır. Diğer ebeveyn test edilemiyorsa, çocuğun 18 yaşına kadar test edilmesine gerek yoktur, çünkü HH'nin klinik belirtileri önceden, nadiren görülür (48).

Bu nedenle, HH tanısı konan hastaların aile bireylerine, özellikle birinci derece akrabalarına, HH taraması yapılması kuvvetle önerilmektedir.

SEKONDER DEMİR AŞIRI YÜKÜ

Sekonder aşırı demir yüklenmesi, tip 1-4 HH'ye neden olan genetik mutasyonlarla ilgisi olmayan, aşırı demir emilimi ve demirin organlarda birikimi olgusudur (Tablo 2) (49). En sık olarak, demir yüklü anemiler olan; talasemi veya orak hücreli anemilerde, parenteral demir uygulaması veya diğer karaciğer hastalıkları gibi durumlarda görülmektedir (49-52).

Tablo 2. Aşırı demir yüküne neden olan sekonder nedenler

Artmış demir yüklü anemiler
- Talasemia majör
- Hemoglobin H
- Kronik hemolitik anemi
- Orak hücreli anemi
- Aplastik anemi
- Piruvat kinaz eksikliği
- Herediter sfereositoz
- Parenteral demir yüklenmesi
- RBC transfüzyonları
- Demir-dekstran enjeksiyonları
- Uzun süreli hemodiyaliz
Kronik karaciğer hastalığı
- Porfiriya kutanea tarda
- Hepatit B enfeksiyonu
- Hepatit C enfeksiyonu
- Alkolik karaciğer hastalığı
- NAFLD
- Dismetabolik demir yüklenmesi sendromu
Diğerleri
- Maligniteler (HCC, meme kanseri, hematolojik maligniteler)
- Kronik inflamatuvar durumlar (SLE, Romatoid artrit)

RBC: Kırmızı kan hücresi. NAFLD: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. HCC: Hepatosellüler karsinom. SLE: Sistemik lupus eritematozus.

Sekonder aşırı demir yüklenmesine yol açabilecek ek durumlar ise, malignite ve kronik inflamatuvar durumlarda ortaya çıkmaktadır (53). Tablo 3'de, HH ile karıştırılabilecek diğer alt karaciğer hastalıklarına bağlı sekonder aşırı demir yükü nedenleri gösterilmektedir.

Alkol Kullanım Bozukluğu

Kronik alkol tüketimi, SF seviyesi ve TS'de bir yükselme ile ilişkilidir ve alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda, artmış barsak demir emilimine bağlı olarak, artmış hepatik demir depoları gelişmektedir (51, 55, 56). Ek olarak, hepsidin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörünün etanolle indüklenmiş regülasyonundan dolayı, alkol kullanan hastalarda, düşük hepsidin seviyeleri de belirtilmiştir (57). Alkolik karaciğer hastalığında, karaciğerdeki hepsidin sentezinin down regülasyonu, dominant demir yükünün, altta yatan mekanizmalarından biri olabilir (58).

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastalar; sıklıkla artmış serum TS, SF düzeyleri veya her ikisine

Tablo 3. Herediter hemokromatozis klinik bulguları

Organ	Belirtiler
Karaciğer	Karaciğer enzim yüksekliği Hepatomegali Fibrozis Karaciğer sirozu Hepatosellüler karsinom
Endokrin	Hiperglisemi Diabetes Mellitus Hipogonadizm Testiküler atrofi Amenore Libido kaybı Hipopütiatrizm
Deri	Hipermelanotik pigmentasyon (Bronz deri)
Eklemler	Artralji Artrit Kondrokalsinozis
Kalp	Kardiomyopati Aritmi Kalp yetmezliği

sahiptir ve artmış serum demir göstergeleri, bu hastalarda aşırı demir yükü şüphesi için bir neden olabilir (59). “Dis-metabolik” veya “insüline dirençli hepatik aşırı demir yükü sendromu” (sırasıyla DIOS veya IR-HIO) terimi, yüksek SF düzeyleri ve insülin direncinden, hepsidin indirgenmesi ile ilgili, normal serum demiri ile karakterize, açıklanamayan hepatik aşırı demir yükü durumlarında kullanılmıştır (60, 61).

Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsünde (HCV) karaciğerde demir birikimi ve aşırı demir yükü; HCV ile enfekte olmuş hastaların %30-40'ında; serum demir, SF ve TS yükselmiştir (62). Demir, retiküloendotelial sistemde (RES) özellikle Kupffer hücrelerinde veya hepatositlerde lokalize birikebilir (63). Kronik hepatit C; artmış serum TS'de ve HFE mutasyonları için heterozigot hastalarında, artmış hepatik demir konsantrasyonuna yol açabilir (64).

KLİNİK ÖZELLİKLER

HH'li bir hastanın teşhisi, bazen zor olabilir (Tablo 3). Yorgunluk ve eklem ağrıları, hastalıkta erken karşılaşılan en yaygın semptomlardır (65, 66). Bununla birlikte, klinik belirtilerin yokluğunda, erkeklerin %18'inde ve kadınların % 5'inde, karaciğerde aşırı demir yükü olabilir (67). Hastalığın ortaya

çıkması, genellikle erkeklerde, kadınlara göre daha erken ve en yaygın olarak 40-50'li yaşlarda görülür (67). Kadınlarda, menstrüasyon sırasındaki demir kaybı, hamilelik ve bu süre zarfında artan demir emilimini dengeleyen laktasyon nedeniyle, genellikle klinik belirtiler, menopoz sonrası ortaya çıkar (68). HH'den şüphelenmek ve sonuçta teşhis etmek için, klinisyenin, hastalığın klinik özelliklerini bilmesi ve araştırması gerekmektedir.

Karaciğer

Karaciğer, tip 1 HH'de en sık etkilenen organdır. Klinik tablo, serum aminotransferazların asemptomatik yükselmesi, spesifik olmayan sağ üst kadranda ağrısı veya son evre karaciğer hastalığının komplikasyonları gibi değişken olabilir (69, 70). Siroz gelişme riski, tanı sırasında SF > 1000 ng/mL seviyelerinde ise, anlamlı olarak artar (71). 60 gr/günden daha fazla artan alkol tüketimi, HH'de siroz gelişme riskini 9 kat arttırabilir (72) ve 80 gr/günlük alkol tüketiminin aşılması, sağ kalımı önemli ölçüde azaltabilir (73). Demir ile ilişkili doku zedelenmesinin kilit mekanizmasının, hepatositler ile hücrel antioksidan mekanizmalara baskı yapan oksidatif hasar olduğu ileri sürülmüştür (15). Son çalışmalar, HH'nin doğal öyküsü ve karaciğer hastalığı gelişme riski hakkında bilgi ortaya koymuştur. Bir analize göre, yaşam boyu siroz insidansı, HH'li tedavi edilmeyen erkeklerde % 10'a yaklaşmaktadır (74). 2050 hastanın 30 yılı aşkın süredir yapılan analizinde, demir yükünün, hem tütün kullanımı hem de alkol tüketimi ile kötüleştiği gösterilmiştir. Zamanla alkol tüketiminin azaltılması, hastalığın fenotipik ekspresyonunda bir azalmaya yol açmıştır (75).

Sirozda, HH'li hastalar, bu popülasyondaki ölümlerin %45'ini oluşturan hepatosellüler karsinom (HCC) geliştirme riski altındadır (76-78). HH'de göreceli tümör oluşumu riskinin, 20 ila 200 (76, 78, 79) kat arasında olduğu tahmin edilmektedir ve 2000 ng/mL'nin üzerindeki bir SF seviyesi, özellikle artmış ve yüksek riski göstermektedir (80). Sirozlu sekonder HH'li hastalarda 10 yıllık HCC insidansı, çoğu çalışmada, erkeklerde kadınlardan daha yüksek olup, birçok çalışmada yaklaşık % 6 ile % 10 oranında bildirilmiştir (76, 79-81). HH'ye bağlı sirozlu hastalar için HCC taraması ve sürveyansı için öneriler; özellikle her 6 ayda bir bakılan alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri ve yapılan ultrasonografi (USG) incelemesi, diğer nedenlere bağlı siroz hastaları ile aynıdır (82). Bununla birlikte,

sirozlu HH'li hastalarda HCC sürveyansı, demir tedavisinin tamamlanmasından sonra da devam etmelidir, çünkü HCC, başarılı bir demir tedavisinden yıllar sonra da gelişebilir (83). Sirozu olmayan HH'li hastalarda, HCC taramasının etkinliğini ele alan herhangi bir veri yoktur ve sirozu olmayan bireylerde HCC oluşumuna ilişkin veriler az sayıda vaka ile sınırlıdır (84-86). Bu nedenle, evre 3 fibrozlu HH hastalarının artmış HCC riski altında olup olmadığı bilinmemektedir.

Kardiyak

Her ne kadar demir birikmesinden kaynaklanan kardiyak bulgular, tip 1 HH'da sık görülme de, kardiyomiyopati bu hasta popülasyonunda ikinci en önemli ölüm nedenidir (87). Kalpte demirin birikmesi; hem restriktif, hem de dilate kardiyomiyopati, hasta sinüs sendromu ve atriyal fibrilasyon dahil aritmi ve kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir (88). Aşırı demir yükü, bozulmuş endotel fonksiyonu ve artmış karotis intima media kalınlığı ile ilişkilidir, bu da oksidatif stresin artmasına neden olur (89). Hastalık, başlangıçta diyastolik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan dispne ile ortaya çıkabilir, daha sonra sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu belirtileri ile kısıtlayıcı hemodinamiğe ve yüksek dolu basınçlarına neden olabilir (89). Aşırı aşırı demir yükü olan hastalarda, kalp ritmi ve kardiyomiyopatiye bağlı ani ölüm görülebilir (44, 90).

Bununla birlikte, HH'li hastalarda kardiyak belirtilerin genel prevalansı, nispeten düşüktür. HH'li 3531 hastayı kapsayan bir çalışmada, sadece 30 kişinin dilate kardiyomiyopatiye (% 0.9) sahip olduğu görülmüştür (91). 1996'dan 2009'a kadar değerlendirilen HH'li 1085 hastanın, sadece 34'üne (% 3.1) kardiyomiyopati tanısı konmuş ve 5'inde, ağırlıklı olarak SF'i 1000 ngr/mL'nin üzerinde olanlarda, kardiyovasküler olayla ilişkili ölüm saptanmıştır (80).

Endokrin

HH'li hastalarda diyabet (DM) prevalansının yaklaşık % 13-23 olduğu tahmin edilmektedir (92). Diyabet varlığı, en iyi tip 1 HH hastalarında tespit edilmiştir. Juvenil HH hastalarda, tip 1 veya tip 3 HH ile karşılaştırıldığında, daha yüksek glukoz intoleransı görülme sıklığı bildirilmiştir (92). Tip 4 HH olan hastaların % 25'inde diyabet görülmüştür (92). HH'de diyabetin patogenezi, demir birikimi ve buna bağlı karaciğer hasarından kaynaklanan hepatik insülin direncinin gelişmesi ve pankreas β -adacık hücrelerinin hasarlanması sonucuna bağlıdır (93).

Hipogonadotropik hipogonadizm, HH'deki en yaygın diyabetik olmayan endokrin bozukluktur, hipofiz bezinde demir birikmesinden kaynaklanır ve en sık juvenil HH'de görülür (94). Erkeklerde iktidarsızlık, libido kaybı ve osteoporoza, kadınlarda amenore veya daha az yaygın olarak erken menopoza neden olur (94, 95). Hipotiroidizm de HH'de, özellikle erkeklerde, normal popülasyondaki erkeklere göre 80 kat artmış risk ile ortaya çıkabilir (96). Ek olarak, HH'li hastaların % 25 kadarı, osteoporozdan etkilenmektedir (97).

Eklemler

Artropati, HH'li hastalarda, çoğunlukla ikinci ve üçüncü metakarpofalangeal eklemlerde gelişir (65). Etkilenen diğer eklemler; proksimal interfalangeal eklemler, el bileği, dirsekler, omuz ve kalçalardır. Artropati genel olarak simetrik ve mono veya poliartiküler şeklinde olabilir (98). HH ile ilişkili artrit klinik tablosu, osteoartrit ve kalsiyum pirofosfat birikim hastalığına (CPPD) benzerdir (99). HH ile ilişkili artrit, CPPD hastalığından radyografik olarak, ikinci ve üçüncü metakarpofalangeal eklemlerin ve metakarp başında, kanca şeklindeki osteofitinin spesifik tutulumu ile ayırt edilebilir (100).

Cilt

Hiperpigmentasyon, HH'nin daha erken belirtilerinden biri olabilir (101). Derideki demir birikintileri, melanin üretimini ve birikimini artırır; bu da yaygın olarak bronzlaşma olarak adlandırılan karakteristik metalik veya gri tonuna yol açar (101). Hipermelanotik cilt pigmentasyonu, genellikle yaygın olup, ancak yüz, boyun, alt kolların ekstansör yönleri, ellerin dorsası, alt bacakları ve genital bölge üzerinde daha derindir (101, 102). Ön kolun iç yüzeyinin sağlıklı bir kişinin beyaz deri yüzeyiyle karşılaştırılarak en iyi şekilde tanımlanır (102).

Diğer

Yorgunluk, HH ile ilişkili yaygın bir semptomdur (103). Yorgunluğun ciddiyeti, hafif ile az arasında değişebilir ve tedavi ile bu semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (103, 104). HH'li hastalarda, ayrıca aşırı demir yükü; CD8 + T hücrelerinin düzensizliğine neden olarak, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* ve *Vibrio vulnificus* (105) gibi, bazı bakterilerin büyümesi ve çoğalmasını kolaylaştırır, dolayısıyla bu kişiler tehlikeli bir bağışıklık sistemine sahip olabilirler. Nadiren, HH'de, beyinde demir birikmesi nedeniyle, parkinsonizm, Chorea ve tremor da dahil olmak üzere, hareket bozuklukları ortaya çıkabilir (106).

TANISAL TESTLER

Demir Çalışmaları

Şüpheli aşırı demir yükü bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde, ilk yaklaşım, serum demir seviyesi, TS, SF ve doymamış demir bağlama kapasitesinin (UIBC) ölçülmesini içerir. TS, tercih edilen ilk tarama testidir ve TS'yi doğru bir şekilde belirlemek için açlık gerekli değildir (107). % 45'den daha yüksek bir TS, C282Y homozigotlarının % 97.9 ile % 100'ünü tanımlar (108), ancak daha erken bir aşamada, daha genç bireyler gibi HH hastalarının küçük bir bölümünde < % 45 olabilir (109). Aşırı demir yükü, özellikle HFE ile ilişkili olmayan durumlarda, yüksek bir SF seviyesi ve normal bir TS seviyesi ile ortaya çıkabilir (110).

SF, gelişmiş fibrozisin mükemmel bir prediktörüdür, ancak tarama testi olarak spesifikliğı yoktur, çünkü hiperferritinemi, alkolik karaciğer hastalığı, HCV, NAFLD ve neoplastik hastalık dahil olmak üzere, başka durumlarda da mevcut olabilir (111). C282Y homozigotlarında, yüksek aminotransferaz seviyeleri ve düşük trombosit sayısı ile birlikte SF'nin > 1000 ng/mL olması, hastaların % 80'inden fazlasında sirozu öngörmektedir (112). Normal düzeyde SF; premenopozal kadınlarda 200 ng/mL'den az, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda 300 ng/mL'den az olarak tanımlanmıştır ve TS'nun < % 45'lik kombinasyon varlığında, aşırı demir yükünü dışlamak için, % 97 negatif prediktif değere sahiptir (112).

UIBC, TS'nin tersidir ve tek basamaklı otomatik bir test olarak elde edilebilir. Büyük ölçekli popülasyon tarama çalışmalarında, UIBC'nin, TS ile tanısal doğrulukta karşılaştırılabilir olduğu ve HH'yi tespit etmek için, alternatif bir tarama testi olarak kullanılabileceğı gösterilmiştir (110). 26 µmol / L'nin altındaki bir UIBC, C282Y homozigotluğunu tespit etmek için, % 90 duyarlılığa ve % 90 özgüllüğe sahiptir (37).

Genetik Test

1996 yılında, Feder ve ark.ları, klinik olarak tanımlanmış HH'li deneklerin % 83'ünde bulunan yeni bir MHC sınıf I benzeri gende, homozigot bir mutasyon tanımlandığını bildirmiştir (3). Bu buluştan sonra, HFE mutasyonları için genotipleme (C282Y), artık klinik olarak HH'den şüphelenilen veya yüksek demir düzeylerinin araştırılması gereken hastaların değerlendirilmesinin standart bir parçasıdır.

H63D ve S65C, yaygın olarak tanımlanmış diğer 2 HFE mutasyonudur ve ticari laboratuvarlar sıklıkla klinik HFE testlerinde 3 mutasyonu da gösterirler (22). H63D mutasyonu, C282Y'den daha yaygındır ve dünya genelinde çoğu popülasyonda bulunur. Bunların arasında prevalansı en fazla olan yaklaşık %20'den fazla kişide en az 1 kopya ile H63D'dir. (18, 19, 24). S65C mutasyonu, C282Y veya H63D'den daha az yaygındır, heterozigot sıklığı beyazlar arasında yaklaşık %2'dir (113, 114). Bu mutasyonun, C282Y mutasyonu varlığında, demir metabolizması üzerinde mütevazı bir etkisi olduğu görülmüştür, ancak aşırı demir yüküne bağlı hastalık, C282Y/S65C bileşik heterozigotlarında bildirilmemiştir. Ne homozigot ne de heterozigot H63D veya S65C mutasyonu patolojik aşırı demir yüklenmesinin bir nedeni değildir.

C282Y mutasyonu olmadığında, H63D veya S65C mutasyonu olan bireyler, aşırı demir yükü riski altında olmadıkları konusunda uyarılmalıdır.

HFE olmayan hemokromatoz için test etme sorunu, bazen aşırı demir yükü fenotipik kanıtı olan ancak HFE gen mutasyonlarının tanımlanmadığı bir hastada ortaya çıkabilir. Vaka raporları ve küçük seriler; nadiren aşırı demir yükü olan hemojuvelin, hepsidin, TFR2 ve FPN'i kodlayan genlerdeki mutasyonlar arasında bağlantılar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu bozukluklar çok nadir görülür. 5-6 milyon insandan 1'inde HFE 2 (hemojuvelin) ve TFR2'nin patojenik varyantlarının neden olduğu aşırı demir yükü sıklığı, hepsidin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan patojenik varyantlar daha az yaygındır (115). HFE olmayan hemokromatoz için test yapılmadan önce, yüksek serum demir testleri için alternatif açıklamalar yapılmalıdır, çünkü alkolik karaciğer hastalığı veya NAFLD gibi durumlardan kaynaklanan anormal demir çalışmaları, HFE olmayan hemokromatozisten çok daha yaygındır (59, 116). Aksine, HFE dışı genlerin dizilimi, endokrin veya kardiyak tutulum ile başvuran genç bir hasta gibi atipik aşırı demir yükü vakalarında düşünülebilir.

C282Y ve H63D allelleri için negatif aşırı yük testi olan hastalarda, daha fazla genetik test yapılması önerilmektedir

Karaciğer Biyopsisi

HH teşhisi için HFE gen testinin yaygın olarak bulunup bulunmadığı göz önüne alındığında, HH'de karaciğer biyopsisi, özellikle C282Y homozigotları ve SF > 1000 ng/mL olan hastalarda, primer olarak fibrozisin evrelemesi için yapılır

(71, 112). SF <1000 ng/mL olan C282Y homozigotları arasında, siroz için eşzamanlı bir risk faktörü olmadığı sürece, karaciğer biyopsisi gerekmez (72, 111). Bu gibi risk faktörlerinin yokluğunda, SF <1000 ng/mL olan C282Y homozigotlarının %2'sinden daha azında, ileri düzeyde fibroz veya siroz vardır (71, 111, 112). Bununla birlikte, hastanın fizik muayene, laboratuvar çalışmaları veya görüntülemeye dayanan ileri fibroze ait klinik özellikleri varsa, karaciğer biyopsisi düşünülebilir. Karaciğer biyopsisinin histokimyasal boyanması, hematoksilin ve eozin boyası, fibrozisin evrelemesini belirlemek için Masson'un trikrom boyası ve depolanmış demirin dağılımını tanımlamak ve karakterize etmek için Perl's Prusya mavisi boyası kullanılarak yapılmalıdır (117). Karaciğer biyopsisi ayrıca, C282Y homozigotlarını, bileşik heterozigotlardan ayırmak için, hepatik demir indeksine ve hepatik demir konsantrasyonunun (HIC) veya hepatik demir indeksinin (HII) belirlenmesine izin verir. Ayrıca, HH'nin değişken penetrasyonu göz önüne alındığında, HIC, uzun süreli siroz riskini belirlemeye yardımcı olabilir (118) ve aynı zamanda, demir yüklü anemilerdeki toplam vücut demir depolarının taşıyıcı bir ölçüsüdür (119).

HII, HIC'i hastanın yaşına bölerek belirlenir ve homozigotların yaşamları boyunca fazla miktarda demir demiri emmeye devam edecekleri fikrine dayanarak geliştirilirken, heterozigotlar olmazlar (120). HII ≥ 1.9 ve/veya 71 mol/g kuru ağırlığa sahip bir HIC, homozigot HH'yi, bileşik heterozigot HH'den veya sekonder aşırı demir yükü olanlardan ayırt edebilir (118). Bununla birlikte, fibroz evrelemesi amacıyla, SF seviyesinin, HIC'den daha kesin bir fibrozis prediktörü olduğu düşünülmektedir (121).

Tip 1 HH'da karaciğer histolojisinin tanısal özellikleri şunlardır (118);

1. Hepatositlerde 4. derece (grade IV) boyanabilir demir, periportal dağılım ve Kupffer hücrelerinde boyanabilir demir eksikliği,
2. HIC > 71 $\mu\text{mol/gr}$ /kuru ağırlık olması,
3. HII'nin > 1.9 olması.

HFE ile ilişkili HH, juvenil HH ve tip 3 HH'de demir depoları tipik olarak periferik hepatositlerde bulunur. Kupffer hücrelerinde demir azdır veya hiç yoktur. Demir birikimi devam ederken, safra epiteli ile birlikte midzonal ve sentrilobuler

hepatositler demir biriktirir (122). Aksine, tip 4 HH'de demir, tercihen Kupffer hücrelerinde bulunur (117). Sekonder aşırı demir yükünde, tip 4 HH'ye benzer bir demir dağılım modeli gözlenir. Burada demir birikmesi, öncelikle Kupffer hücrelerinde ve retikuloendotel hücrelerinde, hepatositlerde demir seyrekliği ve periportal'den perisentrale demir eksikliği vardır bulunur (123) (Resim 2).

Transient elastografi yöntemi kullanımının HH'deki fibroz evresini değerlendirdiği doğrulanmamıştır. Prospektif olarak yapılan bir çalışma, transient elastografi değerlendirmelerinin, SF düzeyleri ile korele olmadığını göstermiştir (124). Ek olarak, bu çalışma geçici elastografiyi doğrudan karaciğer biyopsisiyle karşılaştırmamıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

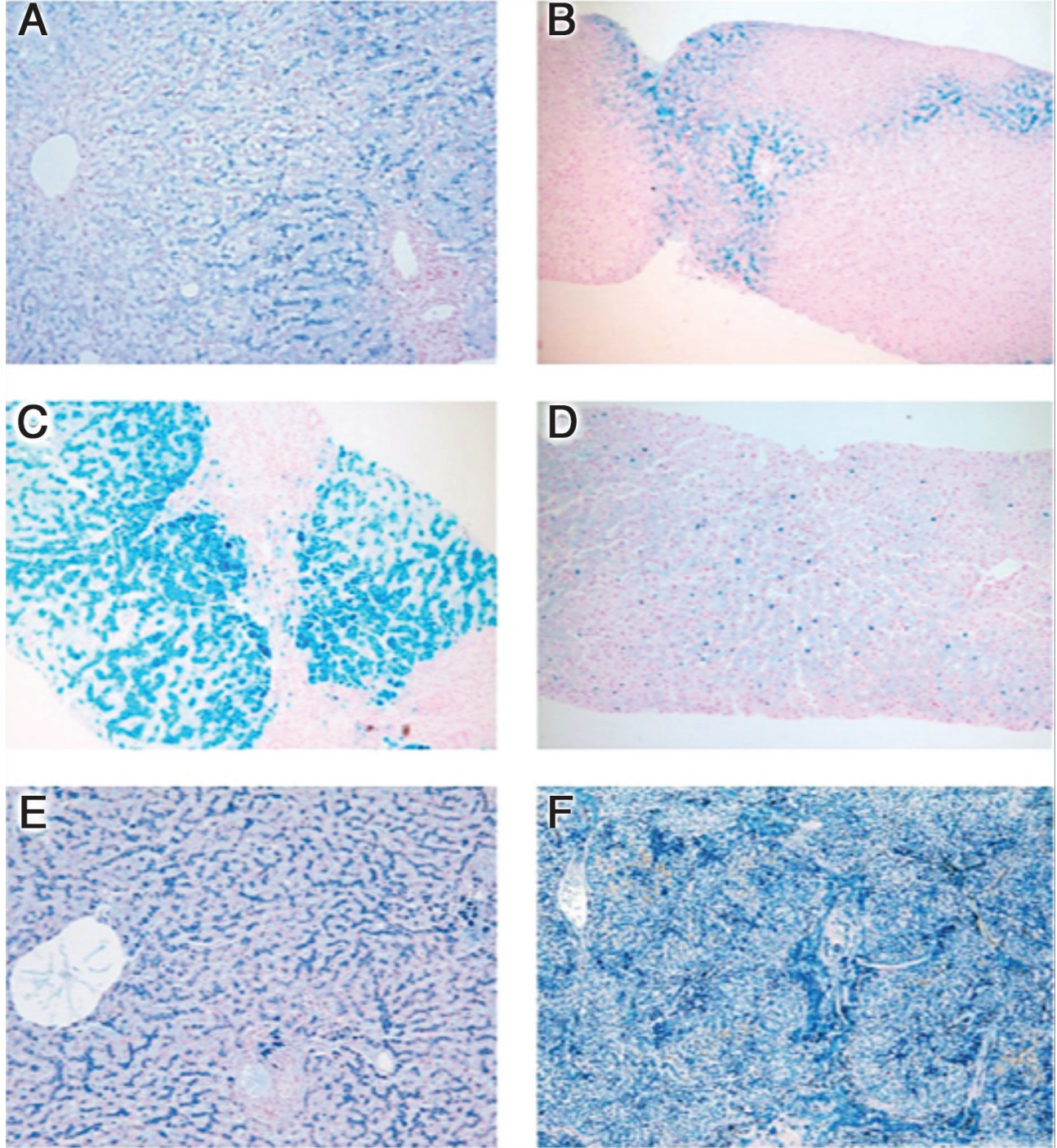
MRG ve özellikle T2 ağırlıklı görüntüleme, HH nedeniyle aşırı demir yükünü teşhis etmek ve invaziv olmayan HIC'yi saptamak için kullanılabilecek başka bir tanı yöntemidir (125-127). Hepatik demir, karaciğerde sinyal yoğunluğu kaybına neden olur ve bu da, demir biriktirme miktarıyla orantılı olarak artar (128). Ardından hepatik demir, karaciğerin sinyal yoğunluğunun bir referans dokusuyla (örneğin paraspinal kası) oranı ölçülerek yapılır (125-127). MRG, ayrıca, HFE ile ilişkili hemokromatozis ve ferroportin hastalığı veya sekonder aşırı demir yükü arasında ayırım yapabilir, çünkü splenik demir birikimi, HFE hemokromatoziste bulunmaz, ancak FPN hastalığında veya sekonder aşırı demir yükünde bulunur (Resim 3).

HH'li 819 hastayı ve sekonder aşırı demir yükünü değerlendiren 20 çalışmanın meta-analizi, T2 spin eko ve T2* gradyan eko MRG'nin, demir aşırı yükü olmayan hastaları sırasıyla 0.83 ve 0.88 negatif prediktif değeri ile doğru bir şekilde tanımladığını göstermiştir. Bununla birlikte, MRG, karaciğer demir yükünün kesin bir tanısını koymada, daha az doğru sonuç verir, T2 spin eko için 0.81, T2* gradyan eko görüntüleme için 0.74 pozitif değer bulunmuştur (129). Bu bulgular, MRG ile HIC ölçümlerinin, klinik olarak anlamlı aşırı demir yükü teşhisine göre ekarte edilmesinde, daha yararlı olabileceğini göstermektedir.

Hemokromatoz hastalarında karaciğer demir içeriğini değerlendirmek için MRI - karaciğer biyopsisi kullanılmalıdır. Karaciğer biyopsisi, HIC'nin, doğrudan bir değerlendirmesini sağlar ve aynı zamanda eşzamanlı karaciğer hastalıklarının evrelemesini yapmak ve dışlamak için fibroziste kullanılabi-

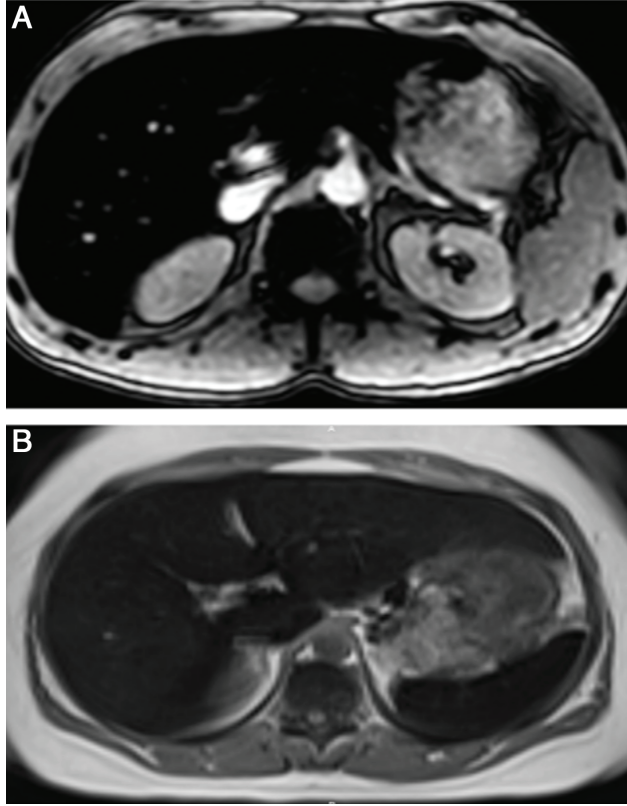
lir. Bununla birlikte, kanama ve perforasyon gibi örnekleme değişkenliği olasılığının yanı sıra, yanlış yorumlamalara yol açan küçük ama somut bir komplikasyon riski taşımaktadır (130). MRG; demir miktarını ölçmek için oluşturulan özel bir

yazılımın kullanılmasıyla, invaziv olmayan bir şekilde HIC'yi tahmin edebilir ve retiküloendotelial sistemde (RES) demir alımına dayanarak, primer ve sekonder aşırı demir yükü arasında ayırım yapabilir.



Resim 2. Aşırı demir yükü bozukluklarında patolojik bulgular. **(A)** HFE hemokromatoz (Tip 1): porto-sentral gradyan ile parankimal aşırı demir yükü; **(B)** TFR2 hemokromatoz: parankimal, periportal aşırı demir yüklenmesi; **(C)** Genç hemokromatoz: panlobular aşırı demir yüklenmesi; **(D)** ferroportin hastalığı: baskın Kupffer hücresi aşırı demir yükü; **(E)** Afrika siderozu: parankimal hücre aşırı demir yükü; **(F)** talasemi majör: hepatositler ve Kupffer hücrelerinde aşırı demir yüklenmesi.

C282Y olmayan homozigot aşırı demir yükü olan C282Y homozigotundaki karaciğer demir konsantrasyonunu invaziv olmayan bir şekilde ölçmek için, HIC (yani, MRI T2*) tahmininde kullanılan yazılımla birlikte, kontrastsız bir MRI önerilmektedir. Karaciğer fibrozunun evresini saptamak veya alternatif karaciğer hastalıklarını değerlendirmek için, eş zamanlı bir ihtiyaç varsa, karaciğer biyopsisi tercih edilen yöntemdir.



Resim 3. HFE aşırı demir yükü ve ikincil aşırı demir yükünün manyetik rezonans görüntülenmesi. (A) Karaciğerde Tip I kalıtsal hemokromatozis'ten demir birikimi; (B) Karaciğerde demir birikmesi ve manyetik rezonans görüntüleme dalak, ikincil aşırı demir yükü ile tutarlı.

TEDAVİ

Tedavi Ne Zaman Başlatılmalı

C282Y homozigot erkeklerde >300 ng/mL ve kadınlarda >200 ng/mL olarak tanımlanan yüksek SF düzeyi ve TS %45 tedaviye başlamak için yeterlidir (40, 43). Ancak, tanı sırasında, normal sınırlar içinde SF'si olan homozigot hastalarda ileriki dönemde, daha sonraları, klinik olarak anlamlı demir yükü gelişmesi muhtemel değildir ve bu nedenle karaciğer

aminotransferaz ve SF seviyeleri zaman zaman kontrol değerlendirmesi ile izlenebilir (131, 132). Tanı anında SF < 1000 ng/mL olan hastaların, HH'de end organ hasarı olma olasılığı düşük olsa da, bu popülasyonda erkeklerin % 13 ile % 35'inde, kadınların % 16 ile 22'sinde, tedavi yapılmazsa, SF > 1000 ng/mL'e ilerleyecektir (131). Bu popülasyondaki tedavinin faydaları, karaciğer hastalığının önlenmesinin ötesine uzanır. Bir retrospektif çalışmada, tedavi edilen C282Y homozigotları arasında, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylar ve ekstrahepatik kanserler nedeniyle, azalmış bir mortalite olduğu, SF < 1000 ng/mL'nin altında olsa bile tedavi edildiği rapor edilmiştir (80). Demirin vücuttan uzaklaştırılması ile ilgili randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi alan kişilerde yorgunluk ve yaşam kalitesinde bir iyileşme bulunmuş, bu nedenle bu hastalarda demirin vücuttan atılmasının faydası gösterilmiştir (134).

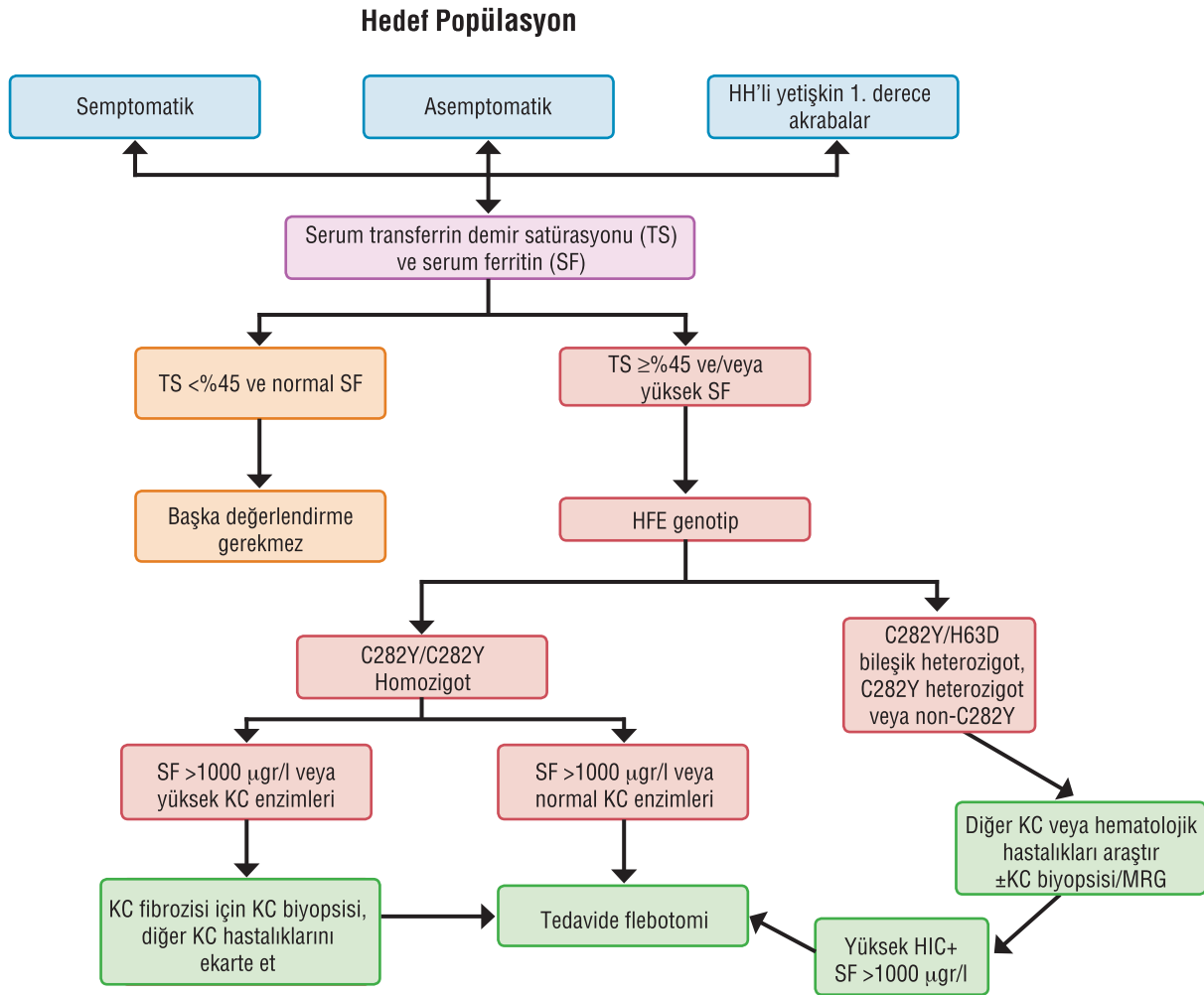
Bileşik heterozigotlar için (C282Y/H63D), klinik olarak alakalı demir aşırı yüklenme riski, sadece HFE genotip mutasyonu-na bağlı olarak düşük olup (22, 23), ancak karaciğer fibrozu, NAFLD, diyabet veya aşırı alkol tüketimi gibi ko-morbiditeleri olan heterozigotlar arasında gelişebilir (23). Bu nedenle, bu tür risk faktörlerinin bilinmesi, demirin vücuttan uzaklaştırılması ve tedavi edilmesi gerekir. H63D homozigositesinin, nadir durumlarda, hemokromatozis fenotipik bir tablo ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir; ancak bu genellikle diğer ko-morbiditelerle de ilişkilidir (26). Bu hastalarda, sekonder karaciğer bozukluklarını ekarte etmek veya HIC ve fibroz evresini değerlendirmek için, özellikle de SF'i, 1000 ng/mL'nin üzerinde olan kişilerde, bir karaciğer biyopsisi düşünülebilir (71). Biyopside yüksek HIC kanıtı bulunan bileşik heterozigotlar veya H63D homozigotlar için demirin vücuttan uzaklaştırılması düşünülebilir (40, 43). Tedaviye ne zaman başlanacağına ilişkin önerilen algoritma, Şekil 1'te gösterilmektedir.

Flebotomi

Hemokromatoz tedavisinin bir yolu olarak flebotomi, ilk olarak 70 yıl önce tanımlanmış olup HH tedavisinin dayanak noktası olmaya devam etmektedir (129). Flebotomi yapılmasına karar verildikten sonra, ilk aşamada klasik olarak, haftalık 500 ml kanın alınması gerekir (40, 43). Aşırı demirin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için, tolere edilirse, daha büyük miktarlarda kan, genellikle 1000 mL, alınabilir. Buna karşılık, haftalık flebotomilere tolerans gösteremeyen hastalarda, daha az miktarda kan alınabilir veya seanslar arasındaki süre arttırılabilir, ancak bu durum fazla

demiri harekete geçirmek için gereken süreyi uzatacaktır (135). Hemoglobin seviyesinin 11 gr/dL'nin üzerinde olmasını sağlamak için, tedavi öncesi ve sırasında kontrol önemlidir (136). SF düzeyi, flebotomi sırasında, hedef SF 50-100 ng/mL seviyesine ulaşana kadar, aylık olarak kontrol edilmelidir (40, 43, 135).

SF hedef seviyesine ulaştıktan sonra, tedavinin ilk indüksiyon aşaması tamamlanır ve bunu idame aşaması takip eder. Bu fazın amacı, SF seviyelerini 50 ng/mL civarında tutmaktır, flebotominin uygulama sıklığı, tipik olarak, yılda 3-4 kez olmalıdır (135, 136).



Şekil 1. HH tanı ve tedavisi ile ilgili algoritma. a) Semptomlara, yüksek karaciğer enzimlerine veya aile geçmişiyle dayanan şüpheli HH olan bir hastada, önerilen başlangıç tarama testi TS ve SF seviyesi olmalıdır. b) TS < %45 ise ve SF normal ise, ileri değerlendirme gerekli değildir. TS ≥ %45 ise ve SF yükseltilmişse, HFE gen testi yapılmalıdır. c) C282Y homozigotları olan tüm hastalar flebotomiye devam etmelidir. SF > 1,000 µg/L ise, fibrozis evrelemesi için karaciğer biyopsisi önerilir. Sirozu olan hastalar hepatosellüler karsinom taramasından geçirilmelidir. Karaciğer hastalığının ek nedenlerini ekarte etmek için yüksek karaciğer enzimleri olan C282Y homozigotlarında flebotomi başlatılmadan önce bir karaciğer biyopsisi de düşünülebilir. C282Y homozigot olmayan bir hastada, karaciğer ve hematolojik bozukluklar dahil olmak üzere diğer yüksek demir indeks nedenleri için değerlendirme yapılmalıdır. Aşırı demir yüklenmesinin diğer nedenleri göz ardı edilmişse, HIC karaciğer biyopsisi veya MRG ile değerlendirilmelidir. Yüksek HIC ve SF > 1,000 g/mL olan hastalar terapötik flebotomiye devam etmelidir.

HH: Hereditör hemokromatoz. TS: Transferrin-demir doygunluğu. SF: Serum ferritin. KC: Karaciğer. HIC: Hepatik demir konsantrasyonu. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Askorik asit, demir emilimini artırdığı için, HH hastalarına C vitamini takviyesinden kaçınmaları önerilmektedir (137). Flebotomi uygulanan hastada, kırmızı et ve diğer diyet demir kaynaklarının yasaklanması gerekli değildir (138).

Flebotominin haftalık olarak gerçekleşmesi ve her seansta yaklaşık 500 mL kan alınması beklenmektedir. Amaç, serum ferritin seviyesini 50-100 ng/mL'lik bir hedefe düşürmektir. Serum ferritininin izlenmesine ek olarak, hemoglobini 11 g/dL altına düşmeyecek şekilde izlemelidir. Hedef serum ferritin seviyesine ulaşıldığında, flebotomi sıklığını, yılda 3-4 kez azaltmak gerekmektedir. Flebotomi yaparken, diyet demirini kısıtlamak gerekmez. Flebotomi ile tedavi, karaciğer hastalığı veya karaciğer kanseri ile ilgili komplikasyon geliştirme riskini azaltır.

Bazı komplikasyonlar; anormal karaciğer testleri, kalp fonksiyon bozukluğu, yorgunluk gibi, flebotomi ile düzelebilir. Ancak bazı komplikasyonlar; diyabet, eklem ağrıları, hipogonadizm gibi, muhtemelen flebotomi ile düzelmeyecektir.

Flebotomi ile tedavi, hastanın kan bağışı yapmasını tıbbi olarak engellemez. Flebotomi ile alınan kan, hem indüksiyon hem de idame tedavisi gören hastalarda, transfüzyon için kullanılmıştır. Bununla birlikte, bağış için HH hastalarından alınan kanların uygulanması konusunda, evrensel politikalar yoktur. Pek çok kan bankası, HH'li hastalardan kan kabul etmeme politikasına sahiptir, ancak bazıları da, bunu komplikasyon olmadan yapmıştır.

Flebotominin HH Belirtilerine Etkisi

Karaciğer fibrozu ve portal hipertansiyon; HH'li hastalarda flebotomi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsilerini karşılaştıran birkaç seri, fazla demirin çıkarılmasından sonra karaciğer fibrozunda olumlu gelişmeler olduğunu kaydetmiştir. Bu gelişmeler, temel olarak, başlangıçta hafif ila orta dereceli fibrozisi olan hastalarda bildirilmiştir (67, 70, 139, 140).

Kardiyomiyopati; HH'ye bağlı kardiyomiyopati, flebotomi ile düzelebilir ancak, kanıtlanmış tip 1 HH'ye sekonder kalp fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, spesifik tedavi yanıtları hakkında bilgi sınırlıdır (141, 142).

Diabetes mellitus; demir azaltılması ile diyabet iyileşmez (143).

Artropati; flebotomi, tedaviye rağmen ilerleyebilecek eklem hastalığını tersine çevirmez, ancak, bazı yayınlar, demir vü-

cuttan çıkarıldıktan sonra artraljilerin azaldığını bildirmiştir (144, 145).

Hipogonadizm; çoğu durumda, hipogonadizm flebotomi ile düzelmez (94).

Cilt; deri pigmentasyonu, flebotomiden sonra yavaş yavaş geriler (146).

Şelasyon Tedavisi

Şu anda ABD'de, FDA tarafından ikincil aşırı demir yükünün tedavisi için onaylanan, 3 şelatlama ajanı vardır. Bunlar; deferoksamin, deferipron ve deferasiroks'dır. Deferoksamin; talasemide sekonder aşırı demir yükünün tedavisi için onaylanmıştır, subkutan veya intravenöz infüzyon olarak kullanılır, 20-60 mg/kg/gün, 8 ila 24 saat boyunca verilir ve haftada 5-7 kez uygulanır. Yan etkileri; retinopati ve işitsel toksisitedir (147). Deferipron; oral bir şelatör olup, günde 75-100 mg/kg dozda, günde 3 kez verilen ve deferoksamin ile şelasyon yetersiz olduğunda, transfüzyona bağımlı talasemili hastalarda, tedavi için onaylanan bir ilaçtır (147). Deferipronun önemli yan etkileri arasında; nötropeni ve agranülositoz bulunur. En son onaylanan oral şelatör olan deferasiroks; gastrointestinal rahatsızlık, kızarıklık, aminotransferaz yükselmesi ve tüm hastaların %10'undan fazlasında ortaya çıkabilecek renal toksite gibi yan etkilere sahiptir (147).

Demir şelasyonunun, küçük çaplı klinik çalışmalarda, HH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (148,149). Bir çalışmada, SF seviyeleri 300 ng/ml ile 2000 ng/mL arasında değişen 49 homozigot, 5 ile 15 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda deferasiroks almak üzere, randomize edilmiş, 48 haftalık tedaviden sonra, SF seviyeleri sırasıyla 5, 10 ve 15 mg/kg/gün dozlarında, % 63.5, % 74.8 ve % 74.1 oranında azalmıştır. Bununla birlikte, 15 mg/kg/gün deferasiroks alındığında, yüksek aminotransferaz ve kreatinin düzeyi gibi yan etkiler daha yaygın görülebilir (149). HH'li intolerant veya flebotomiye dirençli 10 hastada yapılan bir faz 2 çalışmasında, 10 mg/kg/gün deferasiroks tedavisi değerlendirilmiş ve 12 aylık tedaviden sonra deferasiroks, ortalama ferritin ve HIC'de azalma sağlamış ve iyi tolere edilmiştir (148). Bu nedenle, flebotomiye tolerans göstermeyen veya refrakter olan, ağır anemili veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalar gibi, zarar görme potansiyeline sahip olan hastalarda, HH tedavisi için demir şelasyonu kullanılması tavsiye edilmektedir (150). Flebotominin etkinliği, hepatik ve renal toksite içeren şelasyonun yan

etkileri ve şelasyonu destekleyen klinik çalışmaların nispeten küçük vaka çalışmaları göz önüne alındığında, şelasyon HH için birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir.

Eritrositoferez

Flebotomiye alternatif olarak, eritrositoferez; eritrositleri selektif olarak alan ve plazma proteinleri, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler gibi kalan bileşenleri hastaya geri veren bir tedavi yöntemidir (16). Bu işlem, özellikle hipoproteinemiyi veya trombositopeniden yakından hastalarda faydalıdır. Ek olarak, flebotomide işlem başına 200-250 mL eritrosit uzaklaştırılırken, eritrositoferez tedavisi, işlem başına 1000 mL eritrosit uzaklaştırır. Ayrıca, eritrositoferez; toplam kan hacmine, vücut ağırlığına, cinsiyet ve hematokrit düzeyine göre, farklı şekilde uygulanabilir (151, 152).

Önerilen eritrositoferez sıklığı, hastanın hemoglobin seviyesine bağlı olarak, her 2-3 haftada bir kezdir. Çıkarılacak eritrosit hacmi, genellikle 350-800 mL arasındadır. İşlem sonrası minimal hedeflenmiş hemoglobin düzeyi, en az 10 mg/dL olmalıdır. Komorbiditesi olmayan ve tahmini çıkarılmış RBC hacminin ≤ 500 mL olduğu hastalarda, volüm genişletici gerekli değildir. Daha yüksek eritrosit hacimlerinin çıkarılması için, ilk işlem sırasında çıkarılan eritrosit hacminin, % 30'unun, izotonik salin ile değiştirilmesi önerilir (16). Terapötik aferez prosedürleri sırasında, en sık tarif edilen, ancak genel olarak hala nadir görülen yan etkiler arasında; antikoagülan olarak kullanılan sitrat reaksiyonlarından dolayı; kas krampları, parestezi ve bulantı görülebilir.

Birçok çalışma; eritrositoferezi, flebotomi ile karşılaştırmıştır. Tedavinin indüksiyon fazındaki 12 hastadan oluşan küçük bir seride, hem SF hem de TS'deki zaman içindeki düşüşler benzer olmasına rağmen, tedavi başına SF'de daha büyük bir azalma sağlamak için, eritrositoferez daha başarılı bulunmuştur (153). Tedavinin bakım evresindeki hastalarla yapılan daha büyük bir çalışmada, eritrositoferez için maliyetler hala daha yüksek olmasına rağmen, yıllık olarak önemli ölçüde daha az sayıda tedaviyle (1.9'a 3.3), flebotomi kadar eşit derecede etkili eritrositoferez rapor edilmiştir (154).

Proton Pompa İnhibitörleri

Gastrik asit, çoğu gıdada ana demir olan, non-hem demirin salınmasında önemli bir role sahiptir. Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler), HH'li hastalarda demir emilimini inhibe eder ve bu nedenle SF'yi hedef seviyelerin altında tutmak için,

gereken flebotomi sayısını azaltır (155-157). 7 homozigot hasta ile ilgili bir çalışmada, postprandial demirin emilimini azaltmak için, PPI uygulaması yararlı bulunmuş ve yıllık olarak flebotomi ile alınması gereken kan volumünü, daha da azaltmıştır (155). Başka bir retrospektif analiz ise, en az 2 yıl boyunca PPI alan hastalarda, ihtiyaç duyulan flebotomi sayısında azalma olduğunu göstermiştir (156).

Son yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 12 ay boyunca, 30 C282Y homozigot hasta pantoprazol 40 mg/gün veya plasebo tedavisine alınmış. Flebotomi, SF > 100 ng/mL iken gerçekleştirilmiş, flebotomi ihtiyacı, PPI alan hastalarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (flebotomi sıklığı: plasebo alanlarda ortalama 2.6 kez, PPI alanlarda 1.3 kez) ($P = 0.005$) (157).

Bu çalışmaların sonuçları, PPI'ların, HH'li seçilmiş hastaların tedavisinde, flebotomi sıklığını azaltmak için, ilave bir rolü olabileceği anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, PPI'ların, HH'nin rutin tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Ancak, diğer primer endikasyonlara ek olarak ihtiyaç duyulursa, gerekli flebotomi sıklığını azaltmada yararı olabilir.

Sekonder Aşırı Demir Yükünün Tedavisi

Demir yüklü anemilerin tedavisinde, hem flebotomi hem de şelasyon terapötik bir role sahipken, şelasyon, aneminin flebotomiden alevlenmesiyle ilgili endişeler nedeniyle tercih edilen bir tedavi şeklidir (158). Aşırı transfüzyondan dolayı sekonder aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda, karaciğer biyopsisinde SF düzeyi > 1000 ng/mL ile yüksek HIC arasında bir korelasyon saptanmıştır (159, 160). Bununla birlikte, talasemi intermedia gibi transfüzyona bağımlı olmayan demir yüklü anemili hastalar için SF seviyeleri, HIC'i etkileyebilir (160,161). Bu nedenle, > 800 ng/mL'lik bir SF düzeyi, bu hastalarda tedavinin başlaması için yeterlidir (162).

Alkolik karaciğer hastalığı, HCV ve NAFLD gibi diğer durumlarda, flebotomi endikasyonları tartışmalıdır. Tüm hastaların tedaviye devam etmek yerine, eğer ortamda alkolik karaciğer hastalığı varsa, alkolden uzak durmaları ve bırakmaları için, psikolojik destek almaları gerektiğini öneriyoruz. HCV hastalarında, flebotomi ve demirin vücuttan uzaklaştırılmasının, interferon bazlı tedaviye virolojik cevabı arttırdığı da gösterilmiştir (163), ancak bu bulgular, doğrudan etkili antiviral tedavinin mükemmel kür oranları göz önüne alındığında, antiviral ilaca göre daha az etkilidir. Kanıtlar, NAFLD'li hasta-

lar arasındaki hiperferritineminin, siroz ve HCC'ye ilerleme riskini arttırdığını göstermiştir (164, 165). Flebotomi, NAF-LD'li hastalarda bakım standardıyla karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi kolunda SF'de daha fazla azalma olduğu gösterilmiş, ancak; alanin aminotransferaz seviyelerinde, hepatik yağlanmada veya insülin direncinde önemli bir gelişme olmamış, ileriki çalışmalar bu bulguları desteklemiştir (164, 166).

HH İçin Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu (KT) için endikasyon, son dönem karaciğer hastalığı veya HCC'si olan HH hastalarında düşünülmelidir. KT, sadece dekompanse siroz ve HCC hastalarında iyileştirici değildir, aynı zamanda demir metabolizmasındaki hepsidin düzeylerini ve değişimlerini de normalleştirir (167). Her ne kadar, HH'li hastalarda, kronik karaciğer hastalığının diğer etiolojileri için yapılan transplantasyonlara oranla daha düşük başarılı KT sonuçları bildirmiş olsa da (168), bu hastalarda bildirilen daha yeni seriler, diğer etiolojilere göre 1 ve 5 yıllık post-transplantta, benzer sağ kalım oranı göstermiştir. Karaciğer hastalığı bir bütün olarak ele alındığında, bu çalışmalar, kanıtlanmış HH hastalarında gerçekleştirilen az sayıdaki nakil ile sınırlıdır ve çoğu serinin tüm nakillerinin ~% 1'ini içermektedir (168-173). HH'li hastalarda yetersiz sonuçlara ulaşan raporlarda görülen yüksek ölüm oranı, yüksek enfeksiyöz komplikasyon oranlarına veya kardiyovasküler hastalığa bağlıdır (172, 174).

Aşırı yüklenme tedavisi, potansiyel nakil adayları olan ve genel sağlık izinleri bulunan HH'li bir hastada ertelenmemelidir, ancak ilerlemiş karaciğer hastalığı ile başvuran HH'li hastalar

tarafından tolere edilmeyebilir. Bu gibi durumlarda, hastaya ameliyat öncesi yapılan demir eksiltme tedavisi, nakil işlemi için kontrendike değildir (168).

PROGNOZ

HH'de prognozun kritik belirleyicisi tanı anında siroz varlığıdır. Retrospektif bir çalışmada, Strohmeier ve arkadaşları, sirozu olmayan HH'li hastaların kümülatif sağ kalımının, genel popülasyondan farklı olmadığını, oysa HH ve sirozlu hastaların sağ kalımının anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (78). Bardou-Jacquet ve arkadaşları, tanı sırasında; >2000 ng/mL ferritinli C282Y homozigotları için, HCC de dahil olmak üzere, karaciğer hastalığından ölüm oranının, genel popülasyona oranla arttığını belirtmişlerdir (standartlaştırılmış ölüm oranı genel popülasyonda yaklaşık 24 olup, karaciğer kanserli grupta standart mortalite oranı 49 idi) (80).

Sonuç olarak, HH tanısı almış hastaların aile bireyleri, özellikle birinci derece akrabalar, HH açısından taranmalıdır. HH tanılı, evre 3 fibrozlu ve daha az fibrozlu vakalar da HCC açısından taranmalıdır. H63D veya S65C mutasyonlu bireylerde, C282Y mutasyonu olmayan kişilerde, artmış demir yükü olmadığından, bunlara danışmanlık önerilmektedir.

Kaynak; Kris V. Kowdley, Kyle E. Brown, Joseph Ahn, and Vinay Sundaram. Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol 2019;114:1202-18.

Söz konusu makaleden yazar tarafından kısaltılarak çevrilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Nature reviews. Dis Primers 2018;4:18016.
2. Von Recklinghausen FD. Über hamochromatose. Tagebl Versamml Natur Ärzte Heidelberg 1889; 62:324.
3. 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.
4. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med ;341:1986-95.
5. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem 2001;276:7806-10.
6. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem 2001;276:7811-9.
7. Siddique A, Kowdley KV. Review article: The iron overload syndromes. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:876-93.
8. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease: Medical science monitor. Int Med J Exp Clin Res 2016;22:2144-51.
9. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. Am J Clin Nutr 2017;106(Suppl 6):1559S-66S.
10. Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. Presse Med 2017;46:e272-8.
11. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. J Biol Chem 2000;275:19906-12.
12. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature 2000;403:776-81.

13. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5:299-309.
14. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
15. Powell IW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016;388:706-16.
16. Rombout-Sestrienvova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol* 2016;175:759-70.
17. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, et al. Phenotypic expression of HFE mutations: A French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999;116:372-7.
18. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-78.
19. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30.
20. Girouard J, Giguere Y, Delage R, et al. Prevalence of HFE gene C282Y and H63D mutations in a French-Canadian population of neonates and in referred patients. *Hum Mol Genet* 2002;11:185-9.
21. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
22. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology* 2009;50:94-101.
23. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1403-10.
24. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, et al. Penetrance of hemochromatosis in HFE genotypes resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet* 2015;97:512-20.
25. Cheng R, Barton JC, Morrison ED, et al. Differences in hepatic phenotype between hemochromatosis patients with HFE C282Y homozygosity and other HFE genotypes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:569-73.
26. Gochee PA, Powell IW, Cullen DJ, et al. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002;122:646-51.
27. Aranda N, Viteri FE, Montserrat C, et al. Effects of C282Y, H63D, and S65C HFE gene mutations, diet, and life-style factors on iron status in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Ann Hematol* 2010;89:767-73.
28. Asberg A, Thorstensen K, Hveem K, et al. Hereditary hemochromatosis: The clinical significance of the S65C mutation. *Genet Test* 2002;6:59-62.
29. 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.
30. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet* 2016;24:479-95.
31. Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-5.
32. Kawabata H, Fleming RE, Gui D, et al. Expression of hepcidin is down-regulated in TFR2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood* 2005;105:376-81.
33. Wallace DF, Clark RM, Harley HA, et al. Autosomal dominant iron overload due to a novel mutation of ferroportin1 associated with parenchymal iron loading and cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:710-3.
34. Schimanski LM, Drakesmith H, Merryweather-Clarke AT, et al. In vitro functional analysis of human ferroportin (FPN) and hemochromatosis-associated FPN mutations. *Blood* 2005;105:4096-102.
35. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, et al. Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin. *Blood* 2005;106:1092-7.
36. Nittis T, Gitlin JD. The copper-iron connection: Hereditary aceruloplasminemia. *Semin Hematol* 2002;39:282-9.
37. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol* 2015;37(Suppl 1):25-30.
38. Wood MJ, Skoien R, Powell IW. The global burden of iron overload. *Hepatol Int* 2009;3:434-44.
39. Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC, et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *JAMA* 2001;285:2216-22.
40. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
41. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Blanc F, et al. The Southern French registry of genetic hemochromatosis: A tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. *Haematologica* 2010;95:551-6.
42. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: Recommendation statement. *Am Fam Physician* 2007;75:1696-8.
43. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al; American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
44. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart: Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21.
45. Jacobs EM, Hendriks JC, Marx JJ, et al. Morbidity and mortality in first-degree relatives of C282Y homozygous probands with clinically detected hemochromatosis compared with the general population: The HEmochromatosis FAmily Study (HEFAS). *Neth J Med* 2007;65:425-33.
46. Adams PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet* 1998;53:176-8.
47. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:261-9.
48. Delatycki MB, Powell IW, Allen KJ. Hereditary hemochromatosis genetic testing of at-risk children: What is the appropriate age? *Genet Test* 2004;8:98-103.
49. Bottomley SS. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998;35:77-86.
50. Dostalíkova-Cimburova M, Kratka K, Stransky J, et al. Iron overload and HFE gene mutations in Czech patients with chronic liver diseases. *Dis Markers* 2012;32:65-72.
51. Mueller S, Rausch V. The role of iron in alcohol-mediated hepatocarcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2015;815:89-112.
52. Nelson JE, Brunt EM, Kowdley KV; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology* 2012;56:1730-40.

53. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al. British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181:331-40.
54. Anderson ER, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol* 2013;3:315-30.
55. Costa Matos L, Batista P, Monteiro N, et al. Iron stores assessment in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:712-8.
56. Costa-Matos L, Batista P, Monteiro N, et al. Hfe mutations and iron overload in patients with alcoholic liver disease. *Arq Gastroenterol* 2013;50:35-41.
57. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem* 2006;281:22974-82.
58. Dostalíkova-Cimbuřova M, Balusíková K, Kratka K, et al. Role of duodenal iron transporters and hepcidin in patients with alcoholic liver disease. *J Cell Mol Med* 2014;18:1840-50.
59. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, et al. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci* 2010;55:803-7.
60. Barisani D, Pelucchi S, Mariani R, et al. Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with dysmetabolic hepatic iron overload. *J Hepatol* 2008;49:123-33.
61. Trombini P, Paolini V, Pelucchi S, et al. Hepcidin response to acute iron intake and chronic iron loading in dysmetabolic iron overload syndrome. *Liver Int* 2011;31:994-1000.
62. Rulyak SJ, Eng SC, Patel K, et al. Relationships between hepatic iron content and virologic response in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2005;100:332-7.
63. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997;25:759-68.
64. Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, et al. Hepatitis C, iron status, and disease severity: Relationship with HFE mutations. *Gastroenterology* 2003;124:318-26.
65. Carroll GJ, Bredahl WH, Bulsara MK, et al. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum* 2011;63:2869-4.
66. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell IW. Haemochromatosis: A clinical update for the practising physician. *Intern Med J* 2018;48:509-16.
67. Powell IW, Dixon JL, Ramm GA, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006;166:294-301.
68. Warne CD, Zaloumis SG, Bertalli NA, et al. HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:797-802.
69. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991;101:368-72.
70. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
71. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138:627-33.
72. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
73. Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: Prevalence and clinical consequences among homozygous sibs. *Hepatology* 1996;23:724-7.
74. Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA, et al. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: Estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Genet Med* 2018;20:383-9.
75. Laine JC, Martin BD, Novotny SA, et al. Role of advanced imaging in the diagnosis and management of active Legg-Calve-Perthes disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2018;26:526-36.
76. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-51.
77. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver cancer* 2014;3:31-40.
78. Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W. Survival and causes of death in hemochromatosis: Observations in 163 patients. *Ann NY Acad Sci* 1988;526:245-57.
79. ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekblom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41.
80. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62:682-9.
81. Haddow JE, Palomaki GE, McClain M, et al. Hereditary haemochromatosis and hepatocellular carcinoma in males: A strategy for estimating the potential for primary prevention. *J Med Screen* 2003;10:11-3.
82. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-50.
83. Blumberg RS, Chopra S, Ibrahim R, et al. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:1399-402.
84. Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH, et al. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol* 2000;32:805-11.
85. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: Epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-4.
86. Turlin B, Juguet F, Moirand R, et al. Increased liver iron stores in patients with hepatocellular carcinoma developed on a noncirrhotic liver. *Hepatology* 1995;22:446-50.
87. Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, et al. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics* 2009;29:1575-89.
88. Demant AW, Schmiedel A, Buttner R, et al. Heart failure and malignant ventricular tachyarrhythmias due to hereditary hemochromatosis with iron overload cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2007;96:900-3.
89. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22:56-68.
90. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, et al. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997;25:162-6.
91. ElMBERG M, Hultcrantz R, Simard JF, et al. Risk of ischaemic heart disease and cardiomyopathy in patients with haemochromatosis and in their first-degree relatives: A nationwide, population-based study. *J Intern Med* 2012;272:45-54.

92. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest* 2016;39:837-47.
93. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: The role of diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;56:904-11.
94. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2451-5.
95. Siminoski K, D'Costa M, Walfish PG. Hypogonadotropic hypogonadism in idiopathic hemochromatosis: Evidence for combined hypothalamic and pituitary involvement. *J Endocrinol Invest* 1990;13:849-53.
96. el-Reshaid K, Seshadri MS, Hourani H, Qurtom M, Kamel H. Endocrine abnormalities in hemodialysis patients with iron overload: Reversal with iron depletion. *Nutrition* 1995;11(5 Suppl):521-6.
97. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009;20:549-55.
98. Faraawi R, Harth M, Kertesz A, et al. Arthritis in hemochromatosis. *J Rheumatol* 1993;20:448-52.
99. Guggenbuhl P, Brissot P, Loreal O. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Haemochromatosis: The bone and the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:649-64.
100. Frenzen K, Schafer C, Keysser G. Erosive and inflammatory joint changes in hereditary hemochromatosis arthropathy detected by low-field magnetic resonance imaging. *Rheumatol Int* 2013;33:2061-7.
101. Chevrant-Breton J, Simon M, Bourel M, et al. Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis: Study of 100 cases. *Arch Dermatol* 1977;113:161-5.
102. Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, et al. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleveland Clinic J Med* 2009;76:599-606.
103. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
104. O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:381-91.
105. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol* 2007;13:4707-15.
106. Kumar N, Rizek P, Sadikovic B, et al. Movement disorders associated with hemochromatosis. *Can J Neurol Sci* 2016;43:801-8.
107. Adams PC, Reboussin DM, Press RD, et al. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007;120:999.e1-7.
108. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: Relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543-9.
109. Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, et al. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: Predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984;87:628-33.
110. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, et al. Population screening for hemochromatosis: A comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology* 2000;31:1160-4.
111. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
112. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673-8.
113. Arya N, Chakrabarti S, Hegele RA, et al. HFE S65C variant is not associated with increased transferrin saturation in voluntary blood donors. *Blood Cell Mol Dis* 1999;25:354-7.
114. 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.
115. Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med* 2016;18:618-26.
116. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
117. Brunt EM. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2005;25:392-401.
118. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: A multicenter study. *Gastroenterology* 1997;113:1270-7.
119. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343:327-31.
120. Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990;12:20-5.
121. Wood MJ, Crawford DHG, Wockner LF, et al. Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis. *Liver Int* 2017;37:1382-8.
122. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int* 2016;36(Suppl 1):116-23.
123. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004;39:21-9.
124. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: A prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:180-7.
125. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: Diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193:533-8.
126. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:379-85.
127. Westphalen AC, Qayyum A, Yeh BM, et al. Liver fat: Effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging. *Radiology* 2007;242:450-5.
128. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E, Bardou-Jacquet E, Gandon Y. MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. *Presse Med* 2017;46:e279-87.
129. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:55-63.e5.
130. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
131. Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC, et al. The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2008;135:1945-52.
132. Yamashita C, Adams PC. Natural history of the C282Y homozygote for the hemochromatosis gene (HFE) with a normal serum ferritin level. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:388-91.
133. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology* 2010;52:925-33.

134. Ong SY, Dolling L, Dixon JL, et al. Should HFE p.C282Y homozygotes with moderately elevated serum ferritin be treated? A randomised controlled trial comparing iron reduction with sham treatment (Mi-iron). *BMJ Open* 2015;5:e008938.
135. Adams P, Altes A, Brissot P, et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatol Int* 2018;12:83-6.
136. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:359-70.
137. Lynch SR, Cook JD. Interaction of vitamin C and iron. *Ann NY Acad Sci* 1980;355:32-44.
138. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, et al. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2013;98:468-79.
139. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: A study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472-7.
140. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22:1127-31.
141. Huijskes RV, Hoogenberg K, Wiesfeld AC, et al. Phlebotomies as a treatment of serious heart failure due to haemochromatosis: A case report. *Neth Heart J* 2009;17:438-41.
142. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124:2253-63.
143. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: Implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:26-33.
144. Hamilton EB, Bomford AB, Laws JW, et al. The natural history of arthritis in idiopathic haemochromatosis: Progression of the clinical and radiological features over ten years. *Q J Med* 1981;50:321-9.
145. Harty LC, Lai D, Connor S, et al. Prevalence and progress of joint symptoms in hereditary hemochromatosis and symptomatic response to venesection. *J Clin Rheumatol* 2011;17:220-2.
146. Chevrant-Breton J. Cutaneous manifestations of hemochromatosis. In: Barton JC, Edwards CQ, eds. *Hemochromatosis: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Cambridge University Press: Cambridge, 2000, pp 290-6.
147. Aydinok Y. Iron chelation therapy as a modality of management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:261-75.
148. Cancado R, Melo MR, de Moraes Bastos R, et al. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: Results of a 1-yr phase 2 study. *Eur J Haematol* 2015;95:545-50.
149. Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2010;52:1671-779.
150. Nagler M, Gregor M, Willemin WA. Iron chelation with deferasirox in two patients with HFE hemochromatosis and chronic anemia. *Acta Haematol* 2011;126:119-21.
151. Rehacek V, Blaha M, Jirousova H, et al. Therapeutic erythrocytapheresis in the initial treatment of hereditary hemochromatosis. *Acta Med* 2012;55:180-5.
152. Rombout-Sestriekova E, van Noord PA, van Deursen CT, et al. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis A pilot study. *Transfus Apher Sci* 2007;36:261-7.
153. Rombout-Sestriekova E, Koek GH, Neslo R, et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apher* 2016;31:564-70.
154. Rombout-Sestriekova E, Winkens B, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: Results from a randomized crossover trial. *Transfusion* 2016;56:261-70.
155. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.
156. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton pump inhibitors reduce the frequency of phlebotomy in patients with hereditary hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:147-52.
157. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, et al. Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in HFE hemochromatosis: Double-blind randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2017;153:678-80.e2.
158. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
159. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993;42:81-5.
160. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, et al. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:329-32.
161. Ang AL, Le TT, Tan RS. HbH Constant Spring disease has lower serum ferritin relative to liver iron concentration (LIC): Importance of LIC measurement and potential impact on serum ferritin thresholds for iron chelation. *Br J Haematol* 2017;176:986-8.
162. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Defining serum ferritin thresholds to predict clinically relevant liver iron concentrations for guiding deferasirox therapy when MRI is unavailable in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Br J Haematol* 2015;168:284-90.
163. Desai TK, Jamil LH, Balasubramanian M, et al. Phlebotomy improves therapeutic response to interferon in patients with chronic hepatitis C: A meta-analysis of six prospective randomized controlled trials. *Dig Dis Sci* 2008;53:815-22.
164. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015;61:1555-64.
165. Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M, et al. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:720-9.
166. Murali AR, Gupta A, Brown K. Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2018;48:E30-41.
167. Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2014;59:839-47.
168. 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;129:494-503.
169. Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, et al. Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:456-60.

170. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology* 2004;39:1655-62.
171. Dar FS, Faraj W, Zaman MB, et al. Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis. *Transpl Int* 2009;22:717-24.
172. Farrell FJ, Nguyen M, Woodley S, et al. Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Hepatology* 1994;20:404-10.
173. Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. *Gastroenterology* 2007;133:489-95.
174. Ashrafian H. Heparidin: The missing link between hemochromatosis and infections. *Infect Immun* 2003;71:6693-700.



**PARASELSUS
(1493-1541)**

Bir şeyde ne kadar çok bilgi varsa,
o kadar büyük sevgi vardır.