

## Hemokromatozis

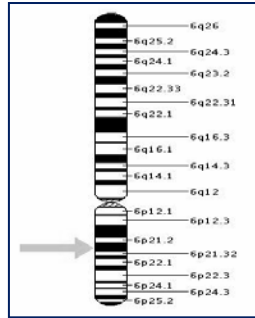
*Yük. Lis. Öğr. Onur ALBAYRAK  
Prof. Dr. M. Akif ÇÜRÜK*

### 1. Hemokromatozis' in Tarihçesi

İlk kez 19. yüzyılda Bronz diabet olarak tanımlanan hereditör Hemokromatozis, Armand Trousseau tarafından tanımlanmıştır. Van Recklinghausen 1889 yılında bu hastalığa demirin neden olduğunu düşünerek 'HEMOKROMATOZİS' tanımını kullanmıştır. 1935'te İngiliz fizikçi Sheldon hastalığın ailesel bir hastalık olduğunu ve kliniğin organlarda artmış demir depolanması sonucu meydana geldiğini belirtmiştir. Simon ve arkadaşları 1976 yılında hemokromatozis geninin 6. kromozomda HLA-A lokusu ile sıkı ilişkide olduğunu ve hastalığın genetik orjinli olduğunu saptamıştır. Daha sonra 1996 yılında Niderau ve arkadaşları hastalığın, HFE genindeki mutasyon sonucu ortaya çıktığını bildirmişlerdir<sup>1</sup>.

### 2. Kromozom 6'nın Özellikleri

Kromozom 6, yaklaşık 170 milyon baz çifti ve 1100 ile 1600 arasında gen içermektedir<sup>2</sup> (Şekil 1).



Şekil 1. Kromozom 6'nın içerdiği genler

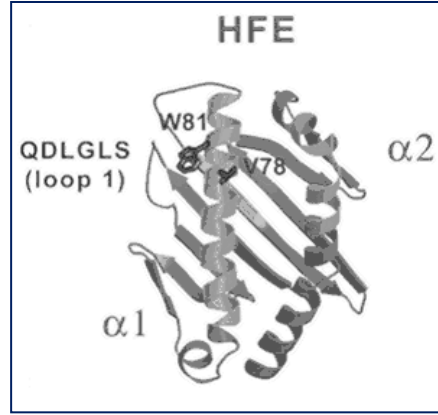
\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

Kromozom 6 üzerinde bulunan genlerin yol açtığı hastalıklardan biriside dokularda demir birikiminden kaynaklı olan hemokromatozistir. Demir birikimi ilk karaciğerde gözlenir. Demir döngüsündeki artış dietle alınan demirin emilimini artırarak demir birikimine neden olur. Öncelikle Kupffer hücrelerinde ve sonrasında parankimal hücrelerde gözlenen demir birikimi idiopatik hemokromatozise benzer görünüm oluşturur. 1 ünite kanda 200 mg demir bulunur, yılda 25-30 ünite kan transfüzyonu olan bir hastada yaklaşık olarak 70 gr demir birikimi oluşabilmektedir. Transfüzyonla alınan demir ve hiperaktif kemik iliğindeki demir absorpsiyonun artması demir birikimine neden olmaktadır<sup>3</sup>.

Demir birikimi sonucunda demirin ferritin ve hemosiderin formlarında depolanması için apoferritin üretimi artar. Transferin saturasyonu % 90 ve üzerinde olabileceğinden talasemi hastalarında sağlıklı kişilerden farklı olarak transferrine bağlı olmayan serbest demir depolanması da görülebilir<sup>2,4</sup>.

### 3. Hemokromatozis (HFE) Proteini

HFE proteini 343 aminoasit içermektedir<sup>5</sup>. Bu protein,  $\beta_2$  mikroglobülinle hücre yüzeyine gelerek demirle doymuş TRF ile temas edip kriptede demir alınmasını sağlamaktadır<sup>5</sup> (Şekil 2).



Şekil 2. HFE' nin yapısı

HLA A3, B7 ve B14 antijenleri ile ilgili olan hastalık, gastrointestinal sistemden demir absorpsiyonunun artması ve demirin karaciğer, pankreas, kalp, adrenal bezler, testisler, hipofiz ve böbreklerde hemosiderin şeklinde birikmesi ile karakterizedir<sup>6</sup>.

#### 4. Hepsidin

Hepsidin, esas olarak karaciğerde sentezlenen, dolaşımda bulunan ve idrarla atılan bir peptid olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Son olarak bakterial patojenlere karşı miyeloid hücrelerde de sentezlendiği gösterilmiştir. Hepsidin Geni (HAMP) 19'cu kromozomda bulunmaktadır<sup>7</sup>.

Hepsidin fazla yapımı ile doğan hayvanlar çok kısa sürede demir eksikliğinden ölürken, hepsidin yapan tümörlerde demir kullanımı bozulduğu için ciddi demir eksikliği ortaya çıkmaktadır. HAMP genindeki mutasyon sonucu hepsidin eksikliği olduğundan, ağır demir birikimi meydana gelmektedir. Hepsidin, bu düzenlemeyi demirin kullanımını ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engellemektedir<sup>8</sup>. Hepsidin reseptörü, transmembran proteini olan FERROPORTİN dir. Ferroportin, demirin hücreden plazmaya geçişini transferrin ile sağlamaktadır.

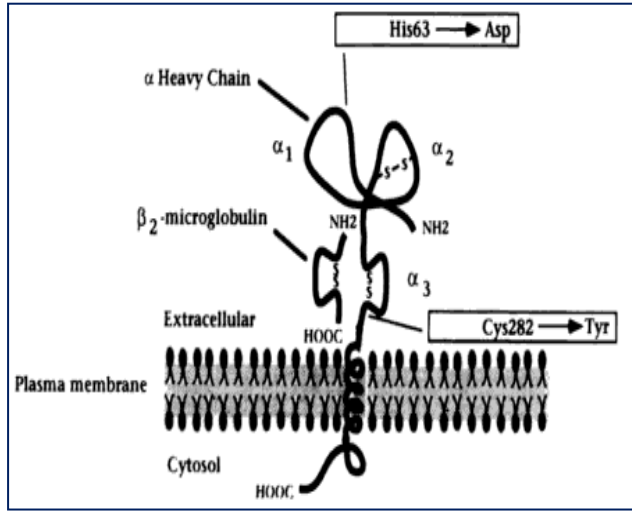
Hepsidin ferroportine bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna sonuç olarak da ferroportinin membrandan kaybına yol açmaktadır. Ferroportinin hücre yüzeyinden kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda intestinal demir emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir çıkar, transferrin saturasyonunda azalma olur eritropoeze giden demir miktarı azalır. Ferroportin mutasyonları da otozomal dominant kalımlı hemakromatozis'e neden olmaktadır<sup>7,8</sup>.

### 5. Hemokromatozis Tipleri; 4 farklı Hemokromatozis vardır.

1. Tip1, Klasik Hemokromatozis
2. Tip2, Juvenil Hemokromatozis
3. Tip3, Hemokromatozis: 7q22 'de lokalize TFR2 geni mutasyonları sonucu görülür ve otozomal resesiftir
4. Tip4 Hemokromatozis: Ferroportin'e (Demir atıcısı) bağlı bir bozukluktur

#### 5.1. Tip1 Hemokromatozis

Kromozom 6p21' e lokalize HFE gen mutasyonları sonucu oluşan bir hastalıktır (Tablo I). HFE proteininin mutasyonu sonucu, hücre yüzeyindeki ekspresyonu bozulmuştur. Mutant HFE intrasellüler bölgede kalır, transferrin ile demir alımı azalır. Villus hücreleri Divalent Metal Transporter (DMT-1) artığından dolayı, uygunsuz demir emilimi artar. Tip1 Herediter Hemokromatoziste en sık görülen 2 mutasyon; Exon 2 kodon 63 (C187G; His→Asp) ve Exon 4 kodon 282 (G845A; Cys→ Tyr) dir (Şekil3).



Şekil 3. Herediter Hemokromatozis mutasyonları

Tablo I. Hemokromatozise neden olan HFE gen mutasyonları

| Yeri     | Nukleotid değişimi | Mutasyon |
|----------|--------------------|----------|
| 5'       | -7 T→C             | -        |
| Exon 2   | ?                  | V68X     |
| Exon 2   | 84 C→T             | H28H     |
| Exon 2   | 157 G→A            | V53M     |
| Exon 2   | 175 G→A            | H63D     |
| Exon 2   | 187 C →G           | H63D     |
| Exon 2   | 193 A→T            | S65C     |
| Exon 2   | 196 C→T            | R66C     |
| Exon 2   | 211 C→T            | R74X     |
| Exon 2   | 277 G→C            | G93R     |
| Exon 2   | del277             | G93fs    |
| Exon 2   | 370 del 22         | -        |
| Exon 2   | -                  | V688T    |
| Exon 3   | 317 A→C            | Q127H    |
| Exon 3   | 502 G→C            | E168Q    |
| Exon 3   | 502 G→T            | E168X    |
| Exon 3   | 506 G→A            | W169X    |
| Exon 3   | 527 C→T            | A176V    |
| Exon 3   | sitozin delesyonu  | P1608C   |
| Intron 3 | IVS3+1 G→T         | -        |
| Exon 4   | 673 G →A           | R224G    |
| Exon 4   | 814G→T             | V272L    |
| Exon 4   | 829G→A             | E277K    |
| Exon 4   | 845G→A             | C282Y    |
| Exon4    | 845G→C             | C282S    |
| Exon4    | 848A→C             | Q283P    |
| Exon5    | 989G→T             | R330M    |
| Intron5  | IVS5+1G→A          | -        |

Tip1 Hereditör Hemokromatozis genindeki mutasyonlardan en çok etkilenen toplum Anglo Saksonlardır. Bu toplumun 1/8' i bu mutasyonları taşır. Ancak populasyonun 1/200 homozigottur. İngiliz ve Fransız toplumunda

herediter hemokromatozis görülme sıklığı % 80 -90, İtalyan toplumunda ise % 64'dür<sup>5,9,10</sup>.

Son yıllarda HFE mutasyonu ile Alzheimer hastalığı arasında kuvvetli bir bağ olduğu bildirilmiştir. Apolipoprotein E genotipi ile C282Y mutasyonu arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Herediter Hemokromatozisli hastaların % 65'inden fazlasında diabet gelişmiştir. Tip2 Diabetli hastalarda C282Y (Exon 4) mutasyonu daha sıklıkla görülmektedir<sup>10,11</sup>.

### **5.2. Tip2 Hemokromatosiz**

Otozomal resesiftir, 2 farklı gende mutasyon görülmektedir. Bu mutasyonlar HFE 2A ve HFE 2B dir. Juvelin hemokromatozis diye de adlandırılır. Hemojuvelin Repulsive Guidance Molekül (RGM) ailesinin bir üyesidir. Sisteinden zengin proteinlerdir. Hepsidin azalımı, demir emilimi artırmaktadır. Kan transfüzyonu sonucu kalp, karaciğer, testis ve pankreas da demir birikmektedir. Transferine bağlı olmayan serbest demir (NTBI) depolanması sonucu gelişmektedir.

Kuzey Afrikalı Bantularda Tip2 hemokromatosiz çok büyük sıklıkta görülmektedir. Bira demir kaplarda üretilip, çok tüketildiği için bu toplumda sıklıkla görülmektedir<sup>6,11</sup>.

### **5.3. Tip3 Hemokromatosiz**

Tip3 Hemokromatozis, 7q22 kromozomunda lokalize olan Transferrin Reseptör2 (TFR2) gen mutasyonları sonucu görülür. Otozomal resesif olarak seyreder. TFR2 geni 2343 baz çifti içermekte olup 18 eksondan meydana gelir<sup>12</sup>. TFR2 geninin transkripsiyonu sonrası 100 kDa' luk Tip II transmembran proteini (TFR2-α veya TFR2) ve TFR2β proteini kodlanır. Tip3 hemokromatozis hastalığında üriner hepsidin düzeyi oluşmaktadır<sup>12,13</sup>.

### **5.4. Tip 4 Hemokromatosiz**

Tip 4 hemokromatozisinde, ferroportin (SLC40A1, FPN1) mutasyonları otozomal dominant kalıtmıli hastalığa yol açarlar. Bu gen 1716 baz çifti içermekte olup 8 eksona sahiptir. Tip4 hemokromatozisin kalıtsal

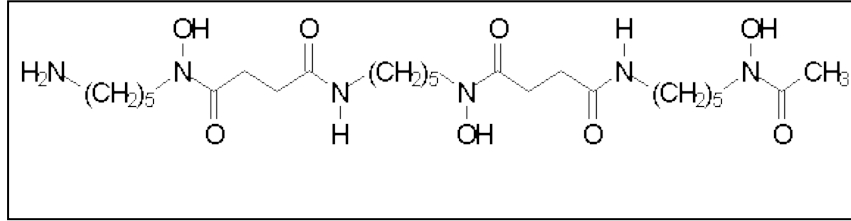
hemokromatozisten (Tip1) farkı; ağırlıklı olarak Kupffer hücrelerinde (karaciğer makrofajları), karaciğer ve dalakta demir birikir. Serum ferritin düzeyleri sürekli yükselir<sup>13</sup>.

### 6. Hemokromatozis Tedavisi

Hemokromatozis tedavisi 2 şekilde yapılmaktadır.

1-) Flebotomi ile demirin uzaklaştırılması sağlanır. Haftada 1-2 kez Htc değeri %35'in altına düşene kadar devam edilir. Tedavi edilen Hemokromatozis hastalarında 5 yıllık yaşam süresi ortak ve %65, 10 yıllık yaşam süresi ise %30'dur.

2-) Şelasyon tedavisi: Talasemili hastalarda, 10-15 ünite kan transfüzyonu sonucunda, Ferritin 1000 µg/L ise şelasyon tedavisi uygulanır. Bu tedaviye en uygun olarak Desferrioksamin (DFO; Desferal) ile şelasyon uygulanır. Desferal 6 dişli demir şelatördür. Demirin 6 koordinasyon alanını bağlar ve stabil demir şelatör kompleksi meydana gelir<sup>14</sup> (Şekil 4).



Şekil 4. Desferal molekülünün kimyasal yapısı

### Kaynaklar

1. Özdemir S. Metabolik Karaciğer Hastalıkları. İstanbul: Cerrah Paşa Tıp Fakültesi; 2007.
2. <http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=6> Erişim Tarihi (12.10.2008)
3. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
4. <http://library.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/IRON/IRON.html> Erişim Tarihi (10.09.2008)
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Hemochromatosis> Erişim Tarihi (11.12.2008)

6. Tuzun Y, Yakut M. Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis. *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13(2): 94-100.
7. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology* 2006; 1(29): 29-35.
8. Nemeth E, Roetto A, Ganz T et al. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105(4) 1803-1806.
9. Öztürk Ş. Hemokromatozis. *NobelMedicus* 2007; 2(1) 38-38.
10. Demirci T. Hemokromatoz C282Y Ve H63D mutasyonlarının taranması. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2002.
11. Uygun A. Viral Hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar, *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13(4): 211-223.
12. Kawabata H, Yang R, Hiramata T et al. Molecular cloning of transferrin receptor2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem.* 1999; 274(30):20826-32.
13. Johnson MB, Enns CA, Zhang A. Iron in Mammals: Pathophysiological Mechanisms of Overload and Deficiency in Relation to Disease. *Molecular Biology Of Metal Homeostasis And Detoxification*, Springer, 2006.
14. Ağaoğlu L. Demir Yüklenmesi Ve Oral Demir Şelatörleri. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 2005 .

**Yazışma Adresi:**

Yük. Lis. Öğr. Onur ALBAYRAK  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tel: 0322 338 60 60/ 3466-3467

Fax: 0322 338 69 43