

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
ALICILARINDA SERUM SERÜLOPLAZMIN OKSİDAZ
AKTİVİTESİ, GLUTATYON SEVİYESİ, OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ VE DEMİR YÜKÜNÜN ERKEN NAKİL
İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR VE YAŞAM SÜRESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma BUĞDAYCI BAŞAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şahika Zeynep AKI

**ANKARA
EYLÜL 2012**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
ALICILARINDA SERUM SERÜLOPLAZMIN OKSİDAZ
AKTİVİTESİ, GLUTATYON SEVİYESİ, OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ VE DEMİR YÜKÜNÜN ERKEN NAKİL
İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR VE YAŞAM SÜRESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma BUĞDAYCI BAŞAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şahika Zeynep AKI

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
15/06/2009-358 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
EYLÜL 2012

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Fatma Buğdaycı Başal
Baba Adı	Mevlüt
Doğum Yeri/Tarihi	Beyşehir / 15.01.1980
Diploma Tarihi / Diploma No	29.06.2005/05 311 036
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Serum Seruloplazmin Oksidaz Aktivitesi, Glutasyon Seviyesi, Oksidatif Stres Parametreleri ve Demir Yükünün Erken Nakil İlişkili Komplikasyonlar ve Yaşam Süresi Üzerindeki Etkisi

JÜRİ KARARI: Tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sahlka Zeynep Akı



ÜYE

Prof. Dr. Münir Yağcı



ÜYE

Doç. Dr. Kadir Acar



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince kıymetli rehberlik, emek ve ilgisinden dolayı sayın tez danışmanım Doç. Dr. Şahika Zeynep Akı başta olmak üzere değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Gülsan Sucak'a ve uzmanlık eğitimi süresince güven, emek ve bilgilerini esirgemeyen hocalarıma, büyük sabır ve fedakârlık ile her türlü desteğini her konuda hissettiren sevgili uzmanım Dr. Elif Suyanı'ya, yakın destek ve ilgisini gördüğüm Doç. Dr. Zeynep Arzu YeğİN'e, bir çok konuda yol gösteren Doç. Dr. Zübeyde Nur Özkurt'a, tezimin devamının sağlanmasında büyük yardımları olan kök hücre nakil birimi doktorları, hemşireleri, personeli ve aferez bölümü çalışanlarına, biyokimyasal analizler konusunda yardımını aldığım Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu ve Dr. Ayşe Tuncel'e, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her türlü desteğini esirgemedi beni bugünlere getiren ve bana sevmeyi öğreten canım annem ve sevgili aileme, kendisinden hayata dair çok şey öğrendiğim eşime ve güzel ailesine, tez sürecini yaşından büyük olgunlukla karşılayan biricik kızım Yağmur'a en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Dr. Fatma BUĞDAYCI BAŞAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	5
2.1.1. Tanımı	5
2.1.2. Kök Hücre Kaynakları ve Nakil Tipleri	6
2.1.3. Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar	7
2.2. Demir Homeostazı	7
2.2.1. İntestinal Demir Emilimi	8
2.2.2. Diğer Hücrelerde Demirin Taşınması	12
2.3 Demir Birikimi ve Toksisitesi	12
2.3.1. Patofizyolojisi	12
2.3.2. Demir Birikiminin Tanı ve Tedavisi	14
2.3.3. Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Demir Birikimi	16
2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Mekanizmalar	20
2.4.1. Malondialdehid	20
2.4.2 Serüloplazmin	22
2.4.2.1. Serüloplazmin Oksidaz Aktivitesi	23
2.4.3. Glutasyon	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hastalar ve Tanımlamalar	26
3.2. Verilerin Analizi	31
3.3. İstatistiksel Yöntemler	32

4. BULGULAR.....	33
4.1. Biyokimyasal Analizlerin Değerlendirilmesi	33
4.2. Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksisiteler.....	37
4.3. Nakil İlişkili Ölüm ve Sağkalım Sonuçları.....	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	53
6. KAYNAKLAR.....	65
7. ÖZET	81
8,İNGİLİZCE ÖZET	83
9. ÖZGEÇMİŞ.....	86

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	Aplastik anemi
AHKHN	Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut myeloblastik lösemi
Ark.	Arkadaşları
ATG	Anti- timosit globülin
AYHR	Azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi
CCR 2	Kemokin reseptör 2
CI	Güven aralığı
CRP	C- reaktif protein
CsA	Siklosporin A
CXCR- 1	IL- 8 özel CXC reseptör
Dcytb	Sitokrom b benzeri ferriredüktaz
DMT-1	Divalent metal taşıyıcı
EBMT	Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
Fe⁺²	Ferröz demir
Fe⁺³	Ferrik demir
G- CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GİS	Gastrointestinal sistem
GPx	Glutatyon peroksidaz

GSH	Glutasyon
HDL	Hodgkin dışı lenfoma
HFE	Hemakromatozis geni sembolü
HH	Hodgkin hastalığı
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	Human Lökosit Antijen (İnsan Lökosit Antijeni)
HO-1	Hemoksijenaz-1
HR	Risk oranı
HRÖ	Hazırlama rejimi öncesi
H2O2	Hidrojen peroksit
IPS	İdiopatik pnömoni sendromu
KHIÖ	Kök hücre infüzyonu öncesi
KHN	Kök hücre nakli
Kİ	Komorbidite indeksi
KİY	Kemik iliği yetmezliği
KML	Kronik myeloid lösemi
MCP 1	Monosit kemoatraktan protein
MDS	Myelodisplastik sendrom
MDA	Malondialdehid
MIR- 1	Makrofaj inflamatuvar protein 1a
MM	Multipl myelom
NIÖ	Nakil ilişkili ölüm
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

NTBI	Transferrine bağlı olmayan demir (Non-Transferrin Binding Iron)
OH-	Hidroksil radikali
•O2-	Süperoksit
O2	Singlet oksijen
PNH	Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
RES	Retiküloendotelyal sistem
ROS	Reaktif oksijen ürünleri
SKI	Sorror komorbidite indeksi
SD	Serum demiri
SDBK	Serum demir bağlama kapasitesi
SOA	Serüloplazmin oksidaz aktivitesi
SOD	Süperoksid dismutaz
SOS	Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
SQUID MR	Superconducting Quantum İnterference Devices Biomanetik Suspektometre
TBARS	Tiobarbutirikasit reaktif maddeleri
TBI	Tüm beden ışınlaması
TCA	Trikloroasetik asit
TfR	Transferrin reseptörü
TNF	Tümör nekroz faktör
TS	Transferrin saturasyonu
VAH	Verici atak hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Demir homeoastazi 11
- Şekil 2.** Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda demirin neden olduğu toksisitelerin muhtemel mekanizmaları. 19
- Şekil- 3A.** Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeyi ≤ 1000 ng/ml vs > 1000 ng/ml olan hastaların 100 günlük sağ kalım eğrisi 43
- Şekil- 3B.** Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeyi ≤ 1000 ng/ml vs > 1000 ng/ml olan hastaların ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm eğrisi 43
- Şekil- 4A.** Hazırlama rejimi öncesi transferrin saturasyonu $\leq \% 80$ vs $> \% 80$ olan hastaların ilk 100 günlük sağkalım eğrisi..... 44
- Şekil- 4B.** Hazırlama rejimi öncesi transferrin saturasyonu $\leq \% 80$ vs $> \% 80$ olan hastaların ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm eğrisi..... 44

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

- Tablo 1.** Hematopoetik kök hücre nakli ilişkili erken dönem komplikasyonlar 7
- Tablo 2.** Hazırlama rejimi öncesi genel hasta özellikleri 47
- Tablo 3.** Hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyon öncesi demir değişkenleri, serüloplazmin oksidaz aktivitesi, malondialdehid ve glutatyon değerlerinin karşılaştırılması..... 48
- Tablo 4.** Sağlıklı kontrol grubu ile hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi demir değişkenleri, serüloplazmin oksidaz aktivitesi, malondialdehid ve glutatyon değerlerinin karşılaştırılması 48
- Tablo 5.** Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin eşik değeri 1000 ng/ml ve transferrin saturasyonu % 80'e göre transferrine bağlı olmayan demir, serum serüloplazmin oksidaz aktivitesi, malondialdehid ve glutatyon sonuçlarının analizi 49
- Tablo 6.** Ferritin 1000 ng/ml eşik değerine göre allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen erken dönem toksisitelerin karşılaştırılması ... 50
- Tablo 7.** Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük sağ kalım için tek değişkenli analiz sonuçları 51
- Tablo 8.** Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm için tek değişkenli analiz sonuçları..... 51
- Tablo 9.** Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük sağ kalım için çok değişkenli analiz sonuçları 52
- Tablo 10.** Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm için çok değişkenli analiz sonuçları † 52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) selim ve kötücül birçok hematolojik hastalığın tedavisinde şifa ile sonuçlanabilen bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde kök hücre nakli alanında ve destek tedavisinde sağlanan gelişmeler sağ kalım oranları üzerinde olumlu katkılar sağlamakla birlikte, nakil ilişkili ölüm (NİÖ) riski önemli bir sorun olmaya devam etmektedir [1,2]. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası erken dönemde (nakilden sonra ilk 100 gün içerisinde) gelişen infeksiyonlar, immun yetmezlik, verici atak hastalığı (VAH), hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), organ toksisiteleri gibi hazırlama rejimi ve nakil ilişkili toksisiteler ve altta yatan hastalığın tekrarı sağ kalım üzerinde etkili olmaktadır [1,3].

Akut lösemi, myelodisplastik sendrom (MDS), şiddetli aplastik anemi (SAA), talasemi gibi kök hücre nakli (KHN) endikasyonu olan hematolojik hastalıklarda KHN öncesi artmış demir yükü sıklıkla izlenmektedir [4-6]. Demir yükünün erken ve uzun dönem nakil sonuçları üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır [6-8]. Kök hücre nakli uygulanmasına endikasyon oluşturan hematolojik selim ve kötücül hastalıklarda transfüzyon ilişkili demir birikimi dışında inefektif eritropoez ve intestinal demir emiliminde artış da demir birikimine katkıda bulunmaktadır [9-13]. Hematopoetik KHN alıcılarında demir dengesinde meydana gelen değişikliğin olası mekanizmaları arasında; sitotoksik tedavi ile eritropoezin baskılanması sonucunda demirin kullanılamaması, yüksek doz kemoterapi ile hücrelerin zedelenmesi sonucunda hücre içi demirin salınması,

sitotoksik kemoterapi ilişkili hepatotoksisite sonucunda karaciğerdeki demirin depolarından salınması da yer almaktadır [14].

Hematopoetik KHN öncesi yüksek demir yükü varlığı ile nakil sonrası karaciğer toksisitesi gelişimi (SOS, kronik karaciğer hastalığı) [15,16], enfeksiyona yatkınlık [17,18] ve sağ kalım arasında ilişki bulunmaktadır [19,20].

Demir, hücrelerin fonksiyonları ve çoğalması için kritik bir öneme sahip olmakla birlikte fazlalığı durumunda dokularda toksik etkilere sahiptir. Demir yükü sonucunda açığa çıkan serbest demir reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) etkisi ile pro-oksidatif tablonun gelişmesine neden olmaktadır. Normalde dolaşımda transferrine bağlı olarak bulunan demirin fazlalığı durumunda açığa çıkan transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) süperoksit anyon ($\bullet\text{O}_2^-$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikallerin, hidroksil radikaline (OH^\cdot) dönüşümünü kolaylaştırmaktadır [14,21]. Serbest radikaller ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres hücre yapısındaki protein, DNA ve lipidler üzerinden hücre hasarına yol açmaktadır [22].

Kök hücre nakli öncesi artmış demir yükü bulunan hastalarda uygulanan hazırlama rejiminin de etkisiyle oksidatif stres belirteçlerinde artış ve antioksidan kapasitede azalma sonucunda doku ve organ hasarı oluşmakta ve bu durum, sağ kalım sonuçları üzerinde olumsuz etki oluşturmaktadır [15, 23, 24].

Serüloplazmin bakır ve demir metabolizmasında önemli rol oynayan bir moleküldür [25]. Demirin ferröz formdan (Fe^{+2}) daha az toksik olan ferrik forma (Fe^{+3}) dönüşümünü kolaylaştıran serüloplazmin, Fe^{+3} 'ün transferrine bağlanmasını

sağlayarak ortamdan uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır [26]. Ferroksidaz aktivitesine sahip olan serüloplazmin demir dengesini kontrol eden bir antioksidandır [27]. Serüloplazmin, (Fe⁺²)'yi kullanarak reaktif oksijen ürünlerini oluşturan Fenton reaksiyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azaltmaktadır [27]. Serüloplazmin hücre içi depo demirinin hücre dışına taşınmasında rol oynarken, aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak da görev yapmaktadır. Serüloplazmin oksidaz aktivitesi inflamasyon, infeksiyon, doku hasarı durumunda antioksidan ve akut faz reaktanı olarak artmaktadır. Serüloplazminin ferroksidaz aktivitesinin kaybolması demirin, lökositler ve vasküler hücreler dahil olmak üzere dokularda birikmesine neden olmaktadır [27].

Glutasyon (GSH) hepatosit için major bir antioksidan olup ilaçlar ve çevresel toksinlerin detoksifiye edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Demir birikimi sonucunda GSH seviyesindeki azalma hücrel redoks ortamının değişmesine ve hücre içi ROS'nin artmasına neden olmaktadır [28]. Glutasyon düzeyinde azalma sonucunda karaciğer demir havuzunda meydana gelen artışın mekanizması net olarak bilinmemektedir. Demirin hücre içerisine alınmasını arttıran mekanizmalar, hücre yüzeyinde serüloplazmin ve/veya ferroportin sunulmasında değişiklik sonucunda demirin hücre dışına çıkışının azalması hücre içi demirin artmasına neden olmaktadır. Serüloplazmin, demir dengesinin en önemli düzenleyicilerinden biri olup hücrel GSH tarafından kontrol edilmektedir. Hafif düzeyde GSH eksikliği durumunda artmış hücre içi demirin hücre dışına çıkarılması için geliştirilmiş bir savunma mekanizması olarak başlangıçta serüloplazmin sentezinde artış olabilmektedir. Fazla miktarda GSH

eksikliği durumunda ise ROS'nin sentezinde belirgin artış olmakta ve serüloplazmin sentezi azalmaktadır. Sonuç olarak hücre içi fazla miktardaki demir hücre dışına salınamamaktadır. Kronik olarak serüloplazmin sentezinde azalma olması durumunda hücre içi demir miktarında artış olmaktadır [29]. Hücrenel hasar yaratma potansiyeli yüksek olan demirin ortamdan uzaklaştırılabilmesi için geliştirilmiş en önemli hücrenel mekanizmalardan birisi ferritin sentezinde artıştır.

Bu çalışmada ileriye dönük olarak, AHKHN uygulanacak hastalarda hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi bakılan demir parametreleri, oksidatif stresin bir göstergesi olarak lipid peroksidasyonu ürünü malondialdehid (MDA), antioksidan olarak serum serüloplazmin oksidaz aktivitesi (SOA) ve GSH seviyelerinin nakil ilişkili erken dönem komplikasyonlar, nakil ilişkili ölüm ve sağ kalım süreleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tanımı

Hematopoetik kök hücre nakli kemik iliği ve/veya immün sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi, radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla doku grubu uyumlu kişilerden veya kişinin kendisinden kök hücrelerin toplanarak uygun koşullarda alıcıya nakledilmesidir. Hematopoetik kök hücre nakli selim ve kötücül hematolojik hastalıklar ile immün sistemin bozukluklarında şifa şansı veren bir tedavi seçeneğidir [30,31].

Hematopoetik kök hücre nakli orak hücreli anemi, birincil immün yetmezlikler, talasemiler, kalıtsal metabolizma hastalıkları ve kemik iliği yetmezliği (KIY) gibi selim hematolojik hastalıkların tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bunun yanısıra akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (KML), MDS, multiple myelom (MM), Hodgkin hastalığı (HH) ve Hodgkin dışı lenfoma (HDL) gibi kötücül hastalıklarda şifa sağlamak amacıyla uygulanmaktadır [31].

Hematopoetik KHN uygulamalarında hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditeler, tanı nakil arasındaki süre, nakil öncesi hastalık durumu ve önceki tedavi öyküsü gibi hasta ve hastalık ilişkili etkenlerden etkilenmektedir. Bunlara ek olarak alıcı-verici arasında insan lökosit antijeni (HLA) uyumu ve cinsiyet

uyumu, kan grubu uyumu gibi verici ilişkili etkenler nakil sonuçlarını etkileyen risk faktörleri arasında yer almaktadır [32, 33].

Son yıllarda destek tedavileri ve tanısal yöntemlerde elde edilen gelişmeler ve yüksek riskli hastalarda risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik önleyici girişimler sayesinde HKHN sonuçlarında olumlu ilerlemeler elde edilmiştir [1].

2.1.2. Kök Hücre Kaynakları ve Nakil Tipleri

1. *Singenik*; genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır.

2. *Otolog*; hastanın kendisinden toplanan hemotopoetik kök hücrelerin yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası kendisine geri verilmesi esasına dayanır [34].

3. *Allojeneik*; aynı tür içinde ancak alıcı ile verici arasında genetik ilişki olmadan yapılan nakildir. Alıcı ve verici arasında HLA uyumu aranır ve en önemli gen çiftleri HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR içeren lokuslardır [34]. Allojeneik HKHN HLA tam uyumlu kardeş, akraba veya akraba dışı vericiden yapılması tercih edilmekle beraber, uygun koşullarda HLA kısmen uyumlu akraba veya akraba dışı vericiden de yapılabilmektedir.

Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, çevre kanı veya kordon kanı kullanılabilir.

2.1.3. Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası komplikasyonların gelişiminde hastalığın kendisi, nakil öncesi uygulanan kemoterapi ve/veya radyoterapi içeren hazırlama rejimi, hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve eşlik eden tıbbi sorunları, alıcı- verici arasında doku grubu uyumu ve nakil tipi gibi pek çok etken rol oynamaktadır [1].

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre nakli ilişkili erken dönem komplikasyonlar

<p>1- Erken dönem komplikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Hemorajik sistitb. Endotel kaynaklı komplikasyonlar<ul style="list-style-type: none">i. Hepatik sinüzoidal tıkanma sendromuii. Kapiller sızma sendromuiii. Engrafman sendromuiv. Yaygın alveoler kanamav. Trombotik mikroanjiopatic. İdiyopatik pnömoni sendromud. İnfeksiyonlare. Akut verici atak hastalığı
--

2.2. Demir Homeostazi

Demir fizyolojik ortamda gerekli bir element olup, elektron alıp vererek Fe^{2+} ve Fe^{3+} formlar arasında dönüşüm gösteren, oksijenin taşınması için gerekli olduğu kadar elektron taşınması zincirinde de anahtar rol oynayan esansiyel bir

elementtir [35,36]. Ayrıca solunum zinciri ve diğer birçok reaksiyonda kofaktör olarak çalışmaktadır. Demir sitokrom, peroksidaz, ribonükleotid redüktaz ve katalaz içinde enzimatik elektron değişimini sağlarken, hemoglobin ve myoglobin içinde ise oksijen taşınmasını sağlamaktadır [37]. Demir ayrıca H₂O₂ ve proteinlerin oksidasyonu, membran lipidlerinin peroksidasyonu ve nükleik asitlerin modifikasyonu ile doku hasarına yol açan serbest toksik radikallerin oluşumunda da rol oynamaktadır [16].

Demir depoları ve demir emilimi arasında ters ilişki bulunmaktadır. Demir ihtiyacının arttığı durumlarda emilim artarken, demir birikiminin fazla olduğu durumlarda ise emilim azalmaktadır. Eritropoetik aktivite artışı demir emiliminin artışı ile sonuçlanmaktadır [37]. Günlük diyetle demir alımı ortalama 10–15 mg'dır. Bunun 1-2 mg'ı proksimal duodenumdan emilmektedir [36]. Yetişkin bir insanda ortalama 2,7 gr demir kemik iliği öncülleri ile dolaşan eritrositlere dağılır. İhtiyaç fazlası demir makrofaj ve karaciğer hücrelerinde birikmektedir. Erişkin bir insan eritrosit olgunlaşması ve hemoglobin üretimi için günlük 25 mg demire ihtiyaç duymaktadır. Bu miktar duodenumdan günlük emilen miktardan fazladır. Bu anlamda plazma demirinin ana kaynağı hasarlı eritrositlerden demir sağlayan retiküloendotelyal makrofaj sistemidir [37].

2.2.1. İntestinal Demir Emilimi

Demirin aktif bir atılım yolu olmadığı için demir dengesi bağırsak epitelinin emilim kapasitesi tarafından kontrol edilmektedir [38]. Duodenum epitelinin apikal fırça kenarı gastrik asitle yıkanır. Gastrik asit, besinlerdeki

demirin emilimini sağlar ve membran taşıyıcılarının fonksiyon görmesi için düşük pH'da ortam ayarlar. Diet ile alınan hem dışı demirin çoğu Fe^{+3} formdadır. Sitokrom b benzeri ferriredüktaz (Dcytb) tarafından Fe^{+2} forma indirgenir. İntestinal ferriredüktaz ekspresyonu demir eksikliği durumunda artmaktadır [39]. Ferröz demir divalent metal transporter 1 (DMT1) ile duodenal enterositlerin fırçalı kenarından barsak lümeninden epitel hücresine emilmektedir. Duodenumdan demir emilimi başlıca DMT1 ekspresyonu ile kontrol edilmektedir [40]. Emilimden sonra ferröz demirin bir kısmı duodenal enterositlerde globuler protein olan apoferritinle kompleks yaparak ferritini oluşturmaktadır [41]. Kalan ferröz demir serüloplazminin analogu olan hephaestin demir oksidaz aktivitesiyle hücre içinde ferrik forma dönüşmektedir. Ferrik demir enterosit hücre membranının bazolateral tarafından transmembran protein olan ferroportin aracılığıyla plazmaya salınmaktadır [42]. Ferroportin bazolateral membranda demir taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Membran içi protein olan ferroportin ferröz iyonların plazmaya geçişini sağlamaktadır. Ferroportin, enterositte bazolateral membran boyunca, kupffer hücrelerinde, dalak ve kemik iliğinde genellikle de hücre içi veziküler kompartmanda yer almaktadır [43]. Ferroportin, hephaestin ile ilişki halindedir. Hephaestin Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e oksitlenmesini ve dolayısıyla Fe^{+3} 'ün transferrine bağlanmasını sağlayan proteindir. Hephaestin, serüloplazmin benzeri, bakıra bağımlı bir ferrokسيدazdır [44].

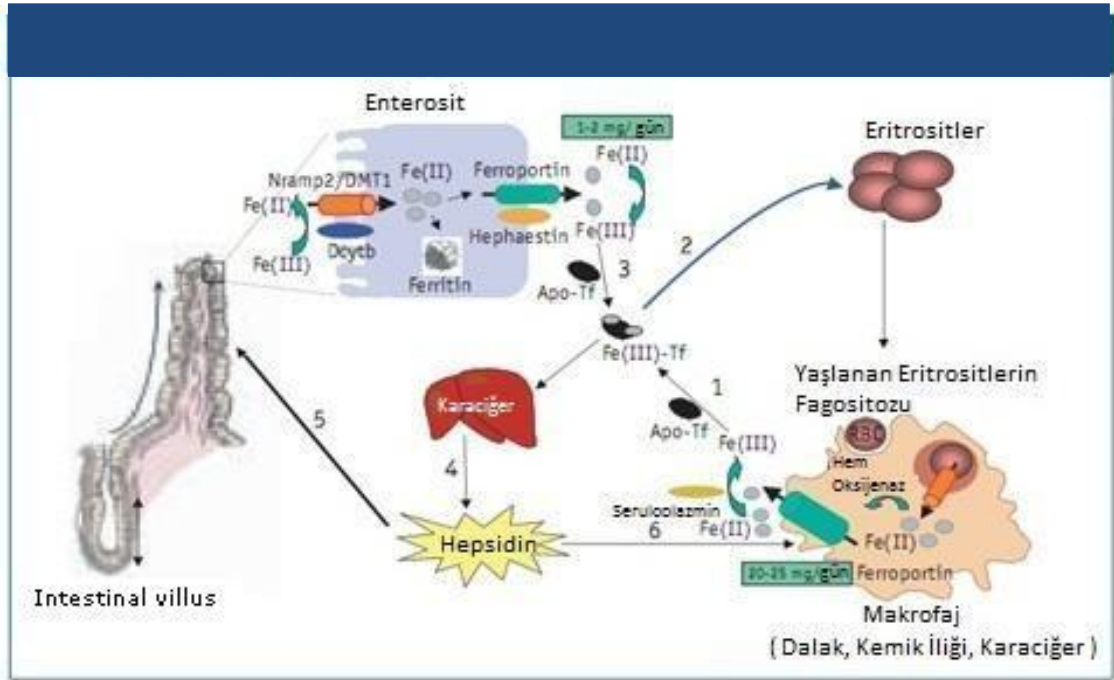
Hepsidin demir metabolizmasında önemli rolü olan 25 aminoasitlik bir başka peptiddir. Karaciğerde üretilen hepsidin, parçalanarak plazmaya salınmakta ve böbrekler tarafından atılmaktadır [45,46]. Hepsidin ferroportini inhibe ederek

enterosit ve makrofajlardan demir çıkışını engellemektedir. Hepsidin ferroportinin hücre içine girerek lizozomlar tarafından parçalanmasına neden olmaktadır. Serum hepsidin düzeyi demir birikimi ve inflamasyon durumunda artış göstermektedir. Demir eksikliği, inefektif eritropoez ve hipoksi durumunda ise hepsidin düzeyi azalmaktadır [45, 46].

Ferrik demir enterositlerden plazmaya salındıktan sonra demir bağlayıcı bir protein ve major demir taşıyıcı protein olan transferrinle sıkı fakat geri dönüşümlü bir bağ oluşturmaktadır. Çözünür olmayan Fe^{+3} iyonlarının çökmesinden korunmak amacıyla Fe^{+3} yüksek afiniteyle transferrine bağlanmaktadır. Transferrin tüm vücut demirinin % 1'inden daha azını taşımaktadır [40]. Transferrine bağlı olan demir portal sistem yoluyla karaciğere taşınarak hepatositler ve hepatik makrofajlarda (kupffer hücresi) yer alan transferrin reseptörü (TfR) 1 ve 2'ye bağlanmaktadır [47]. Hücre içi demir miktarı azaldığında hücre yüzeyinde TfR1 ekspresyonu artmaktadır. Bu nedenle demir homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Transferrin reseptörü 2, hepsidinin hücre yüzeyinde sunulmasını etkileyerek dolaşımda transferrine bağlı olarak bulunan demirin algılanmasını sağlamaktadır. Demir homeostazının diğer bir kontrol mekanizması ise herediter hemokromatozis proteini olan HFE proteininin ekspresyonunu içermektedir. HFE proteini transferrin reseptörüne bağlanarak reseptörün demire olan ilgisini azaltmaktadır [47].

Ferrik demir retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarına ve hepatositlere girerek ferritin olarak depolanmaktadır. Ferritin olarak depolanan demir ferroportin aracılığıyla dolaşıma geri dönmektedir. Dolaşıma geri dönen

demir en çok hemoglobin üretimi için kullanılmaktadır. Eritrosit prekürsörleri üzerinde TfR1'in yüksek düzeyde sunulması hem sentezi için transferine bağlı demirin bu hücelere alımını arttırmaktadır [48]. Hepsidin, demirin hepatositler ve RES makrofajlarından ferroportin aracılığıyla olan salınımını düzenlemektedir. Membrana bağlı protein olan hemojuvelin hepsidin ekspresyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır [42]. Aşağıda şekil- 1'de demir homeostazı gösterilmektedir [42].



Şekil 1. Demir homeostazı

Eritropoez için gerekli olan (20-25 mg/gün) demir doku makrofajları tarafından yıkılan yaşlanmış eritrositlerden sağlanır (1). Ferroportin tarafından plazmaya salınan demir serüloplazmin tarafından okside edilir ve transferrin tarafından kemik iliğindeki eritroid öncül hücelere taşınır (2). Günlük kaybedilen demir (1-2 mg/gün) duodenal enterositler tarafından emilen intestinal demir ile dengelenir (3). Sisteinden zengin bir peptid olan hepsidin hepatositler tarafından sentezlenir (4) ve ferroportinin hücre içine alımı ve yıkımı yolu ile demirin enterositlerden (5) ve makrofajlardan (6) çıkışını negatif olarak düzenler.

2.2.2. Diğer Hücrelerde Demirin Taşınması

Hepatositler demirin en önemli depolanma yeridir. Transferrin reseptörü hepatositler tarafından hücre yüzeyinde sunulmaktadır. Aynı zamanda plazma demir yoğunluğu transferrinin bağlama kapasitesini aşacak miktarda olduğunda transferrine bağlı olmayan demiri de taşıma kapasitesine sahiptir. Genetik veya transfüzyonel olarak demir birikimi olan hastalarda transferrin tamamen doymuş olabilmektedir. Bu hastalarda dolaşımda NTBI olarak bulunan fazla demir karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır [37]. Retiküloendotelyal makrofajlar demiri fagosite edilmiş eritrositlerden elde etmektedir. Hepatosit ve intestinal hücreler gibi makrofajlar da demirin bir kısmını depolarken diğer kısmını dolaşıma vermektedir. Makrofajdan demir çıkışını sağlayabilmek için ferroportin serüloplazmine ihtiyaç duymaktadır [43]. Serüloplazmin hephaestine benzer bir şekilde ferröz demirin ferrik forma oksidasyonunu aktive etmektedir [49]. Makrofajların demir depolaması hepsidin aracılığı ile demir ihtiyacına göre ayarlanmaktadır. Plazma demir yoğunluğu makrofajlardan demir salınımına ve eritroid serinin demir kullanımına göre belirlenmektedir. İntestinal demir emilimi ve hepatositlerden demir mobilizasyonu da plazma demir düzeyine katkıda bulunmaktadır [37].

2.3 Demir Birikimi ve Toksisitesi

2.3.1. Patofizyolojisi

Sağlıklı kişilerde dolaşımdaki demir transferrine bağlanarak taşınmakta ve hepatositlerde ferritine bağlı olarak bulunmaktadır. Ferritin molekülü 2000- 5000

demir iyonu bağlayacak kapasiteye sahiptir. Hücre içi demir seviyesi arttığında ferritin miktarı da artmaktadır [50]. Aşırı demir birikimi durumunda ferritin lizozomlarda denatüre olmakta ve hemosiderin meydana gelmektedir. Ferritin suda çözünebilen ve kısa süreli demir depolayan bir molekül iken hemosiderin suda çözünmeyen ve uzun süreli demir depolayan bir moleküldür [51]. Açığa çıkan Fe^{+2} iyonu H_2O_2 ile reaksiyona girmekte ve reaktif oksijen türleri arasında en yüksek toksisiteye sahip olan OH^- ortaya çıkmaktadır [14]. Ferröz iyon aynı zamanda lipid peroksidleri ile de reaksiyona girerek lipid radikallerini ortaya çıkarmaktadır. Bu radikaller lipid membranlar, proteinler ve DNA gibi hücre organellerinin apoptozisine ve diğer hücre hasarlarına sebep olmaktadır [14].

Hershko ve ark tarafından demir birikimi olan hastalarda dolaşıma büyük miktarda demir salınımı olması durumunda serum transferrin demir bağlama kapasitesinin aşılp transferrine bağlı olmayan yeni bir demir formunun saptanması ile NTBI bulunmuş ve ilk olarak transferrin saturasyonu (TS) % 100'ün üzerinde olan hastalarda gösterilmiştir [52]. Transferrine bağlı olmayan demirin yapısı ve metabolik aktivitesi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Transferrine bağlı demir eriyebilir formdadır fakat NTBI yapısındaki oligo ve polinükleer demir hızla polimerize olmaktadır [53]. Transferrine bağlı olmayan demirin patolojik komponenti serbest plazma demiridir. Bu form demirin organ penetre eden ve redoks aktif formudur [42]. Transferrine bağlı olmayan demir düzeyi demir birikimi ile doğru orantılıdır. Normalde plazmada saptanamayan

NTBI düzeyi yüksek TS durumunda dolaşımında artmaktadır [54]. Plazmada demir bağlayıcı proteinlerin kapasitesi dışında artan serbest demir organ toksisitelerinin gelişimine sebep olmaktadır [55]. Demirin toksik etkilerini engelleyici tedavilerin yokluğunda demir birikimi doku hasarı ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir [56]. Transfüzyona bağlı demir birikiminde serbest demir, demir depo proteinlerini sature ettikten sonra makrofajlarda birikmektedir. Makrofajlarda biriken serbest demir karaciğer, kalp, pankreas ve endokrin organların parankimine taşınarak depolanmaktadır[54,57]. Organların parankiminde biriken serbest demir fenton reaksiyonu gibi oksidatif reaksiyonları uyararak OH⁻ gibi serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmakta ve DNA hasarı ile kronik hücre toksisitesine yol açmaktadır [58]. Transferrine bağlı olmayan demirin nötrofillerin ve monositlerin bakterisidal aktivitesini, kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarını bozarak, doğal öldürücü hücreler ve makrofajların aktivitesini engelleyerek ve hücrel immüniteyi bozarak infeksiyonlara yatkınlığı artırdığı da gösterilmiştir [14,16].

2.3.2. Demir Birikiminin Tanı ve Tedavisi

Vücut demir deposu laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile dolaylı yolla ölçülebilirken karaciğer biopsisi ile doğrudan ölçülebilmektedir. Serum ferritin düzeyi total vücut demirini ölçmek için kullanılan en yaygın laboratuvar testidir. Ferritin düzeyinin normal sınırları erkeklerde 12-300 ng/mL,

kadınlarda ise 12-150 ng/mL'dir [59]. Bir akut faz reaktanı olarak serum ferritin düzeyi akut ve kronik inflamasyon ve infeksiyonlarda da artmaktadır [60]. Karaciğer demir miktarının ölçülmesi total vücut demirinin doğru hesaplanmasında yardımcı olmaktadır [61]. Karaciğer doku demirinin hesaplanmasında bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (T2 R2 görüntüleri) ve superconducting quantum interference devices (SQUID) bi manyetik suspektometre gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır [61]. Artmış serum ferritini ve karaciğer demir miktarının ölçümü orta ve ciddi demir birikiminde önemli göstergelerdir. Allojenik HKHN yapılan hastalarda serum ferritin düzeyi karaciğer demir yükü ile kısmen ilişkilidir [62]. Sucak ve ark AHKHN yapılmış hastaların karaciğer biyopsilerindeki demir yükü ile serum ferritin düzeyi arasında ilgileşim olduğunu saptadılar [63]. Karaciğer biyopsisi demir yükünün ölçülmesinde referans yöntem olmakla birlikte invaziv bir işlem olması nedeniyle genellikle erken dönemde trombosit sayısı düşük olan AKHN alıcılarında uygulanması mümkün olmamaktadır [59,61].

Demir birikiminin tedavisinde amaç vücut demirini azaltmak ve normal veya normale yakın seviyelere çekmektir. Flebotomi özellikle herediter hemakromatoziste olmak üzere demir birikiminin tedavi seçeneklerinden bir tanesidir [14,64]. Transfüzyon bağımlı refrakter anemili hastalarda demir şelasyonu amacıyla günümüzde deferoksamin mesilat, deferipron ve deferasiroks olarak 3 farklı demir şelatörü kullanılmaktadır [65].

2.3.3. Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Demir Birikimi

Demir birikimi hem allojeneik hem otolog HKHN'de erken ve uzun dönemde ortaya çıkabilen bir durumdur. Demir birikimi sonucu ortaya çıkan ROS ve bunun neden olduğu doku hasarı SOS, idiyomatik pnömoni sendromu (İPS), bakteriyel ve fungal fırsatçı enfeksiyonlar ve kronik karaciğer parankim hastalığının gelişiminde rol oynayabilmektedir [15,66-71]. Demir birikiminin toksik etkileri arasında hazırlama rejimi tarafından uyarılan organ hasarı, nötropeninin etkilediği bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, bozulmuş hücrel immünitinin getirdiği viral ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar yer almaktadır [14].

Kök hücre nakil alıcılarında demir birikiminin çeşitli nedenleri arasında;

- Sitotoksik tedavi sonrası eritropoezin baskılanması
- Yüksek doz tedaviye bağlı parçalanan kemik iliği ve tümör hücrelerinden demir salınımı ile demir seviyelerinin artması
- Düşük hepsidin düzeyine bağlı olarak artmış demir emilimi
- Eritrosit transfüzyonları nedeniyle makrofaj demirinde artış yer almaktadır.

Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye bağlı hepatik hücrelerin hasarı sonucunda hepatik demir deposundan demir salınımı gerçekleşmektedir [61,64].

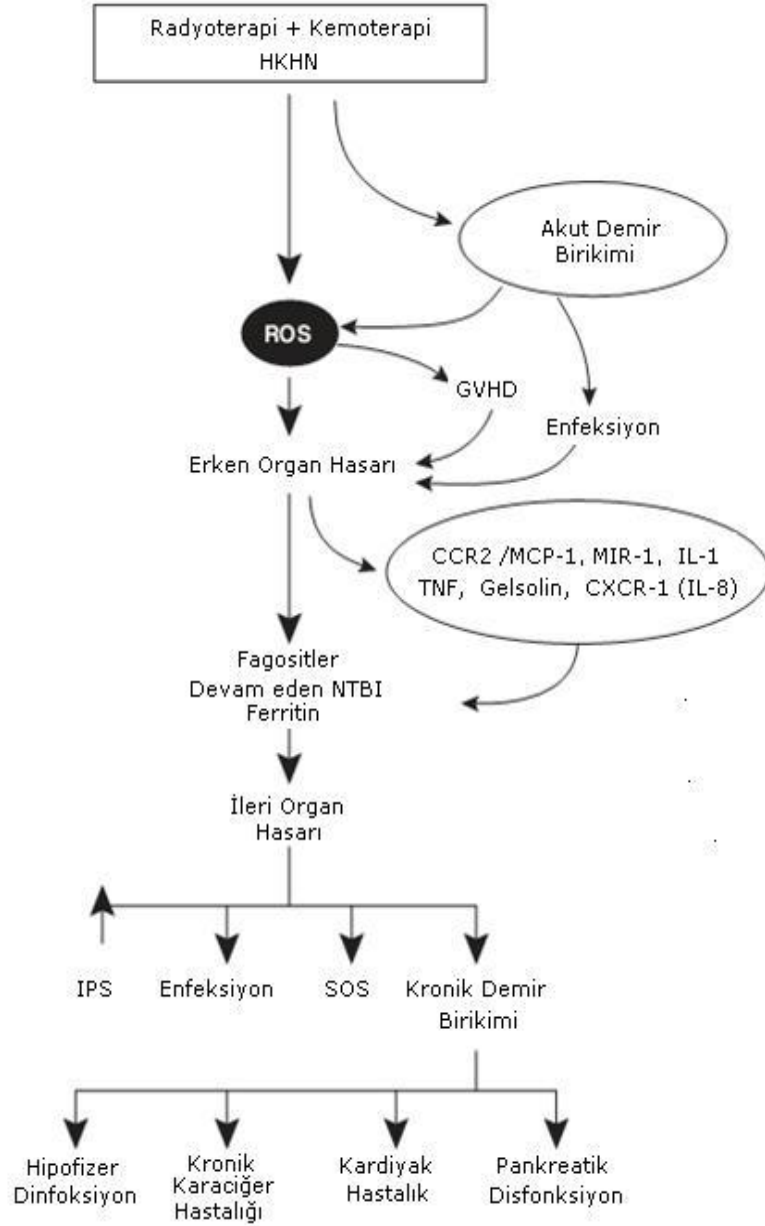
Hazırlama rejimine bağlı olarak gelişen hücre zedelenmesi ve mukozit sonucunda gastrointestinal sistem (GİS) mukozasından demir emilimi artarak demir birikimine neden olabilmektedir [61]. İnefektif eritropoezis ve hemolize

bağlı olarak gelişen hemoglobin düşüşü sonucunda meydana gelen hipoksik uyarı hepsidin sentezinde görece azalmaya neden olarak GİS'den demir emiliminde artışa neden olmaktadır [45].

Pullakart ve ark.'nın myeloablatif hazırlama rejimi ile kök hücre nakli yapılan hastalarda ileriye dönük olarak yaptıkları bir çalışmada nakil öncesi artmış serum ferritin seviyesinin (≥ 1000 ng/ml), nakil sonrası ilk 100 günde artmış ölüm riskine yol açtığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca ferritini yüksek hastalarda VAH gelişme sıklığında artış ve kan dolaşım infeksiyonları sıklığında artış olduğu gösterilmiştir [71]. Bu çalışmada nakil öncesi hastalık yanıt durumu, verici tipi ve tanı gibi ölüm riski üzerinde etkili olabilecek diğer etkenlerle birlikte nakil öncesi ferritin seviyesi değerlendirildiğinde yüksek ferritin düzeyinin sağ kalım üzerinde olumsuz etkisi devam etmiştir. Armand ve ark. myeloablatif hazırlama rejimi verilerek AHKHN yapılan 922 hastalık çalışmalarında (590 hastanın nakil öncesi ferritin değerine ulaşılabilmiş) nakil öncesi serum ferritin düzeyi arttıkça 5 yıllık toplam sağ kalım ve hastalısız sağ kalımın anlamlı şekilde azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada nakil öncesi en yüksek ferritin düzeyine sahip MDS'li hastalarda artmış NİÖ oranları saptanmış ve akut lösemi veya MDS'li hastaların nakil öncesi artmış ferritin değerlerinin sağ kalım oranını azalttığı gösterilmiştir [19]. Malcovati ve ark ise MDS hastalarında transfüzyon bağımlılığının bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir [72].

Mikroorganizmalar için önemli bir element olan demirin birikiminin infeksiyonlara bağlı artmış NiÖ oranları ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [14]. Demir birikimi; kemotaksis, fagositoz ve hücrel immüitenin bozulması ile ilişkili olarak infeksiyon riskini arttırmaktadır. Serbest demirin artması fırsatçı bakteriyel ve fungal infeksiyonlara neden olabilmektedir [14]. Altes ve ark. otolog (n=24) ve allojeneik (n=35) HKHN sonrası kaybedilen, ölüm sonrası karaciğer biopsisi yapılan 59 hastada karaciğerde demir birikimi ile invaziv aspergillus infeksiyonu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır [66]. Ayrıca demir birikimi sonucu ortaya çıkan ROS, doku hasarına neden olarak invaziv mikroorganizmaların geçirgenliğini arttırmaktadır [73]. Tachibana ve ark.' AHKHN uygulanan AML ve MDS tanılı 114 hastada ferritin değeri yüksek olan (> 1000 ng/ml) grupta ilk 100 günde dolaşım yolu infeksiyonu görülme sıklığının düşük ferritin grubuna (< 1000 ng/ml) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [74].

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda demirin neden olduğu toksisitelerin muhtemel mekanizmaları şekil 2'de belirtilmektedir [14,68].



Şekil 2. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda demirin neden olduğu toksisitelerin muhtemel mekanizmaları.

MIR-1: Makrofaj inflamatuvar protein-1a; CCR2: Kemokin reseptör 2; MCP-1: Monosit kemoatraktan protein; NTBI: Transferrin bağlı olmayan demir; ROS: Reaktif oksijen ürünleri; TNF: tümör nekroz faktör; SOS: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu; IPS: İdiopatik pnömoni sendromu; VAH: Verici atak hastalığı; HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli; CXCR-1: IL-8 özel CXC reseptör.

2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Mekanizmalar

Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Reaktif oksijen türleri glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan sistemler ile dengelenmektedir [24]. Reaktif oksijen türlerinin dokulardaki seviyesinin artması ve beraberinde antioksidan mekanizmaların azalması organ hasarlarının başlamasına neden olmaktadır [75].

Reaktif oksijen türleri; H_2O_2 , singlet oksijen (O_2), OH^- , süperoksit ($\bullet O_2^-$) gibi çeşitli moleküllerden oluşmaktadır. Mitokondriyal solunum, sinyal taşıma yolları, transkripsiyon faktör aktivitesi, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi hücre aktivitelerinde ROS'nin önemli görevleri vardır. Normal şartlarda ROS; GPx, SOD ve katalaz gibi antioksidan savunma mekanizmaları ile dengededir. Bu dengenin bozularak ROS'nin artması hücre hasarına neden olmaktadır [76]. Oksidatif stresle üretilen OH^- ; lipid peroksidasyonu, mutajenez, DNA kırıkları, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin inhibisyonuna neden olan kuvvetli bir oksidan ajandır [38].

2.4.1. Malondialdehid

Lipid peroksidasyonu membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olmaları sonucu oluşur. Lipid peroksitler daha sonra MDA ve 4-hidroksi neonal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilirler ve mutajeniktirler. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ

asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır. Bu da tiyobarbutirik asit reaktif maddeleri (TBARS) olarak ölçülmektedir [77]. Malondialdehid lipid peroksidasyonu şiddetiyle orantılı olarak artmaktadır fakat özgül değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olabilmektedir [78].

Cighetti ve ark.'nın 21'i talasemi major, 13'ü talasemi intermedia olan 34 hastada demir birikiminin oksidatif stress ve antioksidan kapasite üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında talasemi majorlü hastalarda MDA, ferritin ile negatif, NTBI ile pozitif ilgileşim göstermiştir. Talasemi intermedia grubunda MDA ve demir parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [79].

Yüksek doz kemoterapi serbest oksijen radikallerinin artmasına ve antioksidan maddelerin azalmasına neden olmaktadır [14,24,80]. Serbest radikallerle ROS arasında oluşan etki kemo/radyoterapi alan, demir ve transferrin doygunluk seviyeleri yüksek olan HKHN alıcılarında artmaktadır [14]. Yapılan çalışmalarda kemo/radyoterapi alan HKHN alıcılarında antioksidan seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir [14]. Yeğın ve ark.'ları AHKHN uygulanan 149 hastada artmış MDA ve azalmış GPx seviyelerinin artan hepatotoksisite ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada nakil öncesi artmış ferritin seviyesi ile azalmış GPx düzeyinin, pnömoni ve pulmoner fungal infeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [15].

2.4.2 Serüloplazmin

Serüloplazmin 125 Kda ağırlığında hepatositlerde sentez edilen 6 bakır atomunu içeren haloprotein olarak salınan bakır ve demir metabolizmasında önemli fonksiyonları olan bir moleküldür [25]. Serüloplazmin Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e oksitler ve Fe^{+3} 'ün transferrine bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca demirin oksidasyonu ile lipid peroksidasyonunu ve fenton reaksiyonunu engellemektedir [26]. Serüloplazminin antioksidan aktivitesi; ferooksidaz aktivitesi, askorbat oksidaz aktivitesi, oksijen radikali temizleyici aktivitesi ve GSH-bağımlı peroksidaz aktivitesi şeklinde dört yolla olmaktadır [81]. Serüloplazmin enzimatik aktivitesi özellikle karaciğerden demir taşınmasında rol oynamaktadır [38]. Hepatositlerden demir çıkışında serüloplazmin ferroportin ile birlikte hareket etmektedir. Kupffer hücre sitoplazmasında ve hepatositlerde demirin hücre dışına çıkışında rol oynayan ferroportin ifadenmesi inflamatuvar uyarı sonucunda azalmaktadır [14,82]. Ferooksidaz aktivitesi ferrik formdan ferröz forma dönüşümü sağlayarak oksidatif strese karşı savaşmaktadır [83]. Ferooksidaz aktivitesine sahip olan serüloplazmin demir dengesini kontrol ederek anti-oksidan etki göstermektedir. Aynı zamanda lipidler, mikrozomal membranlar, çoklu doymamış yağ asitleri ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ederek protein ve DNA hasarını engellemektedir [27]. Serüloplazmin hücre içi depo demirinin hücre dışına taşınmasında rol oynarken, aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak da görev yapmaktadır. İnfeksiyonlar esnasında plazma konsantrasyonu 2-3 katına çıkmaktadır. Serüloplazmin ilişkili fonksiyon bozukluğunda ferooksidaz aktivitesinin kaybolması demirin dokularda birikmesine neden olabilmektedir

[27]. Sağlıklı kişilerde bakır, serüloplazmin başta olmak üzere albumin ve diğer proteinlere bağlanmaktadır. Serüloplazmindeki bakırın yaklaşık yarısı labildir. Reaktif oksijen türleri bakırı serüloplazminden ayırarak serüloplazminin yapısında değişikliğe neden olmaktadır. Açığa çıkan demir ve bakır iyonları hidroksil radikallerin oluşumu sonucunda hücre içerisinde prooksidatif durum geliştirmekte ve DNA hasarına neden olmaktadır. Ayrıca peroksil radikalleri bakırın serbestleşmesine ve dolayısıyla da ferooksidaz aktivitesinin kaybına yol açarak demirin dokularda birikmesine neden olmaktadır [27].

2.4.2.1. Serüloplazmin Oksidaz Aktivitesi

Serüloplazmin bakır içeren en önemli serum proteini olup, ferooksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitesine sahiptir. Serüloplazminin ferröz oksidasyonu katalizlemesi ferooksidaz aktivite olarak adlandırılmaktadır. İnsanda ferooksidaz aktivite I (Ferox) esas serum oksidaz aktivitesidir ve Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e dönüşümünü sağlayarak oksidatif stresi azaltmaktadır. Serüloplazminin serum konsantrasyonu oksidaz aktivite seviyesini mutlak göstermemektedir. Demir oksidasyonu olan ferooksidaz aktivite demirin transferrine bağlanmasını sağlamaktadır [84].

Serüloplazmin oksidaz aktivitesi inflamasyon, infeksiyon, doku hasarı durumunda antioksidan ve akut faz reaktanı olarak artmaktadır [85].

Serüloplazminin nicel metodlarla saptanması mavi rengine, bakır içeriğine, diamin oksidaz aktivitesine ve immunolojik yapısına bağlıdır. En yaygın kullanılan metod proteinin oksidaz aktivitesinin ölçülmesidir [86].

2.4.3. Glutasyon

Glutasyon hepatosit için major bir antioksidan olup ilaçlar ve çevresel toksinlerin detoksifiye edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Glutasyon seviyesindeki azalma hücresel oksidasyon- redüksiyon reaksiyonunun değişmesine ve hücre içi ROS'nin artmasına neden olmaktadır [28]. Aşırı alkol tüketimi, ilaç kullanımı, hepatit C infeksiyonu hepatik GSH seviyesinin azalmasına neden olarak hepatik demir birikimine ve karaciğer hasarına neden olabilmektedir [87]. Hücresel GSH kapasitesi demir dengesi ile yakından ilişkilidir. Glutasyon bakırın serüloplazmin içine alınması için bakır ile kompleks oluşturmaktadır [88]. Serüloplazmin, GSH varlığında peroksidaz aktivitesini gerçekleştirmektedir. Bu hücre koruyucu aktivitesini nitrik oksit ve GSH arasında katalizör görevi göstererek gerçekleştirmektedir [89]. Serüloplazmin demir dengesinin en önemli düzenleyicilerinden biri olup kontrolü hücresel GSH tarafından sağlanmaktadır [29]. Serüloplazmin esas olarak karaciğer hücresinde sentezlenir ve karaciğer hücresinin primer antioksidanı GSH'dır. Glutasyon eksikliği ile demir dengesi arasındaki ilişki henüz net olarak anlaşılamamıştır. Tapyral N ve ark.'ları az miktarda hücresel GSH azalması olduğunda hemoksijenaz-1 (HO-1) artışına bağlı olarak artan demirin hücreden dışarı atılması için serüloplazmin sentezinin arttığını fakat GSH seviyesinde daha fazla azalma olduğunda reaktif oksijen ürünlerindeki güçlü artış sonucu serüloplazmin sentezinin azaldığı göstermişlerdir [29]. Serüloplazmin sentezindeki bu azalma artan demirin hücre dışına salınımını olumsuz yönde etkileyecektir. Bu duruma karşı oluşan en güçlü hücresel mekanizma ferritin sentezindeki artıştır [29].

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Birimine başvuran allojeneik HKHN alıcılarında ileriye dönük olarak planlanan bu çalışmada

1- Nakil öncesi demir yükünün belirlenmesi ve mevcut demir yükünün nakil sonrası erken dönem komplikasyonlar ve ilk 100 günlük sağ kalım süresi üzerindeki etkisinin araştırılması,

2- Nakil öncesi serum malondialdehid seviyesi, serüloplazmin oksidaz aktivitesi ve glutasyon seviyesinin, demir yükü ile ilişkisinin incelenmesi ve mevcut ilişkinin nakil ilişkili erken dönem komplikasyonlar ve ilk 100 günlük sağ kalım üzerine etkisinin araştırılması,

3- Hazırlık rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi alınan kan örneklerinde demir parametreleri, serum malondialdehid seviyesi, serüloplazmin oksidaz aktivitesi ve glutasyon seviyesinde meydana gelen değişikliğin saptanması ve bu değerlerin nakil ilişkili erken dönem komplikasyonlar ve ilk 100 günlük sağ kalım üzerine etkisinin saptanmasıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Tanımlamalar

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde 30.06.2009- 15.01.2012 tarihleri arasında AHKHN yapılan toplam 70 hasta ve 22 sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışma Gazi Üniversitesi Lokal Etik Kurulundan onay alındıktan sonra başlatılmıştır.

Hastalar: Hematoloji Bilim Dalı konseyinde görüşülerek hematolojik hastalıkları nedeniyle AHKHN yapılması kararı alınan 70 hasta [50 erkek (% 71), 20 kadın (% 29), ortalanca yaş 32,5 (aralık 18-64)] ve 22 sağlıklı kontrol [14 erkek (% 64), 8 kadın (% 36), ortalanca yaş 29 (aralık 18-55)] dahil edilmiştir.

Hastaların 20'si AML (% 29), 18'i ALL (% 26), 6'sı lenfoma (% 9) [1 HH, 5 HDL], 6'sı MM (% 9), 10'u KİY sendromları (% 14) [6 şiddetli AA, 3 paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), 1 Fanconi aplastik anemisi], 7'si MDS (% 10), 3'ü myeloproliferatif hastalık (% 3) [1 KML, 1 primer myelofibrozis ve 1 esansiyel trombositemi] tanısı ile KHN olmuştur.

Hastalar nakil öncesi tedavi yanıtları açısından incelendiğinde; AML tanısı olan 20 hastanın 19'u (% 95) tam yanıtta, KML dönüşüm AML tanısı olan 1 (% 5) hasta ise moleküler yanıt olmaksızın hematolojik yanıtta nakile alınmıştır. Akut lenfoblastik lösemi tanılı 18 hastanın 15'i tam yanıt ile (% 83), 3'ü dirençli hastalık ile (% 17) nakile alınmıştır. Multiple myelom tanısı olan 6 hastanın 1'i tam yanıtta (% 17), 2'si kısmi yanıtta (% 33), 3'ü dirençli hastalık ile (% 50);

HDL tanı 5 hastanın 1'i tam yanıtta (% 20), 1'i kısmi yanıtta (% 20), 3'ü dirençli hastalık ile (% 60) ve HH tanı 1 hasta dirençli hastalık ile nakile alınmıştır.

Allojeneik HKHN sonrası ilk 100 gün içerisinde gelişen toksik etkiler, infeksiyon gelişimi, trombosit ve nötrofil engrafman günleri, transfüzyon ihtiyacı ve VAH gelişimi ile ilgili bilgiler hastaların dosya kayıtlarından temin edilmiştir.

Hazırlama rejimleri: Tanıdan nakile kadar geçen süre ortanca 359 (aralık 42- 4888) gündür. Nakil öncesi hazırlama rejimleri incelendiğinde 43 (% 61) hastada myeloablatif, 27 (% 39) hastada azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri (AYHR) kullanılmıştır. Myeloablatif hazırlama rejimi 24 hastada busulfan (intavenöz)/ siklofosfamid (% 56), 17 hastada tüm beden ışınlaması (TBI)/ siklofosfamid (% 39) ve 2 hastada TBI/ siklofosfamid/ thiotepa (% 5) olarak uygulanmıştır. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri ise fludarabin temelli rejimler olup; 14 hastada fludarabin/ melfalan (% 52), 1 hastada fludarabin/ melfalan/ thiotepa (% 4), 7 hastada fludarabin/ anti- timosit globülin (ATG) / siklofosfamid (% 25), 4 hastada fludarabin/ busulfan/ ATG (% 15) ve 1 hastada radyoimmunoterapi/ fludarabin/ melfalan (% 4) hazırlama rejiminden oluşmaktadır.

Vericiler ve kök hücre infüzyonu: Altmış bir hasta HLA tam uyumlu vericiden (57 kardeş, 4 akraba dışı) nakil olurken, 9 hasta HLA uyumsuz (4 akraba, 5 akraba dışı; 3 hastada 1 antijen, 1 hastada 1 antijen ve 1 allel, 1 hastada 1 allel, 2 hastada 2 allel, 1 hastada 2 antijen ve 1 hastada 3 antijen uyumsuz) vericiden nakil olmuştur. Vericilerden granülosit koloni uyarıcı faktör (G- CSF) kullanılarak aferez işlemi ile çevre kanından kök hücre toplama işlemi yapılmıştır.

Hastalara ortanca $4,17 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ (aralık 0,29– $7,62 \times 10^6/\text{kg}$) kök hücre infüzyonu yapılmıştır. Kök hücre infüzyon günü 0. gün kabul edilerek nakilden sonra ilerlemesiz ve toplam sağ kalım günleri hesap edilmiştir. Hastalar nakilden sonra ortanca 213 (9- 940) gün izlenmiştir. Hastaların özellikleri tablo- 2 'de belirtilmektedir.

Engrafman: Nakilden sonra birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının $500 /\mu\text{l}$ 'nin üzerinde olduğu ilk gün nötrofil engrafmanı [ortanca 16,5 gün (aralık 10- 43)], trombosit replasmanı yapılmaksızın trombosit sayısının $20000/\mu\text{l}$ 'nin üzerinde olduğu gün trombosit engrafmanı [ortanca 14 gün (aralık 0-54)] olarak kabul edilmiştir. Nakil süresince trombosit değeri $20000 /\mu\text{l}$ nin altına hiç inmeyen 3 hastada trombosit engrafman günü 0. gün olarak kabul edilmiştir. Nötropenik geçen gün sayısı ortanca 17 gün (7- 50) ve ateşli geçirilen gün sayısı ortanca 5 gün (0- 52) olarak saptanmıştır.

Toksisiteler: Allojeneik KHN sonrası erken dönemde gelişen toksik etkiler Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute- NCI) ortak toksisite ölçütleri sistemine göre yapılmıştır [Ek 1]. Toksisiteler şiddetine göre 0-4 arasında puan verilerek analiz edilmiştir. Hastaların ek sorunları açısından NİÖ ve komplikasyon gelişim riskinin belirlenebilmesi için nakil öncesi Sorrow komorbidite indeksi (SKİ) ve Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği'nin (EBMT) risk skorlaması kullanılmıştır. Sorrow komorbidite indeksinin ≥ 3 ve EBMT risk skorunun ≥ 3 olması NİÖ ve komplikasyon gelişim riski açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır [90, 91]. Hastalar Sorrow komorbidite indeksi açısından değerlendirildiğinde 54 hastanın (% 77) skoru < 3 bulunurken,

16 hastanın (% 23) skoru ≥ 3 olarak hesaplanmıştır. Hastalar EBMT risk skorlamasına göre değerlendirildiğinde ise 39 hastanın (% 56) skoru < 3 iken 31 hastanın (% 44) skoru ≥ 3 olarak hesaplanmıştır.

Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS): Allojeneik HKHN sonrası erken dönem toksisitelerden birisi olan SOS'un tanısı için Seattle tanı ölçütleri kullanılmıştır [92]. Nakil sonrası erken dönemde başka nedenle açıklanamayan bilirubin yüksekliği ($> 2\text{mg/dl}$), hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı ve başlangıç kilosuna göre $> \% 2$ artış ölçütlerinden ≥ 2 tanesinin olması ile SOS tanısı konulmaktadır. Tedavi gerektirmeyen hastalar hafif şiddette SOS, sıvı tutulumu için diüretik tedavisi ya da ağırlı hepatomegali için semptomatik tedavi gerektiren hastalar orta şiddette SOS, 100 günden önce klinik tablosu gerilemeyen ve SOS nedeniyle ölen hastalar ağır şiddette SOS olarak kabul edilmişlerdir [92]. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı alan 5 hastada hafif şiddette SOS, 2 hastada ise orta şiddette SOS gelişmiştir. Ağır şiddette SOS olgusu saptanmamıştır. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı konulan hastalara tedavi amaçlı Defibrotid 20 mg/kg/gün kullanılmıştır.

Nakil öncesi değerlendirmede 3 hastada (% 4,3) Hbs antijen pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalar ve vericisi HBs antijen pozitif olan 1 hasta, toplam 4 hasta nakile Lamivudin profilaksisi ile alınmıştır. Hiçbir hastada nakil öncesi ve sonrasında hepatit C infeksiyonu gelişmemiştir.

Proflaksi: Akut VAH profilaksisi olarak myeloablatif hazırlama rejimi ile nakile giren hastalara günlük serum düzey takibine göre doz ayarlanmak üzere siklosporin A (CsA) 5 mg/kg/gün ve uzun dönem (+1, +3, +6 ve +11. günlerde)

metotreksat kombinasyonu uygulanmıştır. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile nakile giren hastalara CsA 5 mg/kg/gün ve mikofenolat mofetil 15 mg/kg/gün kombinasyonu ile VAH profilaksisi uygulanmıştır. Akut VAH gelişen hastalarda evrelendirme Gluksenberg ve ark.'nın tanımladığı ölçütlere göre yapılmıştır [93].

Nakil öncesi tüm hastalara asiklovir ve flukonazol ile antiviral ve antifungal profilaksi uygulanmıştır. Fungal infeksiyon öyküsü nedeniyle 6 hastada (% 8) vorikonazol, 5 hastada (% 7) amfoterisin-B, 2 hastada (% 3) posakanozol ile sekonder antifungal profilaksi uygulanarak nakile gerçekleştirilmiştir.

Örneklerin toplanması: Hastalardan hazırlama rejimi başlamadan önce ve kök hücre infüzyonu öncesinde (0. gün) uygun koşullarda alınmış olan kan örnekleri santrifüj edilerek -80⁰C'da saklanmıştır. Sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri de santrifüj edilerek analiz yapılana kadar -80⁰C'da saklanmıştır.

Allojeneik HKHN öncesi hazırlama tetkikleri sırasında rutin uygulamanın bir parçası olarak bakılan tam kan sayımı, C- reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve biyokimyasal testlerin sonuçları dosya kayıtlarından alınmıştır.

Alınan serum örneklerinden demir yükünün göstergesi olarak serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), TS, NTBI ve ferritin düzeyleri, oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyon ürünlerinden serum MDA ölçümü ve antioksidan göstergeler olarak serum SOA ve GSH seviyesinin ölçümleri yapılmıştır.

Hastalar demir yükü açısından hazırlama rejimi öncesi değerlere göre serum ferritin düzeyi ≤ 1000 ng/ml (ferritin düzeyi düşük grup, n=42) ve > 1000

ng/ml (ferritin düzeyi yüksek grup, n=28) olarak sınıflandırılmıştır. Ferritinin bir akut faz reaktanı olması itibariyle demir yükünün bir diğer göstergesi olan TS ele alınarak hastalar % 80 eşik değere göre $TS \leq \% 80$ (n=54) ve $TS > \% 80$ (n=16) şeklinde sınıflandırılmıştır. İstatistiksel analizlerde bu sınıflandırmalar kullanılmıştır.

3.2. Verilerin Analizi

Malondialdehid; Yoshioka ve ark. tarafından belirtilen yöntemle göre analiz edilmiştir [94]. Yöntemin temel ilkesi serumdaki proteinlerin trikloroasetik asit (TCA) ile çöktürülmesinden sonra MDA'nın tiyobarbutirik asit ile oluşturduğu kompleksin kolorimetrik olarak ölçülmesine dayanır.

Transferrine bağlı olmayan demir; Gosriwatana ve ark. ile Chua ve ark.'nın tarifledikleri yöntemle göre analiz edilmiştir [95,96]. Yüz µl tris-karbonatokobalt (III) trihidrat solüsyonu 450 µl plazmaya eklenir ve 1 saat 37°'de inkübe edilir. Bu karışıma nitriloasetikasit (Sigma kimyasal, USA) 80 mM konsantrasyona ulaşacak şekilde eklenir. Son karışım oda ısısında 30 dk bekletilir. Örnekler Centricon- 30 filtre (Milipor, Avusturalya) kullanılarak 3000 devirde ultrafiltrasyon yapıldıktan sonra NTBI için ölçüm yapılır.

Serum serüloplazmin oksidaz aktivitesi; Sunderman ve ark.'nın tarifledikleri yöntemle göre analiz edilmiştir [97]. Metodun prensibi, substrat olarak p-fenilen diamin kullanılması sonucu oluşan renklenmenin kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Glutasyon kolorimetrik yöntem ile (Cayman, USA), *SD ve SDBK* spektrofotometrik yöntem ile otoanalizörde (İntegra 800, Roche) ve *ferritin* kemilüminesan immünoassay yöntem kullanılarak otoanalizörde (Advia Centaur, Siemens) çalışılmıştır.

Transferrin saturasyonu $SD/SDBK \times 100$ formülü ile hesaplanmıştır.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Veriler SPSS 15 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve hastalık karakterlerini tanımlayıcı istatistik yapılarak belirlenmiş olup sıklık ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Kategorik veriler ki kare, sürekli değişkenler Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Sağ kalım analizi (100 günlük yaşam, toplam sağ kalım, ilerlemesiz sağ kalım ve nakil ilişkili ölüm) Kaplan Meier log rank analizi ile değerlendirilmiştir. Yüz günlük yaşam süresi, nakil ilişkili ölüm ve ilerlemesiz sağ kalım üzerinde etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi için Cox regresyon analizi kullanılmıştır. P değerinde < 0.05 , anlamlılık değeri olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Analizlerin Değerlendirilmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda allojeneik HKHN yapılan 70 hasta ve 22 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Çalışma ileriye dönük olarak gerçekleştirilmiştir.

Hematopoetik kök hücre nakli hazırlık rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örneklerinde TS, ferritin, NTBI, SOA, MDA ve GSH çalışılmıştır. Bakılan değişkenlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle analizlerde ortanca değerler kullanılmıştır.

Hazırlama rejimi öncesi alınan kan örneklerinde değişkenlerin ortanca değerleri; TS % 33 (aralık 8- 99), ferritin 791 ng/ml (aralık 16- 4525), NTBI 2,3 µg/dl (aralık 0,3- 87,6), SOA 114,5 U/L (aralık 12- 558), MDA 3,5 nmol/ml (aralık 2,1- 5,6) ve GSH 3 µmol/L (aralık 0,1- 16) olarak saptanmıştır. Bu değişkenlerin kök hücre infüzyonu öncesi alınan kan örneklerinde bakılan ortanca değerleri ise; TS % 96 (aralık 9- 100), ferritin 1638 ng/ml (aralık 52- 10955), NTBI 12,8 µg/dl (aralık 0,8- 56), SOA 100,5 U/L (aralık 12- 492), MDA 3,4 nmol/ml (aralık 2,1- 7,8), GSH 4,3 µmol/L (aralık 0,2- 16) olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu incelendiğinde ortanca TS % 22 (aralık 8- 47), ferritin 46,5 ng/ml (aralık 7- 179), NTBI 1,75 µg/dl (aralık 0,8- 5,7), SOA 72 U/L (aralık 12- 296), MDA 3,2 nmol/ml (aralık 2,4- 4,3) ve GSH düzeyi 2,3 µmol/L (aralık 0,4- 7,6) olarak saptanmıştır.

Hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi sonuçlar karşılaştırıldığında TS, ferritin, NTBI ve GSH düzeylerinde kök hücre infüzyonu öncesinde hazırlık rejimi öncesine göre anlamlı artış saptanırken, SOA’inde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). MDA düzeyinde ise hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi elde edilen değerler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$) (Tablo- 3). Hazırlama rejimi öncesi elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hazırlık rejimi öncesi ferritin, TS, NTBI ve SOA değerlerinin KHN hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Malondialdehid ve GSH değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Kök hücre infüzyonu öncesi elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kök hücre infüzyonu öncesi ferritin, TS, NTBI, SOA ve GSH değerlerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Malondialdehid değerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo- 4).

Hastalar hazırlama rejimi öncesi serum ferritin seviyelerinin ≤ 1000 ng/ml ($n=42$, % 60) ve > 1000 ng/ml ($n=28$, % 40) olmasına göre iki gruba ayrıldığında, serum ortanca NTBI düzeyi ferritin > 1000 ng/ml değerine sahip hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [sırasıyla 2 $\mu\text{g/dl}$ (aralık 0,3- 87,6) vs 5,7 $\mu\text{g/dl}$ (aralık 0,3- 61,7), $p= 0.017$]. Her iki grup arasında SOA [sırası ile 112 U/L (aralık 12- 451) vs 145 U/L (aralık 38- 558), $p=0,21$], GSH [2,7 $\mu\text{mol/L}$ (aralık 0,1- 16) vs 3 $\mu\text{mol/L}$ (aralık 0,2- 16), $p=0,971$] ve MDA [3,5 nmol/ml (aralık 2,1-

5,4) vs 3,45 nmol/ml (aralık 2,4- 5,6), p=0,924] seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo- 5).

Hastalar hazırlama rejimi öncesi TS'nuna göre \leq % 80 (n=54, % 77) ve $>$ % 80 (n=16, % 23) olarak iki gruba ayrıldığında hazırlama rejimi öncesi bakılan ortanca NTBI seviyesi, TS'nu $>$ % 80 olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [sırasıyla 2 μ g/dl (aralık 0,3- 27) vs 18,8 μ g/dl (aralık 5,1- 87,6), p<0,001]. Her iki grup arasında serum SOA [sırasıyla 113 U/L (aralık 12- 451) vs 159 U/L (aralık 38- 558), p=0,288], GSH [2,7 μ mol/L (aralık 0,1- 16) vs 3 μ mol/L (aralık 0,2- 16), p=0,967] ve MDA [3,5 nmol/ml (aralık 2,1- 5,6) vs 3,44 nmol/ml (aralık 2,4- 5,5) p=0,839] seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo- 5).

Hastalar hazırlama rejimi öncesi serum ferritin eşik değeri 1000 ng/ml'ye göre sınıflandırıldığında yüksek Sorrow komorbidite indeksine (SKİ \geq 3) sahip olan hasta sayısının serum ferritin seviyesi $>$ 1000 ng/ml olan grupta anlamlı olarak fazla [ferritin \leq 1000 ng/ml olan grupta n= 6 (% 14) vs ferritin $>$ 1000 ng/ml olan grupta n= 10 (% 36)] olduğu saptanmıştır (p=0,046). İki grup arasında EBMT risk skoruna göre yüksek riskli (skor \geq 3) hasta sayısı açısından [ferritin \leq 1000 ng/ml olan grupta n= 17 (% 40) vs ferritin $>$ 1000 ng/ml olan grupta n= 14 (% 50)] fark saptanmamıştır (p= 0,47). Bu değerlendirme TS \leq % 80 ve TS $>$ % 80 olan hastalar arasında yapıldığında yüksek SKİ ve EBMT risk skoruna sahip hasta sayısı açısından iki grup arasında [TS \leq % 80 olan grup vs TS $>$ % 80 olan grup; sırasıyla SKİ, EBMT; n= 12 (% 12) vs n= 4 (% 25), n= 26 (% 48) vs n= 5 (% 31)] fark saptanmamıştır (sırası ile p= 1, p= 0,266).

Akut lösemi ve MDS tanıları ile HKHN yapılan hastaların (n=25) ortalama serum ferritin değerleri diğer hasta gruplarına (n=45) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [sırasıyla 845 ng/ml (aralık 117- 4525) vs 445 ng/ml (aralık 16- 3592) (p=0,036)]. İki grup arasında ortalama TS açısından anlamlı fark saptanmamıştır [sırasıyla % 33 (aralık 9- 99) vs % 30 (aralık 8- 97) (p=0,637)].

Hastalar uygulanan hazırlama rejimine göre (myeloablatif n=43 ve AYHR n=27) sınıflandırıldığında kök hücre infüzyonu öncesi bakılan ortalama ferritin değerinin myeloablatif rejim [1842 ng/ml (aralık 204-7859)] ve AYHR ile nakile giren hasta grubu arasında farklı olmadığı [1438 ng/ml (aralık 52-10955) (p=0,27)] saptanmıştır. TS [% 95 (aralık 9-100) vs % 96 (aralık 43- 100) (p=0,15)] ve NTBI [11,3 µg/dl (aralık 0,8- 50,1) vs 16,7 µg/dl (aralık 2,7- 56) (p=0,059)] seviyelerinin de sırasıyla myeloablatif ve AYHR ile nakile giren hastalar arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır.

Hastaların hazırlama rejimi öncesi bakılan serum ferritin, TS'nu, NTBI, SOA'si, MDA ve GSH düzeylerinin ilişim analizlerinde serum ferritin düzeyi ile TS (r=0,551 p=0,000) ve NTBI (r=0,291 p=0,015) arasında pozitif ilişim saptanmıştır. Hazırlama rejimi öncesi TS ile NTBI arasında da (r=0,545 p < 0,001) kuvvetli pozitif ilişim saptanmıştır. Hazırlama rejimi öncesi bakılan serum ferritin, TS'nu ve NTBI ile SOA'si, GSH ve MDA düzeyleri arasında anlamlı ilişim saptanmamıştır (p > 0.05). Kök hücre infüzyonu öncesi bakılan değişkenlerin ilişim analizinde de serum ferritin, TS, NTBI ve SOA, MDA ve GSH arasında anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p > 0,05). Hastaların hazırlık rejimi öncesi dosya kayıtlarından elde edilen ortalama ESH değeri 45 mm/saat

(aralık 1- 142) ve CRP seviyesi 8,4 mg/dl (aralık 1,2- 376) olarak saptanmıştır. Hastalar hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeylerinin ≤ 1000 ng/ml vs > 1000 ng/ml olmasına göre sınıflandırıldığında ortalama ESH [sırasıyla 37,5 mm/saat (aralığı 1- 142) vs 58 mm/saat (aralık 10- 139), $p= 0.001$] ve CRP düzeyleri [sırasıyla 4,6 mg/dl (aralık 1,2- 43,5) vs 14 mg/dl (aralık 2,3- 376) $p < 0.001$] serum ferritin > 1000 ng/ml olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde hastalarda hazırlama rejimi öncesi TS $\leq \% 80$ ve $> \% 80$ olmasına göre yapılan sınıflandırmada ortalama ESH TS $> \% 80$ olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [sırasıyla 43 mm/saat (aralık 1- 142) vs 67 mm/saat (aralık 10- 139), $p= 0.05$]. Ortalama CRP değerlerinde ise TS'nu $\% 80$ 'e göre ayrılan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır [sırasıyla 8,65 mg/dl (aralık 1,2- 376) vs 8,45 mg/dl (aralık 2,3- 161), $p > 0.05$].

4.2. Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksisiteler

Allojeneik HKHN yapılan 70 hasta nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde NCI $>$ derece 2 toksisite gelişimi açısından incelendiğinde 55 hastada anemi ($\% 78$), 69 hastada trombositopeni ($\% 98$), 70 hastada lökopeni ($\% 100$), 3 hastada febril nötropeni ($\% 4$), 56 hastada infeksiyon ($\% 80$) gözlenmiştir. Fungal infeksiyon 20 ($\% 29$) hastada, CMV reaktivasyonu 15 ($\% 21$) hastada gelişmiştir.

Diğer organ toksisitelerine bakıldığında 59 hastada mukozit [30 hasta 1-2. derece ($\% 51$); 29 hasta 3-4. derece ($\% 49$)] ve 45 hastada diyare [32 hasta 1-2. derece ($\% 71$), 13 hasta 3-4. derece ($\% 29$)] gözlenmiştir. Hepatotoksisite 37

hastada [36 hasta 1-2. derece, 1 hasta 3. derece], SOS 7 hastada [5 hasta hafif, 2 hasta orta], 18 hastada pulmoner toksisite [7 hasta 1-2. derece, 11 hasta 3-4. derece], 6 hastada kardiyak toksisite [4 hasta 1-2. derece, 2 hasta 3-4. derece], 8 hastada renal toksisite [6 hasta 1-2. derece, 2 hasta 3. derece] ve 6 hastada nörolojik toksisite [4 hasta 1-2. derece, 2 hasta 3-4. derece] geliştiği gözlenmiştir. Hastalar akut VAH gelişimi açısından incelendiğinde 23 hastada (% 32.8) akut VAH [4 hasta 1. derece (% 17.5), 14 hasta 2. derece (% 61), 4 hasta 3. derece (% 17.5), 1 hasta 4. derece (% 4)] geliştiği gözlenmiştir.

Hastaların hazırlama rejimi öncesi alınan kan örneklerinden bakılan değişkenleri [ferritin, TS, NTBI, SOA, GSH, MDA] ile toksisite gelişimi arasında yapılan ilişki analizinde; TS ile renal toksisite ($r=0,291$, $p=0,006$) ve hepatotoksisite ($r=0,369$, $p=0,012$) gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca ferritin seviyesi ile hepatotoksisite ($r=0,016$, $p=0,014$) ve kardiyak toksisite ($r=0,260$, $p=0,004$) gelişimi, nötrofenik geçen gün sayısı ($r=0,447$, $p=0,005$), ateşli geçen gün sayısı ($r=0,235$, $p=0,02$) ve nötrofil engrafmanının sağlandığı gün sayısı ($r=0,434$, $p=0,002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda hazırlama rejimi öncesi NTBI değerleri, SOA, MDA ve GSH düzeyleri ile nakil ilişkili toksisite bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Kök hücre infüzyonu öncesi hastalardan alınan kan örneklerinde bakılan değişkenler [ferritin, TS, NTBI, SOA, GSH, MDA] ile nakil ilişkili toksisiteler arasında yapılan ilişki analizinde; serum ferritin değeri ile enfeksiyon derecesi

($r=0,257$, $p=0,032$), hepatotoksisite ($r=0,284$, $p=0,017$), trombosit ($r=0,359$, $p=0,005$) ve nötrofil ($r=0,383$, $p=0,002$) engrafmanının sağlandığı gün ve nötropenik geçen gün sayısı ($r=0,259$, $p=0,037$) arasında pozitif ilgileşim saptanmıştır. Kök hücre infüzyonu öncesi serum NTBI düzeyi ile infeksiyon derecesi ($r=0,334$, $p=0,005$) arasında da pozitif ilgileşim saptanmıştır.

Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeyleri ≤ 1000 ng/ml vs > 1000 ng/ml olan hastalar nakil ilişkili toksisite gelişimi açısından incelendiğinde ferritin düzeyi > 1000 ng/ml olan grupta kardiyak toksisite gelişiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,034$). Nakil ilişkili diğer toksisitelerin gelişimi açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo- 6). Transferrin saturasyonu $\leq \% 80$ ve $> \% 80$ olmasına göre yapılan değerlendirmede ise iki grup arasında nakil ilişkili toksisite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Nakil öncesi hastalık durumu, nötrofil ve trombosit engrafman günleri, nakil sırasında fungal infeksiyon ve VAH gelişimi açısından ferritin ≤ 1000 ng/ml vs ferritin > 1000 ng/ml ve TS $\leq \% 80$ vs $> \% 80$ olan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p> 0,05$).

Ferritinin bir akut faz reaktanı olması nedeniyle nakil öncesi infeksiyon ve inflamatuvar olay öyküsü sorgulandığında ferritin değeri > 1000 ng/ml olan hasta grubunda ($n=28$) nakil öncesi 9 hastada aktif inflamasyon durumu (% 32), 12 hastada aktif infeksiyon (% 43), 10 hastada fungal infeksiyon öyküsü (% 36) saptanmıştır. Ferritin ≤ 1000 ng/ml olan hasta grubunda ($n=42$) ise nakil öncesi aktif inflamasyon durumu 5 hastada (% 12), aktif infeksiyon öyküsü 10 hastada

(% 24) saptanırken, fungal infeksiyon öyküsü 5 hastada (% 12) gözlenmiştir. Hastalar nakil öncesi aktif inflamasyon, aktif infeksiyon ve fungal infeksiyon öyküsü açısından serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml eşik değere göre incelendiğinde iki grup arasında aktif inflamasyon [ferritin \leq 1000 ng/ml olan grupta n= 5 (% 12) vs ferritin > 1000 ng/ml olan grupta n= 9 (% 32) (p=0,065)] ve aktif infeksiyon [ferritin \leq 1000 ng/ml olan grupta n= 10 (% 24) vs ferritin > 1000 ng/ml olan grupta n= 12 (% 43) (p=0,118)] açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Nakil öncesi fungal infeksiyon öyküsü varlığının ferritin seviyesi yüksek grupta anlamlı olarak daha fazla [ferritin \leq 1000 ng/ml olan grupta n= 5 (% 12) vs ferritin > 1000 ng/ml olan grupta n= 10 (% 36) (p=0,035)] görüldüğü saptanmıştır.

Mevcut değerlendirmeler TS \leq % 80 ve > % 80 olan hastalar arasında da yapılmıştır. Transferrin saturasyonu > % 80 olan hasta grubunda (n=16) nakil öncesi aktif inflamasyon, aktif infeksiyon ve fungal infeksiyon sırası ile 7 (% 44), 6 (% 38), 2 (% 13) hastada gözlenmiştir. Transferrin saturasyonu \leq % 80 olan hasta grubunda (n=54) ise nakil öncesi aktif inflamasyon, aktif infeksiyon ve fungal infeksiyon sırası ile 7 (% 13), 16 (% 30), 13 (% 24) hastada gözlenmiştir. İki grup arasında nakil öncesi aktif inflamasyon varlığı açısından anlamlı fark (p=0,012) tespit edilirken, aktif infeksiyon ve fungal infeksiyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,555 ve p=0,492).

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişen 7 hastanın 5'inde (% 71) ferritin seviyesi 1000 ng/ml'nin üzerinde saptanırken; TS'nu 7 hastanın 2'sinde

(% 29) % 80'in üzerinde saptanmış olup hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Meloablatif ve AYHR ile nakil yapılan hastalar serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml eşik değerine göre sınıflandırıldığında gruplar arasında toksisite gelişimi açısından da fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.3. Nakil İlişkili Ölüm ve Sağkalım Sonuçları

Çalışmaya alınan hastaların tamamı ortalama 213 gün (aralık 9- 940) izlenmiştir. Nakil sonrası ilk 100 günlük izlemde toplam sağkalım olasılığı % 82, NİÖ olasılığı % 13 olarak saptanmıştır. Ortalama 213 (aralık 9- 940) günlük izlemde toplam sağkalım olasılığı % 40, NİÖ olasılığı % 28, ilerlemesiz sağkalım olasılığı % 57 olarak hesaplanmıştır. Hastaların tamamında ilerlemesiz sağkalım için ortalama izlem süresi 161 (9- 940) gündür.

Hastalar ilk 100 günde hastalık ilerlemesi ve ölüm açısından incelendiğinde 12 hastada hastalık ilerlemesi (% 17) ve 13 hastada (% 18) ölüm izlenmiştir. Ölüm nedenleri incelendiğinde 4 (% 30.7) hastanın nakil ilişkili, 9 hastanın (% 69.3) hastalık ilişkili nedenlerle öldüğü saptanmıştır. Ortalama 213 günlük izlemde 31 (% 44) hasta kaybedilmiştir. Ölümlerin 17'si (% 55) nakil ilişkili iken 14'ü (% 45) hastalık ilişkili ölüm olarak saptanmıştır.

Hazırlama rejimi öncesi ferritin değeri ≤ 1000 ng/ml ve > 1000 ng/ml'ye göre yapılan değerlendirmede;

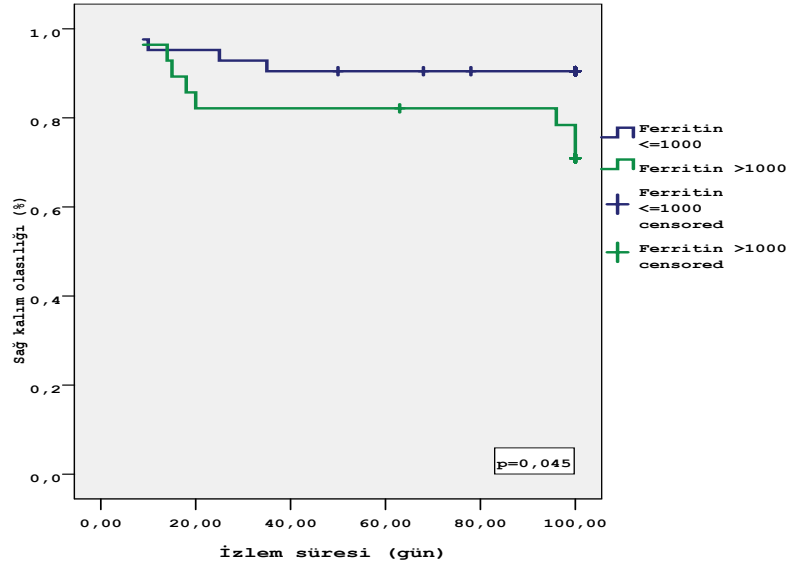
Sağkalım olasılığı ilk 100 günlük izlemde sırası ile % 91 vs % 71 olarak saptanmış olup elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p =$

0.045) (Şekil- 3A). İzlem süresi sonunda toplam sağkalım olasılığı sırası ile % 41 vs % 43 ($p= 0.406$) saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

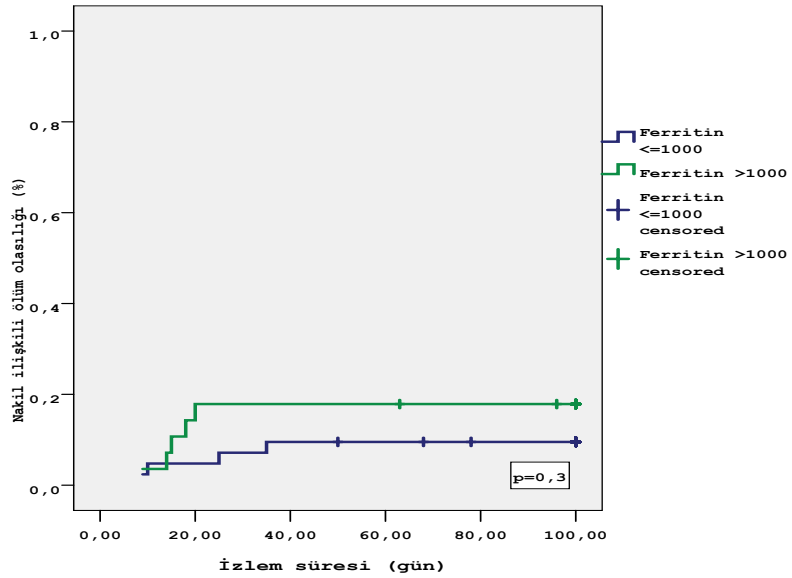
Nakil ilişkili ölüm olasılığı ilk 100 günlük izlemde sırasıyla % 9,5 ve % 18 olarak saptanmış olup elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,3$) (Şekil- 3B).

Hazırlama rejimi öncesi $TS \leq \% 80$ ve $TS > \% 80$ olmasına göre yapılan değerlendirmede;

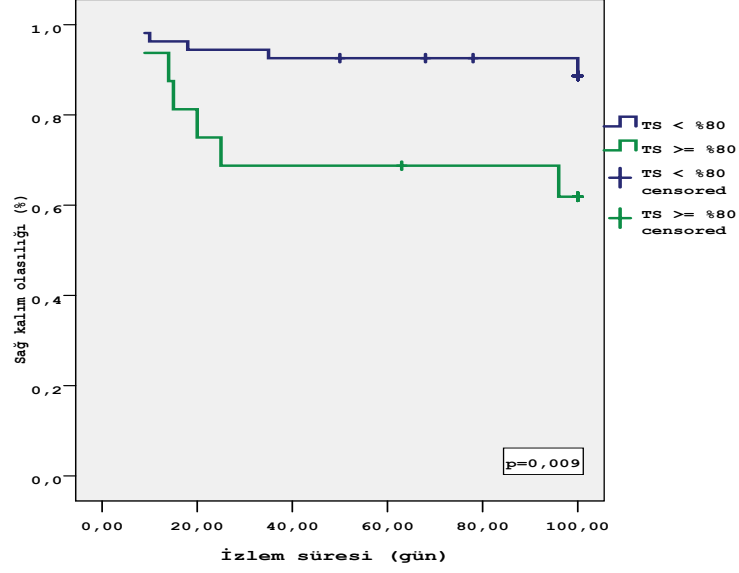
İlk 100 günlük izlemde sağ kalım olasılığı sırasıyla % 89 vs % 62 olarak saptanmış olup elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$) (Şekil- 4A). Toplam sağkalım olasılığı sırası ile % 38 vs % 55 ($p= 0.636$) olarak saptanmış olup iki grup arasında toplam sağkalım olasılığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. İlk 100 günlük izlemde NİÖ olasılığı $TS \leq \% 80$ olan hastalarda % 7 iken $TS > \% 80$ olan hastalarda % 31 olarak saptanmıştır ($p=0.011$) (Şekil- 4B).



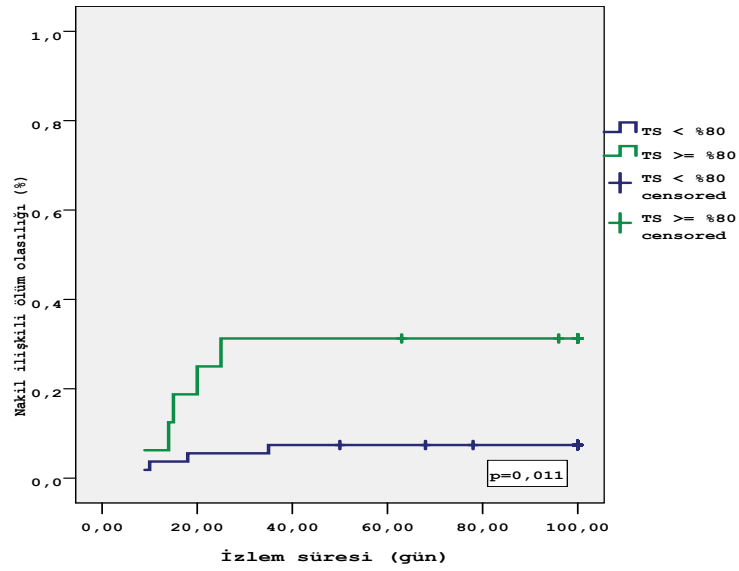
Şekil- 3A. Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeyi ≤ 1000 ng/ml vs > 1000 ng/ml olan hastaların 100 günlük sağ kalım eğrisi



Şekil- 3B. Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeyi ≤ 1000 ng/ml vs > 1000 ng/ml olan hastaların ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm eğrisi



Şekil- 4A. Hazırlama rejimi öncesi transferrin saturasyonu \leq % 80 vs $>$ % 80 olan hastaların ilk 100 günlük sağkalım eğrisi



Şekil- 4B. Hazırlama rejimi öncesi transferrin saturasyonu \leq % 80 vs $>$ % 80 olan hastaların ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm eğrisi

Tek değişkenli analiz; serum ferritin düzeyinin > 1000 ng/ml olması ilk 100 günlük izlemde sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlılığa yakın etkili (HR=0,313, % 95 CI=0,094-1,041, p=0,058), TS > % 80 olması (HR= 0,246, % 95 CI= 0,079- 0,765, p= 0,015) ve EBMT risk skorunun \geq 3 olması (HR=0,14, % 95 CI=0,031-0,638, p=0,011) etkili ve SKİ'nin \geq 3 olması etkisiz (HR=0,564, % 95 CI=0,17-1,875, p=0,350) olarak tespit edilmiştir (Tablo- 7).

İlk 100 günlük izlemde NİÖ üzerinde serum ferritin düzeyinin > 1000 ng/ml olmasının (HR=0,506, % 95 CI=0,136-1,887, p=0,311) ve SKİ'nin \geq 3 olmasının (HR=0,553, % 95 CI=0,138-2,21, p=0,402) etkisi gösterilemezken, EBMT risk skorunun \geq 3 olmasının etkisi anlamlılığa yakın (HR=0,209, % 95 CI=0,043-1,008, p=0,051) ve TS'nun > % 80 olması ise (HR= 0,211, % 95 CI= 0,057- 0,788, p= 0,021) NİÖ üzerinde etkili bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (Tablo- 8).

Çok değişkenli analizde ferritin, SKİ ve EBMT risk skoru birlikte değerlendirildiğinde; ferritin > 1000 ng/ml olmasının (HR=0,396, % 95 CI=0,114-1,374, p=0,145) ve SKİ \geq 3 olmasının (HR= 0,874, % 95 CI= 0,253- 3,026, p= 0,832) 100 günlük sağ kalım üzerinde etkili bağımsız bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir. EBMT risk skorunun \geq 3 olması (HR= 0,159, % 95 CI= 0,034-0,731, p= 0,018) ilk 100 gün sağ kalım üzerinde etkili bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde TS, SKİ ve EBMT risk skoru birlikte değerlendirildiğinde TS'nun > % 80 olması (HR= 0,107, % 95 CI= 0,03- 0,380, p= 0,001) ve EBMT risk skorunun \geq 3 olması (HR= 0,072, % 95 CI= 0,014-0,366, p= 0,01) ilk 100 gün sağ kalım üzerinde etkili bağımsız risk faktörü olarak

değerlendirilmiştir. Sorrow KI'nin ≥ 3 olması çok değişkenli analizde ilk 100 gün sağ kalım üzerinde etkili bulunmamıştır (HR= 0.672, % 95 CI= 0.200- 2.259, p= 0.52) (Tablo- 9).

İlk 100 günlük izlemde NİÖ açısından çok değişkenli analizde TS, EBMT risk skoru ve SKİ birlikte değerlendirildiğinde TS'nun $> \% 80$ olması (HR=0,131; % 95 CI=0,033-0,512 p=0,003) ve EBMT risk skorunun ≥ 3 olması (HR= 0.135, % 95 CI= 0.027- 0.685, p= 0.016) bağımsız birer risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Tablo- 10). Sorrow KI'nin ≥ 3 olması ise çok değişkenli analizde NİÖ üzerinde etkili bulunmamıştır (HR= 0.660, % 95 CI= 0.163- 2.677, p= 0.561).

Ferritin > 1000 ng/ml olmasının tek değişkenli analizde anlamlı bulunmaması nedeniyle nakil ilişkili ölüm açısından çok değişkenli analiz uygulanmamıştır.

Serüloplazmin oksidaz aktivitesi, NTBI, MDA ve GSH değişkenlerinin hazırlama rejimi ve kök hücre infüzyonu öncesi değerlerinin izlem süresi sonunda toplam sağ kalım ve NİÖ ile 100 günlük sağkalım ve NİÖ sonuçları üzerine etkisi saptanmamıştır (p $> 0,05$).

Tablo 2. Hazırlama rejimi öncesi genel hasta özellikleri

Hastalar (n=70)	n (%)
Yaş [ortanca (aralık)] (yıl)	32,5 (18-64)
Cinsiyet (erkek/kadın)	50/20
Tanı	
Akut myeloblastik lösemi	20 (% 29)
Akut lenfoblastik lösemi	18 (% 26)
Multiple myelom	6 (% 9)
Lenfoma	6 (% 9)
Myelodisplastik sendrom	7 (% 10)
Myeloproliferatif hastalık	3 (% 3)
Kemik iliği yetmezlik sendromu	10 (% 14)
Tanı ile nakil arasındaki süre [ortanca (aralık)] (gün)	359 (42-4888)
Sorror komorbidite indeksi	
< 3	54 (% 77)
≥ 3	16 (% 23)
EBMT risk skoru	
< 3	39 (% 56)
≥ 3	31 (% 44)
HLA uyumu	
Uyumlu	61 (% 87)
Kardeş / Akraba dışı	57 (% 81) / 4 (% 6)
Uyumsuz	9 (% 13)
Akraba / Akraba dışı	4 (% 6) / 5 (% 7)
Hazırlama rejimi	
Myeloablative	43 (% 61)
Azaltılmış yoğunluk	27 (% 39)
CD 34 sayısı (x10 ⁶ /kg) [ortanca (aralık)]	4,17 (0,29-7,62)
Nötrofil engrafman günü * [ortanca (aralık)] (gün)	16,5 (10-43)
Trombosit engrafman günü † [ortanca (aralık)] (gün)	14 (0-54)
* Birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500 mm ³ /L üzerinde olduğu ilk gün	
† Birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının 20000 mm ³ /L üzerinde olduğu ilk gün	

Tablo 3. Hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyon öncesi demir değişkenleri, serüloplazmin oksidaz aktivitesi, malondialdehid ve glutatyon değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hazırlık rejimi öncesi [ortanca (aralık)]	İnfüzyon öncesi [ortanca (aralık)]	p
Ferritin (ng/ml)	966 (19-6401)	1638 (52-10955)	0.000
TS (%)	33 (8-99)	96 (9-100)	0.000
NTBI (µg/dl)	2,3 (0,3-87,6)	12,8 (0,8-56)	0.000
SOA (U/L)	114,5 (12-558)	100,5 (12-492)	0.026
MDA (nmol/ml)	3,5 (2,1-5,6)	3,4 (2,1-7,8)	0.797
GSH (µmol/L)	3 (0,1-16)	4,3 (0,2-16)	0.001

* $p < 0,05$ anlamlı
TS: Transferrin saturasyonu; **NTBI:** Transferrine bağlı olmayan demir
SOA: Serüloplazmin oksidaz aktivitesi; **MDA:** Malondialdehid; **GSH:** Glutatyon

Tablo 4. Sağlıklı kontrol grubu ile hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi demir değişkenleri, serüloplazmin oksidaz aktivitesi, malondialdehid ve glutatyon değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	SK	HRÖ		KHİÖ	
	[ortanca (aralık)]	[ortanca (aralık)]	p	[ortanca (aralık)]	p
TS (%)	22 (8-47)	33 (8-99)	0.01	96 (9-100)	< 0.001
Ferritin (ng/ml)	46.5 (7-179)	791 (16-4525)	< 0.001	1638 (52-10955)	< 0.001
NTBI (µg/dl)	1.8 (0.8-5.7)	2.3 (0.3- 87.6)	0.028	12.8 (0.8-56)	< 0.001
SOA (U/L)	72 (12-296)	114.5 (12-558)	0.005	100.512-492)	0.036
MDA (nmol/ml)	3.2 (2.4-4.3)	3.5 (2.1- 5.6)	0.086	3.4 (2.1-7.8)	0.147
GSH (µmol/L)	2.3 (0.4-7.6)	3 (0.1- 16)	0.286	4.3 (0.2-16)	< 0.001

$p < 0.05$ anlamlı
SK: Sağlıklı kontrol; **HRÖ:** Hazırlık rejimi öncesi; **KHİÖ:** Kök hücre infüzyon öncesi
TS: Transferrin saturasyonu; **NTBI:** Transferrine bağlı olmayan demir
SOA: Serüloplazmin oksidaz aktivitesi; **MDA:** Malondialdehid; **GSH:** Glutatyon

Tablo 5. Hazırlama rejimi öncesi serum ferritin eşik değeri 1000 ng/ml ve transferrin saturasyonu % 80'e göre transferrine bağlı olmayan demir, serum serüloplazmin oksidaz aktivitesi, malondialdehid ve glutatyon sonuçlarının analizi

Değişken	Ferritin			Transferrin Saturasyonu		
	≤ 1000 ng/ml [ortanca (aralık)]	> 1000 ng/ml [ortanca (aralık)]	p	≤ % 80 [ortanca (aralık)]	> % 80 [ortanca (aralık)]	p
NTBI (µg/dl)	2 (0,3-87,6)	5,7 (0,3-61,7)	0,017	2 (0,3-27)	18,8 (5,1-87,6)	< 0,001
SOA (U/L)	112 (12-451)	145 (38-558)	0,21	113 (12-451)	159 (38-558)	0,288
GSH (µmol/L)	2,7 (0,1-16)	3 (0,2-16)	0,971	2,7 (0,1-16)	3 (0,2-16)	0,967
MDA (nmol/ml)	3,5 (2,1-5,4)	3,45 (2,4-5,6)	0,924	3,5 (2,1-5,6)	3,44 (2,4-5,5)	0,839
<p>* $p < 0,05$ anlamlı</p> <p>TS: Transferrin saturasyonu; NTBI: Transferrine bağlı olmayan demir</p> <p>SOA: Serüloplazmin oksidaz aktivitesi; MDA: Malondialdehid; GSH: Glutatyon</p>						

Tablo 6. Ferritin 1000 ng/ml eşik değerine göre allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen erken dönem toksisitelerin karşılaştırılması

Hasta sayısı = 70	n (%) Ferritin ≤ 1000 ng/ml n=42	n (%) Ferritin > 1000 ng/ml n=28	p
Mukozit			
Derece 0-2	25 (% 60)	16 (% 57)	1,0
Derece > 2	17 (% 40)	12 (% 43)	
Diyare			
Derece 0-2	35 (% 83)	22 (% 79)	0,756
Derece > 2	7 (% 17)	6 (% 21)	
İnfeksiyon			
Derece 0-2	9 (% 21)	5 (% 18)	0,77
Derece > 2	33 (% 77)	23 (% 82)	
Hepatotoksisite			
Derece 0-2	41 (% 98)	28 (% 100)	1,0
Derece > 2	1 (% 2)	0 (% 0)	
SOS gelişimi	2 (% 5)	5 (% 18)	0,107
Pulmoner toksisite	9 (% 21)	9 (% 32)	0,405
Kardiyak toksisite	1 (% 2)	5 (% 18)	0,034
Renal toksisite	3 (% 7)	5 (% 18)	0,247
Nörolojik toksisite	1 (% 2)	3 (% 11)	0,672
VAH gelişimi			
Derece 0-2	38 (% 90)	27 (% 96)	0,88
Derece > 2	4 (% 10)	1 (% 4)	
Fungal enfeksiyon	13 (% 31)	7 (% 25)	0,788
CMV reaktivasyonu	11 (% 26)	4 (% 14)	0,373
<p><i>VAH: Verici Atak Hastalığı SOS: Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu</i> <i>CMV: Sitomegalovirüs</i></p>			

Tablo 7. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük sağ kalım için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	HR	95 CI	p*
EBMT skoru ≥ 3	0,14	0,031- 0,638	0,011*
Sorrör Kİ ≥ 3	0,564	0,17- 1,875	0,350
Ferritin > 1000 ng/ml	0,313	0,094- 1,041	0,058
TS > % 80	0,246	0,079- 0,765	0,015*

*p** : < 0,05 anlamlı
HR: Risk oranı **CI:** Güven aralığı **Kİ:** Komorbidite indeksi
EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği **TS:** Transferrin saturasyonu

Tablo 8. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	HR	% 95 CI	p*
EBMT skoru ≥ 3	0,209	0,043- 1,008	0,051
Sorrör Kİ ≥ 3	0,553	0,138- 2,21	0,402
Ferritin > 1000 ng/ml	0,506	0,136- 1,887	0,311
TS > % 80	0,211	0,057- 0,788	0,021*

*p** : < 0,05 anlamlı
HR: Risk oranı **CI:** Güven aralığı **Kİ:** Komorbidite indeksi
EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği **TS:** Transferrin saturasyonu

Tablo 9. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük sağ kalım için çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	HR	% 95 CI	p*
EBMT skoru ≥ 3	0,159	0,034- 0,731	0,018*
Sorrow Kİ ≥ 3	0,874	0,253- 3,026	0,832
Ferritin > 1000 ng/ml	0,396	0,114- 1,374	0,145
EBMT skoru ≥ 3	0,072	0,014- 0,366	0,01*
Sorrow Kİ ≥ 3	0,672	0,200- 2,259	0,52
TS > % 80	0,107	0,03- 0,380	0,001*

*p** : < 0,05 anlamlı
HR: Risk oranı **CI:** Güven aralığı **Kİ:** Komorbidite indeksi
EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği **TS:** Transferrin saturasyonu

Tablo 10. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 günlük nakil ilişkili ölüm için çok değişkenli analiz sonuçları †

Değişken	HR	% 95 CI	p*
EBMT skoru ≥ 3	0,135	0,027- 0,685	0,016*
Sorrow Kİ ≥ 3	0,660	0,163- 2,677	0,561
TS > % 80	0,131	0,033- 0,512	0,003*

*p** : < 0,05 anlamlı
HR: Risk oranı **CI:** Güven aralığı **Kİ:** Komorbidite indeksi
EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği **TS:** Transferrin saturasyonu
† Ferritin > 1000 ng/ml olması tek değişkenli analizde anlamlı saptanmadığı için çok değişkenli analize alınmamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Demir, oksijen ve elektron taşınması gibi temel biyokimyasal reaksiyonlarda önemli rol oynayan, toksik serbest radikallerin oluşumunu uyararak doku hasarına yol açabilen esansiyel bir elementtir. Normal koşullarda demir plazmada transferrine bağlı olarak dolaşmaktadır ve denge durumunda dolaşımında serbest demir bulunmamaktadır. Serbest demir doku hasarı gelişme riskini arttıracak toksik serbest radikallerin oluşumuna neden olarak prooksidan bir durum yaratmaktadır. Hematopoetik KHN yapılacak hastalarda nakil öncesi dönemde transfüzyon öyküleri, sitotoksik kemoterapi sonucunda eritropoezin baskılanması ve demirin kullanılmaması, hücrelerin parçalanması sonucunda açığa çıkan demir ve karaciğer toksisitesine bağlı karaciğer hücre hasarı sonucunda salınan demir depolarına bağlı olarak demir yükünde artış olmaktadır [14]. Allojeneik HKHN yapılacak hastalarda demir yükünün nakil sonrası toksisite gelişimi, infeksiyon gelişimi ve sağ kalım sonuçları üzerinde olumsuz etkileri gösteren pek çok çalışma bulunmakla birlikte bu çalışmalar arasında ileriye dönük çalışma az sayıdadır [17,19,61].

Sunulan bu çalışmada allojeneik HKHN yapılacak hastalarda ileriye dönük olarak alınan kan örneklerinde hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi serum ferritin, TS ve NTBI'dan oluşan demir değişkenlerinin, oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine etkilerinin araştırılması, meydana gelen değişikliğin nakil ilişkili toksisite gelişimi, erken dönem sağ kalım sonuçları üzerine olan etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Hematopoetik KHN öncesi demir yükü; Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hazırlama rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi alınan kan örneklerinde demir yükünü yansıtabilecek değişkenler olarak serum ferritin, TS ve NTBI değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Demir yükü ilişkili değişkenler kök hücre infüzyonu öncesinde, hazırlık rejimi öncesi değerlere göre de anlamlı artış göstermektedir. Bu durum hazırlık rejiminin yarattığı hücre hasarı ile fazla miktarda demirin dolaşıma salınması ve eritropoezin baskılanması sonucunda demirin kullanılmamasına bağlı olarak gelişebilmektedir [14].

Hematopoetik KHN öncesi serum ferritin ve transferrin saturasyonu yüksek olan hastalarda dolaşımda NTBI düzeyinde artış tanımlanmıştır [98,99,100]. Transferrine bağlı olmayan demir dolaşımında sadece transferine değil, heme ve ferritin proteinlerine de bağlı olmayan demir iyonunu göstermektedir [101]. Bizim çalışmamızda da hem hazırlama rejimi öncesi değerler sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hem de kök hücre infüzyonu öncesi değerler hazırlık rejimi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında NTBI düzeyinde anlamlı artış izlenmektedir. Hematopoetik KHN sonrası TS'nunda gözlenen belirgin artış sonucunda serumda NTBI düzeyinde artış olmaktadır. Transferrin saturasyonu % 70- 80'nin üzerinde olan hastalarda dolaşımda NTBI düzeyi de artmaktadır [58,99]. Bizim çalışmamızda da serum NTBI düzeyi transferin saturasyonunun > % 80 olması ve serum ferritin düzeyinin > 1000 ng/ml olması ile pozitif ilişki göstermiştir. Serum NTBI ve ferritin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu durumun serum ferritin düzeyinin bir akut faz reaktanı olarak altta yatan hastalık, infeksiyon varlığı ve karaciğer hasarı

gibi nedenlerden etkilenmesine bağlı olabileceği düşünölmektedir [58,98]. Bizim çalışmamızda da hazırlama rejimi öncesi serum ferritin düzeyinin > 1000 ng/ml olması hem yüksek TS ve NTBI ile hem de yüksek ESH ve CRP ile pozitif ilişileşim göstermiştir. Bu durum ferritinin demir yükünün bir göstergesi olmasına ek olarak bir akut faz reaktanı olarak da yüksek değerlerde olabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda hazırlık rejimi öncesi serum ferritin düzeyi > 1000 ng/ml olan hastalarda yakın zamanda fungal infeksiyon sıklığının düşük ferritin düzeyine sahip hastalara göre daha yüksek olması bu hastalarda ferritinin akut faz reaktanı olarak da artabileceği görüşünü desteklemektedir.

Normal koşullarda sağlıklı bireylerde bulunmayan NTBI, Fenton reaksiyonlarında potent bir katalizör olup hidroksil radikallerinin ve hücre membranlarında lipid peroksidasyonunun oluşumunu uyararak reaktif oksijen ürünleri aracılığıyla organ ve doku hasarına neden olmaktadır [14,83].

Prooksidatif ve antioksidatif değişkenler; Çalışmamızda lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak serum MDA, endojen hücre içi antioksidan olarak serum GSH ve dolaşan antioksidan olarak SOA düzeyi ölçölmüştür. Serum MDA düzeyinde hem sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem de hazırlık rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi değerler birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOA'si hazırlık rejimi öncesinde anlamlı yüksek bulunurken kök hücre infüzyonu öncesinde hem serum SOA'si hem de GSH seviyesi anlamlı yüksek bulunmuştur. Hazırlık rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi değerler karşılaştırıldığında ise serum SOA'si kök hücre infüzyonu öncesi anlamlı

düzyede azalırken, GSH düzeyi artış göstermiştir. Serum MDA, GSH ve SOA'si ile serum demir değışkenleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Tapyral N ve ark.'ları GSH seviyesinde belirgin artış olması durumunda reaktif oksijen ürünlerindeki güçlü artış sonucunda serüloplazmin sentezinin azaldığını göstermişlerdir [29]. Serüloplazmin sentezindeki bu azalma artan demirin hücre dışına salınımını olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda serum GSH ve SOA'sini içeren antioksidan mekanizmalarda meydana gelen değışikliğin de demir yükü ilişkili ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerine karşı koruyucu bir mekanizma olarak oluştuğu düşünölmektedir.

Demir yükü bulunan hematopoetik KHN alıcılarında hazırlık rejimi sonrasında NTBI düzeyinde ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu ile karakterize prooksidatif değışkenlerde artış, plazma antioksidan savunma mekanizmalarında azalma bildirilmiştir [14,15,80,100]. Pediatrik yaş grubunda AHKHN yapılan 21 hastada hazırlık rejimi öncesi, kök hücre infüzyonu öncesi, nakil sonrası +7. Gün, +14. gün ve +28. günlerde MDA, GSH ve okside GSH düzeyi ölçöldüğünde hazırlık rejimi sonrası MDA ve okside GSH seviyelerinde anlamlı artış saptanırken, antioksidan kapasitede azalma olduğu gözlenmiştir [102]. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında demir yükü bulunan hastalarda serum MDA düzeyinde fark gösterilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır [79,80]. Cighetti ve ark.'ları beta talasemi majörlü hastalarda NTBI ve MDA düzeyleri arasında pozitif ilişim tespit ederken, talasemi intermedia hastalarında anlamlı bir ilişim saptamamışlardır [79]. White ve ark.'ları ise allojeneik HKHN yapılan 24 hastada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında hazırlık rejimi öncesinde

glutasyon peroksidaz değerlerinde azalma saptarken, enzimatik olmayan antioksidan γ - tokoferol düzeyinde artış saptamışlardır. Serum MDA düzeyinde ise anlamlı fark saptamamışlardır [80]. Hematopoetik KHN alıcılarında demir yükünün prooksidatif ve antioksidan kapasite üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda hasta gruplarının ve hazırlık rejimlerinin heterojen olmasının, serum örneklerinin alınma zamanlarının farklılık göstermesinin elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Serum MDA ölçümünde kullanılan TBA test kolay uygulanabilir olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmesine rağmen teknik olarak MDA dışı aldehidlerin de ölçülebilme ihtimali nedeniyle sonuçlar etkilenebilmektedir [103].

Çalışmamızda hazırlık rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi SOA değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum demir değişkenleri ve akut faz reaktanları sağlıklı kontrol grubundan yüksek olan HKHN alıcılarında SOA'sinin hem ferröz demirin toksik etkilerini önlemek amacıyla antioksidan olarak, hem de akut faz reaktanı olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda myeloablative ve AYHR'leri arasında serum ferritin, TS ve NTBI düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Gordon ve ark.'nın otolog HKHN yapılan hastalarda kemo/ radyoterapinin demir birikimi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada nakil öncesi -7. günde ferritin, SD ve SDBK için örnek alınımına başlanmış ve nakil sonrası +12. güne kadar devam edilmiştir. Serum demirinin dolayısıyla TS'nun -3. günde yükselmeye başladığı ve +5. güne kadar devam ettiği, ferritin artışının +2. günde tepe yaptığı ve +12. günden sonra

azalmaya başladığı gözlenmiştir. Bu çalışmada demirin artış derecesi ile hazırlama rejimi (kemoterapi/ kemo/ radyoterapi) arasında ilişki kurulamamıştır [104]. Gordon ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da hazırlama rejimi (myeloablatif/ myeloablatif olmayan) ile demir yükü arasında ilişki saptanamamıştır.

Kök hücre nakli sonrası toksisite gelişimi; hazırlama rejimi öncesi yüksek ferritin düzeyine sahip hastalar NCI ortak toksisite kriterlerine göre ≥ 3 . derece hepatotoksisite gelişimi, kardiyotoksisite gelişimi, nötropenik geçen gün sayısı, ateşli geçen gün sayısı ve nötrofil engrafman günü ile ilişki göstermiştir. Yüksek serum TS'nu renal toksisite ve hepatotoksisite gelişimi ile ilişki gösterirken yüksek NTBI düzeyi de infeksiyonun derecesi ile ilişki göstermiştir. Demir değişkenleri ile VAH ve SOS gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. Nakil öncesi NTBI, SOA, GSH ve MDA düzeylerinin de toksisite gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir.

Demir yükünün infeksiyon gelişimi ile ilişkisi otolog ve allojeneik HKHN yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir. Pullakart ve ark.'nın myeloablatif hazırlama rejimi ile AHKHN yapılan, hastaların çoğunu akut lösemi ve MDS'nin oluşturduğu 190 hastayı ileriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında nakil öncesi ferritin eşik değeri 1000 ng/ml alınarak yüksek ferritin grubu tanımlanmıştır. Bu çalışmada yüksek ferritin değeri akut VAH ve dolaşım yolu infeksiyonlarının gelişimi açısından bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [71]. Benzer şekilde Tachibana ve ark.'nın akut myeloid lösemi veya MDS tanıları ile nakil yapılan 114 hastada nakil öncesi demir yükü ile nakil sonrası ilk 100 günde

gelişen dolaşım yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, ferritin ≥ 1000 ng/ml olan hastalarda ilk 100 günde dolaşım yolu enfeksiyonu gelişme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [74].

Sucak ve ark.'nın allojeneik (n=148) ve otolog (n=102) HKHN uygulanan 250 hastanın nakil sonuçları üzerinde demir yükünün önemini geriye dönük inceledikleri çalışmalarında ferritin eşik değeri 500 ng/ml olarak alınmıştır. Bu çalışmada nakil öncesi yüksek ferritin değerinin nakil sonrası erken dönemde fungal enfeksiyon ve pnömoni gelişme riskini arttırdığı gösterilirken, dolaşım yolu enfeksiyonu gelişimi ile ilişkisi gösterilememiştir [16].

Hematopoetik KHN sonrası morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden birisi olan invaziv fungal enfeksiyon açısından da nakil öncesi yüksek ferritin değerleri olumsuz bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [18,66,105,106].

Demir yükü bulunan hastalarda ortamda fazla miktarda bulunan serbest iyonik demir bakteri ve fungusların çoğalması için doğal ortam sağlarken, konağın savunma mekanizmasını da bozmaktadır [14]. Hazırlama rejimi aşamasında kemoradyoterapi ile TS'nun artması ve $> \% 80$ değerlerinde NTBI'nın açığa çıkması da mukozal bariyerleri bozarak enfeksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Nakil hastalarında enfeksiyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olan nötrofil engrafman günü ve nötropenik geçen gün sayısı da yüksek ferritin seviyesine sahip hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır.

Çalışmamızda mukozit gelişimi ile demir yükü arasında bir ilişki bulunamamıştır. Altes ve ark'ları otolog HKHN yapılan 81 hastada ferritin

seviyesinin ≥ 1500 ng/ml olmasının ciddi mukozit gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterirken, Sucak ve ark'ları da ferritin seviyesinin ≥ 500 ng/ml olmasının otolog ve allojeneik nakil grubunda 3. ve 4. derece mukozit gelişimi açısından risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [16, 17].

Çalışmamızda SOS gelişen 7 hastadan 5'i hafif şiddette SOS, 2'si orta şiddette SOS tanıları ile izlenmiştir. Bu hastaların hazırlık rejimi ve kök hücre infüzyonu öncesi serum ferritin değerleri ortanca 2163 ng/ml [aralık 466- 4521 ng/ml] vs 2683 ng/ml [aralık 1438- 10955 ng/ml] olarak saptanmış olup yüksek ferritin değerlerine rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Hematopoetik KHN alıcılarında hazırlık rejimi sonrası artan serbest plazma demirinin karaciğer endotel hasarını uyarması sonucunda demir birikimi olan hastalarda artmış SOS riski görülebilmektedir [64]. Allojeneik KHN yapılmış hastalarda demir birikiminin SOS için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [15, 16, 19, 107].

Çalışmamızda 3. ve 4. derece akut VAH 5 hastada (% 15) gelişmiş olup hazırlık rejimi ve kök hücre infüzyonu öncesi ferritin seviyeleri ile VAH gelişimi ve derecesi arasında hasta sayısının az olması nedeniyle analiz yapılamamıştır. Demir birikiminin akut VAH gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [71,108,109].

Hematopoetik KHN yapılacak hastalarda çoğunluğu geriye dönük analizlerden elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, nakil öncesi yüksek demir yükü bulunan hastalarda nakil sonrası komplikasyon gelişme riskinin artması

toplam sağkalım ve nakil ilişkili ölüm oranları üzerinde olumsuz etki göstermektedir [18,19,71,104,106,108-111].

Nakil öncesi yüksek riskli hasta grubunu tanımlayan Sorrow Kİ'nin ≥ 3 olması hazırlık rejimi öncesi ferritin değerinin > 1000 ng/ml olması ile pozitif ilişileşim göstermiştir. Serum ferritin > 1000 ng/ml olması ile EBMT risk skoru arasında ilişileşim saptanmamıştır. Serum TS'nu $> \% 80$ olan hastalarda da Sorrow Kİ ve EBMT risk skoru arasında ilişileşim saptanmamıştır. Myelodisplastik sendrom tanısıyla AHKHN yapılan 172 hastada demir yükünün nakil sonuçları üzerine etkisinin araştırıldığı geriye dönük analizde de demir yükü ile Sorrow Kİ arasında pozitif ilişileşim saptanmıştır [108]. Sorrow Kİ'i tedavisi devam eden infeksiyonlar dahil olmak üzere nakil öncesi eşlik eden komorbid sorunları içermektedir. Komorbid sorunlar akut faz reaksiyonu olarak serum ferritin değerinde artışa neden olabilecektir. Nakil öncesi yüksek ferritin değerinin komorbidite indeksine dahil edilmesi konusunda kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Sağ kalım ve nakil ilişkili ölüm; çalışmamızda nakil öncesi EBMT risk skorunun ≥ 3 ve TS'nun $> \% 80$ olmasının ilk 100 günlük toplam sağ kalım olasılığı için tek değişkenli analizde olumsuz birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde de yüksek EBMT risk skoru ve TS'nun $> \% 80$ olmasının bağımsız birer risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Nakil sonrası ilk 100 gün nakil ilişkili ölüm olasılığı açısından bakıldığında tek değişkenli analizde yüksek EBMT risk skoru anlamlılığa yakın ve TS'nun $> \% 80$ olması istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. İlk 100 günlük nakil ilişkili

ölüm olasılığı açısından çok değişkenli analiz yapıldığında da yüksek EBMT risk skoru ve TS > % 80 bağımsız birer risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda prooksidatif durum ve antioksidan kapasite ile sağ kalım sonuçları arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Yapılan çok sayıda çalışma ile demir birikiminin NİÖ, ilerlemesiz sağkalım ve toplam sağ kalım üzerine etkisi araştırılmıştır [19, 20, 71, 109, 111, 112]. Altes ve ark.'nın HKHN uygulanan 25 hastada nakil öncesi çok yüksek ferritin değeri ($\geq 3000 \mu\text{g/l}$) ve TS'nun ($\geq \% 100$) NİÖ ve sağ kalım sonuçları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında hazırlık rejimi öncesi (-7. gün) bakılan ferritin değerinin $\geq 3000 \mu\text{g/l}$ olması ve -4. gün TS'nun $\geq \% 100$ olmasının düşük sağ kalım ve artmış NİÖ olasılığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise -4. gün TS $\geq \% 100$ olması NİÖ için bağımsız bir risk faktörü iken ferritin sonuçları anlamlılığa yakın bulunmuştur. Bu hastalarda artan NİÖ olasılığı infeksiyon ile ilişkili bulunmuştur [20].

Kataoka ve ark.'larının hematolojik malign hastalık nedeniyle allojeneik HKHN yapılan 264 hastada demir yükünün nakil sonuçları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında nakil öncesi serum ferritin değeri $\geq 600 \text{ ng/ml}$ 'nin toplam sağ kalım üzerinde bağımsız etkili bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Nakil öncesi yüksek ferritin değeri, orta- yüksek risk komorbidite indeksi ve alemtuzumab kullanımı NİÖ üzerinde etkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Yüksek ferritin grubunda ölen 42 hastada infeksiyon ve organ yetmezliği en önemli ölüm nedenlerini oluşturmaktadır. Allojeneik HKHN yapılan hastaların infeksiyon gelişimine yatkın olması, uzamış nötropeni süreci,

hazırlama rejimi nedeniyle mukokutanöz bariyerlerin bozulması, humoral ve hücrel immunitenin bozulması infeksiyon ilişkili ölümlere neden olabilmektedir [110].

Hematopoetik KHN uygulanan 78 akut lösemi, MDS ve aplastik anemi hastasında nakil öncesi eritrosit transfüzyon sayısı > 25 , ferritin > 1000 ng/ml ve kemik iliği demir boyası 6+ ölçütlerinin her birisine 1 puan verilerek hesaplanan transplant demir skorunun ≥ 2 olmasının erken dönem sağkalım sonuçları üzerinde etkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek demir skoru bulunan hastalarda infeksiyon ilişkili ölüm oranında artış tespit edilmiştir [111].

Myeloablatif hazırlama rejimi ile AHKHN uygulanan 45 akut lösemi ve MDS hastasında nakil öncesi serum ferritin düzeyi ile karaciğer demir içeriği arasında ilişki saptanmıştır. Tanının akut lösemi olması, ileri evre hastalık ve kemoterapi rejim sayısı ferritin düzeyi ile ilişkili bulunurken, karaciğer demir içeriği tanının akut lösemi olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Nakil öncesi serum ferritin değerinin ≥ 2500 ng/ml olması sağkalım ile ilişkili bulunurken, çok değişkenli analize hastalık evresi, sitogenetik risk grubu, C- reaktif protein düzeyinin eklenmesinin etkisi bulunmamıştır. Karaciğer demir içeriğinin de sağkalım üzerinde etkisi gösterilememiştir. Bu durumda ferritin demir depolarını yansıtmaktan ziyade akut faz reaktanı olarak prognostik önem taşıyor olabileceği gibi, parankimal karaciğer demiri olarak değil ama labil plazma demiri veya NTBI olarak prognostik önem taşıyabilir [113].

Hematopoetik KHN alıcılarında devam eden infeksiyon veya inflamatuvar hastalık durumunda bir akut faz reaktanı olarak serum ferritin düzeyi artabilmektedir. Serum ferritin düzeyi demir yükünü doğrudan yansıtmamakla beraber, maliyet etkin olması ve kolay uygulanabilir olması, hematolojik hastalıklarda her zaman biyopsi ile karaciğer demir yükünün gösterilebilmesinin mümkün olmaması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Sucak ve ark'ları da HKHN alıcılarında serum ferritin düzeyi ile karaciğer biyopsisinde tespit edilen karaciğer demir yükü arasında pozitif bir ilişim olduğunu göstermişlerdir [63]. Son yıllarda hepatik ve kardiyak demir yükünün MRI gibi görüntüleme yöntemleri ile gösterilmeye çalışılması demir yükü hakkında daha güvenilir sonuçlar verebilmektedir.

Sonuç olarak bu ileriye dönük çalışmada HKHN öncesi demir yükünün nakil sonrası komplikasyonlar ve sağkalım açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmektedir. Nakil öncesi yüksek TS'nu ve EBMT risk skoru bağımsız birer değişken olarak erken dönem sağ kalım sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Hematopoetik kök hücre nakli adayları olan hastalarda demir yükü gelişimin farkında olunması ve bu durumu önlemek amacıyla transfüzyon uygulamalarına kısıtlama getirilmesi, nakil öncesi yeterli sürenin olduğu hastalarda demir şelasyon tedavileri ile demir yükünün azaltılmaya çalışılması gibi yaklaşımlar nakil sonuçları üzerinde olumlu katkı sağlayabilecektir. Demir yükünün ve oksidatif stresin nakil sonuçları üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için ileriye dönük benzer risk grubunda hastalardan oluşan, benzer tanı ve hazırlık rejiminin kullanıldığı hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllöf G, Dlugosz A et al Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Nov;17 (11):1688-97. Epub 2011 May 11.
2. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 22;162 (14):1558-66.
3. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Rovira M. The Incidence of Venous Occlusive Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Has Diminished and the Outcome Improved over the Last Decade. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1698-1720, 2011
4. Armand P, Kim HT, Rhodes J, Sainvil MM, Cutler C, Ho VT et al. Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jun;17 (6):852-60.
5. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:196-205.
6. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica.* 2010 Apr;95 (4):557-66.

7. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr*. 2003 Feb;15 (1):24-31.
8. Vassiliou G, Amrolia P, Roberts IA. Allogeneic transplantation for haemoglobinopathies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001 Dec;14 (4):807-22
9. Ginzburg Y, Rivella S. β -thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2011 Oct 20;118 (16):4321-30.
10. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2011 Nov;96 (11):1605-12.
11. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:166-75.
12. List AF. Iron overload in myelodysplastic syndromes: diagnosis and management. *Cancer Control*. 2010 Jan;17 Suppl:2-8.
13. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008 Mar 1;112 (5):1089-95.
14. Evens AM, Mehta J, Gordon LI. Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct;34 (7):561-71.

15. Yeğın ZA, Paşaoğlu H, Akı SZ, Özkurt ZN, Demirtaş C, Yağcı M et al. Pro-oxidative/antioxidative imbalance: a key indicator of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2011 Aug;33 (4):414-23.
16. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Yağcı M. Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Jun;42 (5):1841-8.
17. Altes A, Rgoemacha AF, Sarda P, Baiget M, Sureda A, Martino R et al. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. *Ann Hematol.* 2007 Jun;86 (6):443-7.
18. Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, Aki SZ, Ozkurt ZN, Yegin ZA et al. Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: the role of iron overload. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Oct;45 (10):1528-33.
19. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2007 May 15;109 (10):4586-8.
20. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Jun; 29 (12):987-9.
21. Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch HG, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood.* 1999 May 15;93 (10):3259-66.

22. Winter JL, Barber LG, Freeman L, Griessmayr PC, Milbury PE, Blumberg JB. Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 2009 Mar-Apr;23 (2):311-6.
23. Durken H, Herrnring C, Finckh B, Nagel S, Nielsen P, Fischer R et al. Impaired plasma antioxidative defense and increased nontransferrin-bound iron during high-dose chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 28, No. 6, pp. 887–894, 2000
24. Sarı I, Çetin A, Kaynar L, Saraymen R, Hacıoğlu SK, Öztürk et al. Disturbance of pro-oxidative/antioxidative balance in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Ann Clin Lab Sci.* 2008 Spring;38 (2):120-5.
25. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2004 Jul-Aug;18 (4):193-7.
26. Løvstad RA. A study on ascorbate inhibition of ceruloplasmin ferroxidase activity. *Biometals.* 1997 Apr;10 (2):123-6.
27. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis.* 2006 Aug;187 (2):238-50.
28. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med.* 2001 Jun 1;30 (11):1191-212.

29. Tapryal N, Mukhopadhyay C, Mishra MK, Das D, Biswas S, Mukhopadhyay CK Glutathione synthesis inhibitor butathione sulfoximine regulates ceruloplasmin by dual but opposite mechanism: Implication in hepatic iron overload. *Free Radic Biol Med.* 2010 Jun 1;48 (11):1492-500.
30. Leung AY, Kwong YL. Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. *Br Med Bull.* 2010; 93: 85-103.
31. Roncarolo MG, Gregori S, Lucarelli B, Ciceri F, Bacchetta R. Clinical tolerance in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev.* 2011 May; 241 (1):145-63.
32. Ljungman P, Gratwohl A Indications and current practice for allogeneic and autologous HSCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders in *The EBMT Handbook 2008.* p. 319-27.
33. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Yenicesu I, Aki SZ, Yagci M, Sucak GT. Impact of ABO-incompatible donor on early and late outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Nov;41 (9):3851-8.
34. Arend WP, A.J., Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, Larusso N. Hematopoetic Stem Cell Transplantation, *Cecil Medicine*, P.S. Vose JM, Editor 2008, Ausiello D: New York: Lee Goldman, Biston. p. 1328-32
35. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004 Apr 30;117 (3):285-97.
36. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23;341 (26):1986-95.

37. Andrews, N.C., Pathology of Iron Metabolism, in Hematology Basic Principles and Practice S.S. B.E. Hoffman R, Furie B, Cohen H, Silberstein L, Editor 2005: New York: Churchill Livingstone. p. 447-52.
38. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23 (3):95-104.
39. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science.* 2001 Mar 2;291 (5509):1755-9.
40. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood.* 2008 Jul 15;112 (2):219-30.
41. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28;352 (17):1741-4.
42. Beaumont C, Vaulont S. Iron homeostasis, in *The EBMT Handbook* 2008. p. 488-511.
43. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* 2005 Mar;1 (3):191-200.
44. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N et al. Hephhaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* 1999 Feb;21 (2):195-9.
45. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003 Aug 1;102 (3):783-8. 45.

46. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004 Dec 17;306 (5704):2090-3.46.
47. Chen J, Enns CA. The Cytoplasmic domain of transferrin receptor 2 dictates its stability and response to holo-transferrin in Hep3B cells. *J Biol Chem*. 2007 Mar 2;282 (9):6201-9. Epub 2007 Jan 2.
48. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion*. 2010 May;50 (5):1144-55. Epub 2010 Jan 15.
49. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 14;96 (19):10812-7.
50. Takami T, Sakaida I. Iron regulation by hepatocytes and free radicals. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48 (2):103-6.
51. Wu EX, Kim D, Tosti CL, Tang H, Jensen JH, Cheung JS et al. Magnetic resonance assessment of iron overload by separate measurement of tissue ferritin and hemosiderin iron *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug;1202:115-22.
52. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci*. 2000 Dec;23 (3):185-92.
53. Kontoghiorghes GJ. Iron mobilization from transferrin and non-transferrin-bound-iron by deferiprone. Implications in the treatment of thalassemia, anemia of chronic disease, cancer and other conditions. *Hemoglobin*. 2006;30 (2):183-200.

54. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang.* 2009 Oct;97 (3):185-97.
55. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Jun 30;850:191-201.
56. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001 Nov;115 (2):239-52.
57. Siah CW, Ombiga j, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload Disorders. *Clin Biochem Rev.* 2006 Feb;27 (1):5-16.
58. Sahlstedt L, Ebeling F, von Bonsdorff L, Parkkinen J, Ruutu T. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2001 Jun;113 (3):836-8.
59. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997 Feb 1;89 (3):739-61.
60. Perifanis V, Economou M, Christoforides A, Koussi A, Tsitourides I, Athanassiou-Metaxa M et al. Evaluation of iron overload in beta-thalassemia patients using magnetic resonance imaging. *Hemoglobin.* 2004 Feb;28 (1):45-9.
61. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41 (12):997-1003.
62. Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jul;14 (7):790-4.

63. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant.* 2008 Oct;42 (7):461-7.
64. Pullarkat V. Iron overload in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Hematol.* 2010;2010. pii: 345756. Epub 2010 Sep 8.
65. Brittenham G.M. Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Iron Overload, in *Hematology Basic Principles and Practice* F.B. B.E. Hoffman R, Cohen H, Silberstein L, Editor 2005: New York: Churchill Livingstone. p. 453-68.
66. Altes A, Remacha AF, Sarda P, Sancho FJ, Sureda A, Martino R et al. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Sep;34 (6):505-9.
67. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachée P, Verhoef GE, Vandenberghe P et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Aug;24 (3):307-12.
68. de Witte T. The role of iron in patients after bone marrow transplantation. *Blood Rev.* 2008 Dec 22 Suppl 2:S22-8.
69. Marx JJ. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002 Jun;15 (2):411-26.

70. Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2006 May;37 (9):857-64.
71. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Dec;42 (12):799-805.
72. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23 (30):7594-603.
73. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jun;25 (12):1269-78.
74. Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Ito S, Watanabe R et al. Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Int J Hematol.* 2011 Mar;93 (3):368-74.
75. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer.* 2004 Jul;40 (11):1713-23.
76. Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2009 Feb;35 (1):32-46.

77. Memişoğulları R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 2003 Sep;21 (3):291-6.
78. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001 Mar;54 (3):176-86.
79. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G et al. Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest.* 2002 Mar;32 Suppl 1: 55-60.
80. White AC, Sousa AM, Blumberg J, Ryan HF, Fanburg BL, Kayyali US. Plasma antioxidants in subjects before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Oct;38 (7):513-20.
81. Richardson DR. Role of ceruloplasmin and ascorbate in cellular iron release. *J Lab Clin Med.* 1999 Nov;134 (5):454-65.
82. Harrison P, Neilson JR, Marwah SS, Madden L, Bareford D, Milligan DW. Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation. *J Clin Pathol.* 1996 Oct;49 (10):853-6.
83. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother.* 2001 Jul;55 (6):333-9.
84. Lainé F, Ropert M, Lan CL, Loréal O, Bellissant E, Jard C et al. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are decreased in HFE C282Y homozygote male iron-overloaded patients. *J Hepatol.* 2002 Jan;36 (1):60-5.

85. Kang JH, Kim KS, Choi SY, Kwon HY, Won MH Oxidative modification of human ceruloplasmin by peroxy radicals. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Nov 7;1568 (1):30-6
86. Schosinsky KH, Lehmann HP, Beeler MF. Measurement of ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by use of o-dianisidine dihydrochloride. *Clin Chem*. 1974 Dec;20 (12):1556-63.
87. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance. *World J Gastroenterol*. 2007 Sep 21;13 (35):4699-706.
88. Musci G, Di Marco S, Bellenchi GC, Calabrese L. Reconstitution of ceruloplasmin by the Cu (I)-glutathione complex. Evidence for a role of Mg²⁺ and ATP. *J Biol Chem*. 1996 Jan 26;271 (4):1972-8.
89. Inoue K, Akaike T, Miyamoto Y, Okamoto T, Sawa T, Otagiri M et al. Nitrosothiol formation catalyzed by ceruloplasmin. Implication for cytoprotective mechanism in vivo. *J Biol Chem*. 1999 Sep 17;274 (38):27069-75.
90. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 2004 Aug 15;104 (4):961-8.
91. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 749-756.

92. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. The clinical course of 53 patients with venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation*. 1985 Jun;39 (6):603-8.
93. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18 (4):295-304.
94. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Oct 1;135 (3):372-6.
95. Gosriwatana I, Loreal O, Lu S, Brissot P, Porter J, Hider RC. Quantification of non-transferrin-bound iron in the presence of unsaturated transferrin. *Anal Biochem*. 1999 Sep 10;273 (2):212-20.
96. Chua AC, Olynyk JK, Leedman PJ, Trinder D. Nontransferrin-bound iron uptake by hepatocytes is increased in the Hfe knockout mouse model of hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2004 Sep 1;104 (5):1519-25..
97. Sunderman FW Jr, Nomoto S. Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem*. 1970 Nov;16 (11):903-10.
98. Bradley SJ, Gosriwatana I, Srichairatanakool S, Hider RC, Porter JB. Non-transferrin-bound iron induced by myeloablative chemotherapy. *Br J Haematol*. 1997 Nov;99 (2):337-43.
99. Dürken M, Nielsen P, Knobel S, Finckh B, Herrnring C, Dresow B et al. Nontransferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants. *Free Radic Biol Med*. 1997;22 (7):1159-63.

100. Dürken M, Herrnring C, Finckh B, Nagel S, Nielsen P, Fischer R et al. Impaired plasma antioxidative defense and increased nontransferrin-bound iron during high-dose chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *Free Radic Biol Med*. 2000 Mar 15;28 (6):887-94.
101. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1820 (3):403-10. Epub 2011 Aug 9.
102. Gil HW, Seok SJ, Jeong DS, Yang JO, Lee EY, Hong SY Plasma level of malondialdehyde in the cases of acute paraquat intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Feb;48 (2):149-52.
103. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993 May;57 (5 Suppl):715S-724S; discussion 724S-725S.
104. Gordon LI, Susan G. Brown, Martin S. Tallman, Alfred W. Rademaker, Sigmund A. Weitzman, Hillard M. Lazarus et al. Sequential changes in serum iron and ferritin in patients undergoing high-dose chemotherapy and radiation with autologous bone marrow transplantation: possible implications for treatment related toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 18, No. 3, pp. 383-389
105. Dimitrios P. Kontoyiannis, Georgios Chamilos, Russell E. Lewis, Sergio Giralt, Jorge Cortes, Issam I. Raad et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in *Cancer* Volume 110, Issue 6, 15 September 2007, Pages: 1303–1306

106. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct 15;47 (8):1041-50.
107. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8 (9):512-20.
108. Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U, Stumpf J, Scott BL, Kröger N et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Nov;14 (11):1217-25.
109. Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M et al. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Aug 6;114 (6):1270-5..
110. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, Imai Y, Chiba S, Takahashi T et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15 (2):195-204.
111. Storey JA, Connor RF, Lewis ZT, Hurd D, Pomper G, Keung YK et al. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival. *J Hematol Oncol*. 2009 Oct 24; 2: 44.

112. De Feo TM, Fargion S, Duca L, Cesana BM, Boncinelli L, Lozza P et al. Non-transferrin-bound iron in alcohol abusers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Oct;25 (10):1494-9.
113. Armand P, Sainvil MM, Kim HT, Rhodes J, Cutler C, Ho VT et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol*. 2012 Jun;87 (6):569-72. doi: 10.1002/ajh.23188. Epub 2012 Apr 4

7. ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli hematolojik hastalıkların tedavisinde şifa şansı veren bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Bu hastalarda nakil için başvurduklarında kronik transfüzyon öyküleri ve inefektif eritropoez nedeniyle demir yükü bulunmaktadır. Hematopoetik KHN öncesinde demir yükü nakil sonrası sağ kalım süresi ve nakil ilişkili ölüm nedenleri açısından olumsuz etkiye sahiptir.

Bu çalışmada Haziran 2009- Ocak 2012 tarihleri arasında allojeneik HKHN uygulanan 70 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda ileriye dönük olarak, hazırlık rejimi öncesi ve kök hücre infüzyonu öncesi bakılan demir değişkenleri, serum MDA, SOA ve GSH seviyelerinin nakil ilişkili erken dönem komplikasyonlar, nakil ilişkili ölüm ve sağ kalım süreleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HKHN alıcılarında hazırlık rejimi öncesinde serum ferritin, TS, NTBI ve SOA'si anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hazırlık rejiminin etkisiyle kök hücre infüzyonu öncesinde serum ferritin, TS, NTBI ve GSH değerlerinde artış olurken SOA'sinde azalma olmaktadır. Serum MDA düzeyinde ise hem hazırlama rejimi öncesinde, hem de kök hücre infüzyonu öncesinde anlamlı fark olmamıştır. Hazırlık rejimi öncesi demir değişkenleri ile serum SOA, GSH ve MDA düzeyleri arasında ilişim saptanmamıştır. Hazırlık rejimi öncesinde serum ferritin > 1000 ng/ml olan hastalarda ESH ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hazırlık rejimi öncesi yüksek serum ferritin düzeyi artmış hepatotoksisite, kardiyotoksisite,

nötropenik geçen gün sayısı, ateşli geçen gün sayısı ve nötrofil engrafman günü ile ilişkili bulunurken, NTBI, SOA, MDA ve GSH düzeyleri ile toksisite gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Kök hücre infüzyonu öncesi artan NTBI düzeyi ile de infeksiyon gelişme riski arasında ilişki bulunmuştur. Serum ferritin değeri > 1000 ng/ml olan hastalarda artan kardiyotoksosite sıklığı tespit edilmiştir. Nakil sonrası ilk 100 günlük sağ kalım ve NİÖ analizinde EBMT risk skorunun ≥ 3 ve TS'nun > % 80 olması bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; HKHN öncesi demir yükünün nakil sonuçları üzerinde prognostik önemi gösterilmekle birlikte prooksidatif/ antioksidatif dengenin nakil sonuçları üzerinde etkisi gösterilememiştir. Oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin demir yükü ile ilişkisi ve nakil sonuçları üzerine etkisinin anlaşılabilmesi için benzer risk grubuna ait homojen hasta grupları ile ileriye dönük çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

8. İNGİLİZCE ÖZET

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has become a curative treatment for hematologic malignancies. Iron overload may have adverse impact on transplant outcomes among allogeneic HSCT recipients due to prior blood transfusions and ineffective erythropoiesis.

We prospectively analyzed 70 consecutive allogeneic HSCT recipients and 20 healthy controls between June 2009 and January 2012. Serum samples both prior to conditioning regimen and stem cell infusion were analysed for iron parameters including ferritin, TS, and NTBI, MDA as prooxidant and SOA and GSH as antioxidants.

Serum iron parameters were significantly higher in HSCT recipients compared to healthy controls. There was a significant increase in iron parameters prior to stem cell infusion compared to preconditioning serum samples. There was no significant change in serum MDA levels both between healthy controls and HSCT recipients and between preconditioning and preinfusion serum samples. Serum COA levels were significantly higher in HSCT recipients compared to healthy controls. With the effect of conditioning regimen serum levels of ferritin, NTBI and GSH increased and COA decreased significantly. There were no correlation between serum levels of COA, GSH, MDA and iron parameters. Preconditioning serum ESR and CRP levels were significantly higher in patients with serum ferritin levels > 1000 ng/ml which might have role in increased serum ferritin levels as an acute phase reactant.

An adverse impact of high serum ferritin levels on hepatotoxicity, cardiotoxicity, number of febrile and neutropenic days and neutrophil engraftment day was shown. Higher NTBI levels prior to stem cell infusion had significant impact on infectious complications. Serum prooxidant/antioxidant parameters did not show any impact on transplantation related toxicities.

Serum TS > 80 % and EBMT risk score ≥ 3 were independent adverse prognostic parameters for decreased overall survival and increased transplant related mortality on day +100.

In conclusion although pretransplantation IO was shown to be an adverse prognostic parameter on outcome of HSCT recipients, we could not be able to show any effect of prooxidative/antioxidative parameters. Further prospective studies including homogenous patient groups with same risk factors are needed to demonstrate the role of oxidative stress on transplant outcomes in patients with iron overload.

9. EKLER



GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KÖK HÜCRE NAKLI BİRİMİ TOKSİSİTE SINIFLANDIRMA FORMU (NCI)



GAZİ HASTANESİ

Hastanın Adı Soyadı :

Tarih :

	0	1	2	3	4
Semptom ve bulgular					
Lökopeni					
WBC ($\times 10^9$)	4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granulosit / Band	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Lenfosit	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Trombositopeni					
PLT ($\times 10^3$)	Normal	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	< 25.0
Anemi					
HGB	Normal	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Hemoraji (klinik)					
Yok	Yok	Transfüzyon gerektirmeyen	Büyük kanama her epizotta 1 - 2 U transfüzyon / epizot	Büyük kanama 3 - 4 U transfüzyon / epizot	Masif kanama >4U transfüzyon / epizot
Enfeksiyon					
Yok	Yok	Hafif, tedavi gerektirmeyen enfeksiyon.	Aktif tedavi gerektiren orta şiddette lokalize enfeksiyon.	Aktif tedavi gerektiren şiddetli, sistemik enfeksiyon.	Yaşamı tehdit eden, sepsis, septik şok enfeksiyon.
Fabril nötropeni					
Yok	Yok	37,1°C - 38,0°C	38 - 40°C	> 40°C, antipiretik kullanımına rağmen.	> 40°C, antipiretik kullanımına rağmen.
Ales ilaç allerjisi sonucuysa sadece alleji bölümünü kodlayınız, ateş enfeksiyonla birlikte seyrediyorsa yalnız enfeksiyon bölümünü kodlayınız.					
GUS					
Kreatinin	WNL	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 - 6.0 x N	> 6.0 x N
Proteinüri	Değişiklik yok	1+ veya < % 0.3 g veya < 3 g/L	2-3+ ve / veya % 0.3 - % 1.0 veya 3 - 10 g/L	4+ veya > % 1.0 g veya > 10 g/L	Nefrotik Sendrom
Hematüri	Neşatir	Mikrohematüri	Makrohematüri, pihli yok.	Makrohematüri, pihli var.	Transfüzyon gerektiren.
BUN					
< 1.5 x N	< 1.5 x N	1.5 - 2.5 x N	2.8 - 5.0 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Üriner sistem enfeksiyonunda enfeksiyonu kodlayınız. Hematüri trombositopeniye bağlıysa hemorajiyi kodlayınız.					
GIS					
Bulantı	Yok	Oral alabilir/yok.	Oral alımda belirgin azalma var, ama yiyebiliyor.	Oral alımda belirgin azalma var, ama yiyemiyor.	Oral alımda belirgin azalma var, ama yiyemiyor.
Kusma	Yok	1 kez / 24 saat	2 - 5 kez / 24 saat	5 - 10 kez / 24 saat	> 10 kez / 24 saat veya parenteral beslenme.
Diane	Yok	Tedavi öncesine göre 2 - 3 kez / gün artış.	Tedavi öncesine göre 4 - 6 kez / gün artış veya gece dışkılama veya orta şiddette kramp.	Tedavi öncesine göre 7 - 9 kez / gün artış veya dışkı kaçırma veya şiddetli kramp.	Tedavi öncesine göre 10 kez / gündün parenteral beslenme ihtiyacı.
Stomatit	Yok	Ağrısız ülser, entitem veya hafif ağrı.	Ağrılı entitem, ödem veya ülser, yiyebiliyor.	Ağrılı entitem, ödem veya ülser ve yiyemiyor.	Parenteral veya enteral beslenme gerektiren.
Karaciğer					
Bilirubin	Normal	1.5 - 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	> 20 x N
Transaminazlar (SGOT, SGPT)	Normal	1.5 - 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	> 20 x N
Alkalen fosfataz veya Strükleotidase	Normal	1.5 - 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	> 20 x N
Klinik olarak KC	Değişiklik yok.	Değişiklik yok.	Değişiklik yok.	Değişiklik yok.	Değişiklik yok.
Karaciğer toksisitesi görülene kadar viral hepatitli enfeksiyon bölümünde kodlayınız.					
Akciğer					
Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLco)	Değişiklik yok.	Anormal SIF, klinik asemptomatik.	Eksersizis dispne.	Tedavi öncesi değerlerin %25 - %50 arasında olması	Tedavi öncesi değerlerin %25 in altına inmesi.
Dispne	Yok	Yok	Yok	Yok	İstirahatte dispne.
Hipoksi	Yok	Yok	Yok	Yok	Kalıcı O ₂ saturasyonu düşüklüğü, PAP desteği gerektiren.
Pnömoni / pulmoner infiltrasyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Radyolojik değişiklikler ve O ₂ gerektirmesi.
Pnömoni pulmoner toksisite olarak kodlanmaz tedaviye bağlı değişiklikler toksisite kabul edilir.					

Gazi Form.009.00

817/00

	0	1	2	3	4
Kardiyak					
Arritmi	Yok	Asemptomatik, geçici, tedavi gerektirmeyen.	Tekrarlayan veya devamlı, tedavi gerektirmeyen.	Tedavi gerektiren.	Monitörizasyon gerektiren veya hipotansiyon veya VT veya VF.
Kardiyak fonksiyon	Yok	Asemptomatik, istirahat EF'ünde basal değerim % 20'nden daha az düşme.	Asemptomatik, istirahat EF'ünde basal değerim % 20'nden daha az düşme.	Haftif derecede veya tedavîye cevap veren KKY.	Şiddetli veya dâirâçli KKY.
Kardiyak iskemî	Yok	Non-spesifik T dalgası düzleşmesi.	Asemptomatik iskemik ST veya T dalgası değişiklikleri.	İnfarktüs olmayan anjina.	Akut MI
Perikardial bulgular	Yok	Asemptomatik efüzyon, girişim gerektirmeyen.	Perikardit, (frotman, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri).	Semptomatik efüzyon, drenaj gerektiren.	Tamponat, acil drenaj gerektiren.
Kan basıncı	Yok	Asemptomatik, geçici. Daha önce normal olan hastada 150 / 100 mmHg üzerinde veya önceden hipertansif öncesi tansiyonundan 20 mmHg yüksek değerler. Tedavi gerektirmeyen.	Tekrarlayan veya devamlı. Daha önce normal olan hastada 150 / 100 mmHg üzerinde veya önceden hipertansif öncesi tansiyonundan 20 mmHg yüksek değerler. Tedavi gerektirmeyen.	Tedavi gerektiren.	Hipertansif kriz.
Hipotansiyon	Yok	Tedavi gerektirmeyen değişiklikler(Geçici ortostatik hipotansiyon)	Hospitalizasyon gerektirmeden sıvı replasmanı m veya diğer tedaviler.	Tedavi, hospitalizasyon, 48 saat izlenir veya ilaç kesilir.	İlaç kesildikten sonra 48 saatli aşan tedavi ve hospitalizasyon gerektiren
Deri	Yok	Asemptomatik seyreker makuler veya papuler erupsiyon veya erytem	Kasırgı veya diğer asosiy semptomlarla birlikte seyreker makuler veya papuler erupsiyon veya erytem	Yaygın semptomatik makuler, papüler veya veziküler erupsiyon	Eksfoliyatif dermatit veya ulseratif dermatit
Allerji	Yok	Geçici rash, <38°C ilaç ateşi	İlaç ateşi >38°C, unciatara, hafif bronkospazm	Parenteral tedavi gerektiren serum hastalığı, bronkospazm	Anafaksi
Lokal	Yok	Ağrı	İnflamasyonla birlikte ağrı ve şişlik veya flebit	Ülserasyon	Plastik cerrahi endikasyonu var.
Alopesi	Yok	Haftif	İleri derecede veya total kayıp		
Kilo kaybı	<%5		%5-9.9		
Nöroloji					
Sensorial	Yok	Haftif parestezi, DTR kaybı	Haftif veya orta şiddette objektif duyu kaybı, orta şiddette parestezi.	Şiddetli objektif duyu kaybı veya günlük yaşamını etkileyecek parestezi.	Total duyu kaybı.
Görme	Yok	Görmede azalma	Sadece parmak sayabilme	Çınlama.	Total görme kaybı
İşitme	Yok	Sadece odometry ile fark edilebilen asemptomatik işitme kaybı.	Çınlama.	Günlük yaşamını etkileyecek işitme kaybı var. İşitme cihazı ile duyalıyor.	Total işitme kaybı.
Nöromotor	Yok	Subjektif şikâyetler var ama objektif bulgu yok.	Haftif objektif bulgular var, ancak belirgin fonksiyon kaybı yok.	Objektif bulgular ve belirgin fonksiyon kaybı var.	Paralizi.
Konstipasyon	Yok	Haftif	Orta	Ağır.	İleus (99 saatli uzun süren)
Psikolojik	Yok	Haftif anksiyete veya haftif depresyon	Orta anksiyete veya orta depresyon	Ağır anksiyete veya ağır depresyon	Süslit girişimi.
Klinik	Yok	Haftif uyku hali veya haftif ajlasyon	Orta şiddette uyku hali ve orta şiddette ajlasyon	Şiddetli uyku hali, şiddetli ajlasyon, kontüzyon, dezoryantasyon veya felusihasyonlar	Koma, toksik psikoz.
Nöroserebeller	Yok	Zayıf inkoordinasyon, disdiadokinezi	Şiddetli tremor, dismetri, konuşma bozukluğu, nistagmus.	Lokomotor aleksia	Serebellar nekroz.
Baş ağrısı	Yok	Haftif	Orta veya ağır fakat geçici.	Şiddetli ve devamlı.	
Metabolik	< 116	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 veya ketoasidoz
Hiperlissemi	> 64	65 - 64	40 - 54	30 - 39	< 30
Hipoglissemi	Normal	< 1.5 x N	1.5 - 2 x N	2.1 - 5 x N	> 5.1 x N
Amilaz					
Hipokalemi					
Hipomagnezemi					
Fibrinojen	Normal	0.99 - 0.75 x N	0.74 - 0.50 x N	0.49 - 0.25 x N	< 0.25 x N
Protrombin zamanı	Normal	1.01 - 1.25 x N	1.26 - 1.50 x N	1.51 - 2.00 x N	> 2.00 x N
PTT	Normal	1.01 - 1.66 x N	1.67 - 2.33 x N	2.34 - 3.00 x N	> 3.00 x N

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Fatma Buğdaycı BAŞAL

Doğum Tarihi: 15.01.1980

Doğum Yeri: Beyşehir/ KONYA

Medeni Hali: Evli

Adres: 1042. Cadde 1081. Sokak No:7/13 Öveçler/ANKARA

Cep Telefonu: 0505 771 40 36

e-posta: fatma_bu@hotmail.com

MEZUNİYET ÖNCESİ EĞİTİM

İlkokul: Aliminyum İlkokulu, Seydişehir (1986-1991)

Ortaokul-Lise: Mahmut Esat Anadolu Lisesi (1991 – 1995)

Afyon Süleyman Demirel Fen Lisesi (1995 - 1997)

Akşehir Selçuklu Lisesi (1997-1998)

Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (1998-2005)

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM

İhtisas Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD 2006-2012

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Faaliyetler:

Kasım 2006 IV. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Kasım 2007 V. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Mart 2008 V. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Kasım 2008 VI. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Kasım 2008 V. Hipofiz Sempozyumu

Mart 2009 VI. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Nisan 2009 KİMERA- Uygulamalı İstatistik Analiz Eğitimi

Haziran 2009 I. Gebelik ve Endokrinoloji Sempozyumu

Kasım 2009 VII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Aralık 2009 Hipertansiyon Sempozyumu

Mart 2010 VII. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Haziran 2010 II. Hipertansiyon ve Adrenal Bez Hastalıkları Sempozyumu

Şubat 2011 VIII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Mart 2011 VIII. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Mart 2012 XVII. HÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Yayınlar:

1. Demirci U, Buğdayci F, Cakir A, Gürlek B, Gönül II, Büyükberber S, Benekli M, Coşkun U. Bilateral breast cancer in a survivor of acute lymphoblastic leukemia: a case report. Med Oncol. 2010 Jun;27 (2):481-3. Epub 2009 May 27.

Bildiriler:

1. Buğdaycı Başal F, Erdem G.U, Türkoğlu M, Aygencel Bıkmaz G, Sindel Ş; Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Yoğun Bakım Yatış Nedenleri ve Mortaliteye etki eden Faktörler; 12. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi,19-23 Mayıs