



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Allojenik kök hücre nakli (alloKHN) yapılan hastalarda karaciğer demir

birikim düzeyinin hasta yaşam süresiyle ilişkisinin araştırılması

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Serdar ŞIVGIN

KAYSERİ-2014



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Allojenik kök hücre nakli (alloKHN) yapılan hastalarda karaciğer demir

birikim düzeyinin hasta yaşam süresiyle ilişkisinin araştırılması

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Serdar ŞIVGIN

Danışman

Prof. Dr. Bülent ESER

KAYSERİ-2014

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DEMİR METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. Demir emilimi	4
2.1.2. Demir dağılımı ve depolanması.....	6
2.1.3. Hücresel düzeyde demir düzenlenmesinin moleküler kontrolü.....	7
2.1.4. Sistemik demir düzenlenmesinin kontrolü.....	7
2.1.5. Enflamasyonun demir homestazisi ve eritropoez üzerine etkileri..	9
2.2. ALLOHKHN SONRASI DEMİR BİRİKİMİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	10
2.3. DEMİR BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	11
2.4. ALLOHKHN HASTALARINDA DEMİR BİRİKİMİ VE KOMPLİKASYONLARI	12

2.5. DEMİR BAĞLAYICI TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	14
2.5.1. Flebotomi.....	14
2.5.2. Deferoksamin	14
2.5. 3. Deferiprone.....	14
2.5. 4. Deferasiroks	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. HASTALAR	16
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	17
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	17
3.2. DEMİR DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ.....	17
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	27
KAYNAKLAR	30
KABUL ONAY	37

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfositler lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AlloHKHN	: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
ALP	: Alkalen fosfataz
ApoTf	: Apotransferrin
AST	: Aspartat aminotransferaz
CFU-E	: Colony-forming (oluşturan)-unit erythroid
DB	: Direkt bilirubin
DMT1	: Divalan metal transporter 1
DECT	: Dual-enerji BT
EPO	: Eritropoietin
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HKHN	: Hematopoietik kök hücre nakli
HYS	: Hastaliksız yaşam süresi
HAMP	: Hepcidin anti-mikrobiyal peptid
İL-1	: İnterlökin-1
İL-6	: İnterlökin-6
IRP	: İron regülasyon proteinleri
LDH	: Laktat dehidrojenaz

MR	: Manyetik rezonans
BMD	: Morfojenik kemik proteinler
MDS	: Myelodisplastik sendrom
OtoHKHN	: Otolog hematopietik kök hücre nakli
RES	: Retikuloendotelial sistem
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
SQUID	: Süperiletken quantum etkileşim cihazı
TB	: Total bilirubin
TS	: Transferrin saturasyonu
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
TYS	: Tüm yaşam süresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1A: Hastaların genel ve demografik bilgileri.....	19
Tablo 1B: Hastaların genel ve demografik bilgileri.....	20
Tablo 2A: Tüm Yaşam Süresi ve Hastalısız Yaşam Süresi açısından değişkenlerin tekli ve çoklu analizi.....	23
Tablo 2B: Tüm Yaşam Süresi ve Hastalısız Yaşam Süresi açısından değişkenlerin tekli ve çoklu analizi.....	24
Tablo 3: KC demir düzeyi ile serum ferritin ve transferrin saturasyonu ilişkisi.....	25

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Demirin vücut döngüsü.....	5
Şekil 2: Vücutta demir dengesi	9
Şekil A ve Şekil B: Karaciğer demir düzeyine göre hastaların tüm yaşam süresi (TYS) ve hastalıksız yaşam süreleri (HYS) için Kaplan-Meier grafikleri.....	21
Şekil A1 ve Şekil B1: Karaciğer demir düzeyi ile serum ferritin ve transferrin saturasyonu ilişkisi.....	25

Allojenik kök hücre nakli (alloKHN) yapılan hastalarda karaciğer demir birikim düzeyinin hasta yaşam süresiyle ilişkisinin araştırılması

Özet

Giriş ve Amaç: Demir birikimi, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) yapılan hastalarda; artmış enfeksiyon, veno-okluziv hastalık ve hepatik disfonksiyonu beraberinde getirir. Serum ferritini, dünyada demir birikimini değerlendirmede kullanılan en yaygın, kolay, ucuz ve non-invaziv bir yöntemdir. Bu çalışmada amacımız; merkezimizde alloHKHN yapılan hastaların karaciğer demir birikim düzeylerinin, nakil sonrası hasta prognozu ile ilişkisini incelemek idi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Nakli Hastanesi'nde 2004-2011 yılları arasında alloHKHN yapılmış toplam 50 hasta alındı. Bu hastaların verileri dosya kayıtlarından retrospektif olarak toplandı. Hastaların KC biyopsi materyalleri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Kliniği'nin arşivlerinden bulunarak demir boyaması yapıldı. Bu gruplar arasında; graft-versus-host hastalığı (GVHH), relapse oranları, enfeksiyonlar, trombosit ve nötrofil engraftman günleri, hastalıksız yaşam süresi, tüm yaşam süresi, nakil-ilişkili mortalite oranları analiz edildi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Inc., Ill, USA) programı ile değerlendirildi. $p<0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alloHKHN yapılmış toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların 32 tanesi (%64) erkek iken 18 tanesi (%36) kadın idi. Tanı dağılımı açısından; akut myeloid lösemi (AML) 24 hastada (%48), akut lenfoblastik lösemi (ALL) 14 hastada (%28), multiple myelom (MM) 3 hastada (%6) ve diğer hastalıklar (Aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom (MDS), lenfoma, kronik myelositer lösemi (KML) ise 9 hastada (% 18) tesbit edildi.

Ortalama yaş 34.00 ± 11.48 olarak bulundu. Tüm yaşam süresi (TYS) için grade 0 hastalar 53.4 ay (41.1-65.7 ay), grade 1 hastalar 55 ay (47.2-64.5 ay), grade 2 hastalar 25.4 ay (11.5-39.4 ay), grade 3 hastalar 29.3 ay (12.3-46.3 ay) ve grade 4 hastalar ise 2.6 ay (2.0-3.3 ay) gibi sonuçlar elde edilmiştir. Karaciğer demir düzeyine göre azalma gösteren TYS , Kaplan-Meier analizleriyle de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Hastaliksız yaşam süreleri (HYS) açısından; grade 0 hastalar 47.1 ay (32.0-62.0 ay), grade 1 hastalar 36.9 ay (21.0-65.0 ay), grade 2 hastalar 23.5 ay (12.0-59.0 ay), grade 3 hastalar 27.4 ay (5.3-59.3 ay) ve grade 4 hastalar ise 2.6 ay (2.0-3.0 ay) olarak bulunmuştur. HYS için her ne kadar KC demir düzeyi arttıkça HYS azalıyor olsa da, Kaplan-Meier analizlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.093$).

Sonuç: Özellikle AlloHKHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda, karaciğer demir birikimi hastaların nakil sonrası yaşam sürelerini olumsuz şekilde etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, ferritin, demir birikimi, tüm yaşam süresi.

The investigation of relationship between the degree of hepatic iron overload and survival in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT).

Abstract

Objectives and Aim: Iron overload results in increased infection, venous-occlusive disease and hepatic dysfunction in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) recipients. Serum ferritin is the most common, easy, non-expensive and non-invasive method for evaluation of iron overload. In this study; our aim was to investigate the relationship between liver iron content and post-transplant prognosis in patients that underwent alloHSCT in our center.

Materials and Methods: A total of 50 patients that underwent alloHSCT in Stem Cell Transplantation Hospital, Faculty of Medicine, Department of Hematology, Erciyes University between 2004-2011 were enrolled in the study. The data of the patients' files have been recorded retrospectively. The liver biopsy specimens have been found from the archives of Erciyes University, Department of Pathology and stained for iron content. Graft-versus host disease (GVHD), relapse rates, infections, days of neutrophil and platelet engraftment days, disease-free survival, overall survival and transplant-related mortality rates have been analyzed among groups. The analysis of the groups have been made using IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Inc., Ill, USA) programme. $p < 0.05$ has been considered as statistically significant.

Results: A total of 50 patients have been enrolled in the study. Of the patients; 32 were (%64) male, 18 were (%36) female. The diagnosis were; acute myeloid leukemia (AML) was in 24 patients (%48), acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 14 patients(%28), multiple myeloma (MM) in 3 patients (%6) and other disorders (Aplastic anemia (AA), myelodysplastic syndrome (MDS), lymphoma, chronic myeloid leukemia (CML) in 9 (% 18) patients. The mean age was found 34.00 ± 11.48 years. For overall survival (OS); it was found (mean) grade 0 patients 53.4 months (41.1-65.7), grade 1 55 months (47.2-64.5), grade 2 patients 25.4 months (11.5-39.4), grade 3 patients 29.3 months (12.3-46.3) and grade 4 patients 2.6 months (2.0-3.3). Overall survival was correlated with the degree of liver iron content and was statistically significant for Kaplan-Meier analysis ($p < 0.001$). Disease-free survival was found (DFS); it was found (mean) grade 0 patients 47.1 months (32.0-62.0), grade 1 patients 36.9 months (21.0-65.0), grade 2 patients 23.5 months (12.0-59.0), grade 3 patients 27.4 months (5.3-59.3) and grade 4 patients 2.6 months (2.0-3.0). For DFS; it was negatively correlated with the degree of liver iron content, nevertheless it was not statistically significant for Kaplan-Meier analysis ($p = 0.093$).

Conclusion: Especially in patients with hematological malignancies that underwent alloHSCT, liver iron accumulation may effect the post-transplant survival rates negatively.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, ferritin, iron overload, overall survival.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoitik kök hücre nakli (HKHN); malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalıkta önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda Türkiye'deki birçok merkez bu tedavi seçeneğini daha ileri ve modern şartlarda hastalarına sunma imkanı bulmaktadır. Bununla birlikte, uzun ve sorunları sık olan bu süreç hastalarda ciddi morbidite ve mortalite oranlarını da beraberinde getirmektedir. Otolog (otoHKHN) ve allojenik (alloHKHN) hematopoitik kök hücre nakli yapılan hastalarda bu morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi de demir birikimidir.

Kök hücre nakli planlanan hastalar nakil öncesi dönemde hem altta yatan primer hastalığın kemik iliğini baskılaması sebebiyle, hem de uzun ve yoğun şekilde planlanmış kemoterapötik tedaviler sonucu anemi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Doğal olarak hastalara çok sayıda kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılması sonucunda hastaların çoğu artmış demir yükü ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Demir birikiminin özellikle alloHKHN yapılan hastalarda transplantasyon sonrası görülen komplikasyonlar ve hasta yaşam süresi üzerinde kesinleşmiş olumsuz etkileri vardır.

Özellikle karaciğer greft-versus host hastalığı (GVHH), nakil sonrası bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, mukozit ve idiyomatik pnomoni sendromu gibi komplikasyonlar, demir birikimi olan hastalarda sık görülmektedir. Sonuç olarak da nakil başarısı ve toplam yaşam süresi ciddi anlamda düşmektedir.

Bu çalışmanın amacı; hematolojik malignite nedeniyle alloHKHN yapılan ve demir birikimi tesbit edilen hastalarda, karaciğer demir birikim düzeylerini tesbit ederek bu verilerin hasta yaşam sürelerine olan etkisini ve prognozla ilişkisini tesbit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir metabolizması

Eritropoezis hematopoezisin en önemli basamaklarından biridir. Erişkin bir kişide, günlük kırmızı küre döngüsü 10^{11} hücre sayısını geçer. Hemoliz ve/veya kanama gibi sebepler ile artmış eritrosit kaybı durumlarında, eritrosit üretimi hızlı ve çok belirgin bir şekilde artar. Bununla birlikte, eritrositlerin aşırı üretimi (örneğin “rebound” polisitemi) çok fazla miktarda eritrosit kaybı durumlarında bile meydana gelmez. Bu sebeple, eritropoezis çok sıkı kontrol edilen ve hızlı cevapla dolaşımdaki eritrositlerin sayılarını dar bir aralıkta tutmaya çalışan bir süreçtir. Şekil 1’de insanlardaki eritropoezisin temel basamakları gösterilmiştir. Kök hücre faktörü, trombopoietin ve IL-3 gibi bir çok büyüme faktörü ile multipotent hematopoietik kök hücre eritroid progenitörlere yönlendirilir. Eritroid öncül hücrelerin en immatür basamağı yaklaşık 7 günde “colony-forming-unit erythroid” (CFU-E)’e farklılaşan “burst-forming-unit erythroid” (BFU-E)’dir. CFU-E aşamasına yaklaşıldıkça progenitörlerin proliferatif potansiyeli azalır.

Her bir CFU-E, 7 gün içerisinde birçok farklılaşma basamağından sonra (proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofilik eritroblast ve ortokromatofilik eritroblast) 8-64 arasında matür bir eritroblast kümesi geliştirir.

Ortokromatofilik eritroblastlar bölünmezler, fakat çekirdekleri ayrılır, (enükleasyon) ve dolaşıma salınan, retikülosit olarak isimlendirilen olgunlaşmamış eritrositleri oluştururlar (1). Dolaşımda bir gün geçirdikten sonra retikülositler eritrositlere dönüşür.

Eritroid progenitör hücrelerin normal çoğalması ve farklılaşması demir, folat ve vitamin B12 gibi birçok esansiyel besinlere, stromal hücreler ile etkileşime ve eritropoietin (EPO) uyarısına gereksinim gösterir.

Demir eritropoetik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immünite için gerekli olması nedeniyle esansiyel bir elementtir. Erişkin bir erkek için vücuttaki toplam demir miktarı 3500 mg'dır (50 mg/kg). Vücuttaki demirin çoğu hemoglobinler içinde dağılım gösterir (% 65; 2300 mg). Yaklaşık olarak % 10'u (350 mg) kas lifleri içinde (miyoglobin) ve diğer dokulardadır (enzimler ve sitokromlar). Kalan demir ise karaciğerde (200 mg), retikuloendotelial sistem makrofajlarında (500 mg) ve kemik iliğinde (150 mg) depolanmaktadır. Diğer yandan vücudun demiri aktif olarak vücuttan atması için bir yol olmaması sebebiyle atılımı olmadığı için, diyetteki demirin duodenumdan emiliminin düzenlenmesinin, demir homeostazisinde kritik bir rolü vardır. Demir hücrel metabolizmada ve aerobik solunumda esansiyel olduğu için bu regülasyon çok önemlidir ve demir aşırı yüklenmesi serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücre ölümüne ve toksisiteye yol açmaktadır. Bunun için demir homeostazisi sıkı bir regülasyon gerektirmektedir.

2.1.1. Demir emilimi:

Normal batı diyeti toplamda 15-20 mg, hem formunda (%10) ve non-hem formunda (iyonik, %90) demir içerir, ve günlük olarak bunların 1-2 mg'ı en çok duodenumdan emilir.

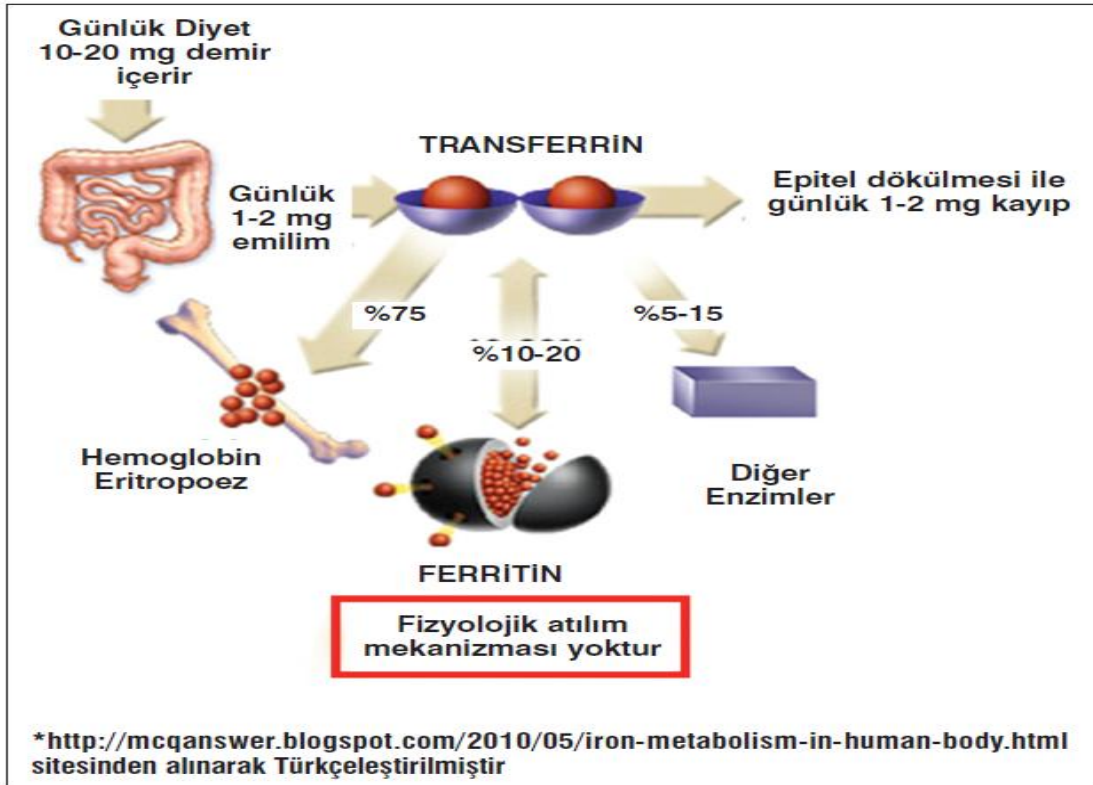
Dökülen intestinal mukoza hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıplarına karşı demir emilimi dengelenmektedir. Artan demir ihtiyacına bağlı olarak (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) günlük demir emilimi artabilir.

Diyetteki non-hem demiri esas olarak okside (Fe^{3+}) formunda bulunmaktadır. Bu formu biyolojik olmadığı için, Fe^{3+} intestinal epitelden transport olmadan önce, koenzim olarak C vitamini kullanan ferritin redüktaz enzimi tarafından Fe^{2+} formuna indirgenmelidir.

Bu işlem çinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan divalant metal transporter 1 (DMT1) enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir.

Tetrasiklin, proton pompa inhibitörü ve antiasit tedavisi, fitat (yüksek lifli diyet), kalsiyum, fenolik bileşiklerin (çay, kahve) birlikte kullanımı sonucu non hem absorpsiyonu engellenebilir. Ek olarak H. pylori enfeksiyonu yaptığı gastrik atrofi sonucunda, derin demir eksikliği anemisine neden olabilir. Hem demirinin, tam olarak tanımlanamayan bir taşıyıcı ile enterosit içine absorbe edildiği düşünülmektedir. Bir kere enterosit içine girdiğinde hem oksijenaz tarafından Fe^{+2} molekülü açığa çıkarılır ve hem olmayan molekülün geçtiği yollara katılır. Buna rağmen bazı hem molekülleri böbrek, karaciğer ve eritroblastlardaki aynı taşıyıcılardan değişime uğramadan geçerek enterositi terk etmektedir. Plazmada bulunan hem ise hemopeksin tarafından temizlenip karaciğere taşınmakta ve yıkılmaktadır. Çoğu Fe^{+2} intestinal epitelyum hücresine girince ferroportin 1 tarafından basolateral membrana salınmaktadır ve hefaestin tarafından Fe^{+3} 'e çevrildikten sonra plazmada transferine (Tf) bağlanmaktadır (2).

Ferroportin ayrıca hepatositler, makrofajlar (RES) ve plasental sinsityotrofoblastlar (fetal sirkulasyona demir girişinin kontrolü) tarafından eksprese edilmektedir.



Şekil 1: Demirin vücut döngüsü

2.1.2. Demir dağılımı ve depolanması

Kana salınan demir transferrine bağlanarak kullanılacağı ve depolanacağı yerlere taşınmaktadır. Fizyolojik sınırlarda transferinin demir bağlama kapasitesinin % 30-40'ı kullanılmaktadır, bu yüzden transferrine bağlı demir yaklaşık 4 mg'dır, fakat bu en dinamik demir havuzudur. Transferrindeki demir hedef hücreye (temel olarak eritroid hücreler, yanında immün ve hepatik hücreler) reseptör bağımlı endositoz tarafından alınmaktadır.

Eritroblast içerisindeki mitokondrial hem sentezinin son basamağı olan protoporfirin IX'a demir sağlanmasında ve mitokondri içine demirin taşınmasında görev yapan mitoferrinin kritik bir rolü vardır. Son çalışmalarda gelişmekte olan eritroid hücrelerde, demirin siderozomlardan mitokondri içine direkt geçebildiğine dair bulgular mevcuttur.

Gereksinim fazlası demir ise ferritin şeklinde depolanır. Makroglar ve karaciğer en önemli depolar olmasına rağmen, transferine bağlı demir fonksiyonel ihtiyacı karşılayan en önemli kaynaktır. Demirini hücre içine bırakmış apotransferrin (apoTf)-TfR kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve Tf yeniden kullanılmak üzere plazmaya salınır.

Transferrin reseptörü disülfid bağları ile bağlı iki subünitten oluşmuştur. İki ayrı genle kodlanan iki farklı tür TfR vardır (TfR1 ve TfR2). Bunlardan TfR1 duodenal kript bazolateral membranında ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde (özellikle de kemik iliği eritroid öncüllerinde) bulunurken, TfR2 en çok karaciğerde, kan hücrelerinde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur (3).

Karaciğere demir depoları ile ilgili sinyalleri iletmede TfR2 önemli rol oynar. Transferrin reseptörünün ekstrasellüler parçası serumda bulunur. Serum TfR'nin kaynağı olgunlaşan eritrositlerden dökülen TfR olduğu için, serum TfR ölçümü direkt olarak organizmanın demire olan ihtiyacını, plazma demir döngüsü ve eritropoetik aktivite düzeyini öngörmek amacıyla kullanılabilir.

Günlük üretilen 300 milyon adet eritrosit için gerekli demirin (20-30 mg) çoğu makrofajlardaki demir döngüsünden elde edilir. Bu sebeple günlük 1-2 mg demir emilimi ancak günlük demir kaybının karşılayabileceğinden, eritropoezis için kemik iliğinin demir ihtiyacının karşılanmasında demirin vücuttaki iç döngüsü çok önem taşır.

Makrofajlar fagosite ettikleri eritrositlerden demir alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 benzeri bir transport proteini olan Nramp-1 yolu ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanmaktadır.

Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır Hepatositten ve makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenebilmesi için yine ferrik (Fe^{+3}) forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon işleminde plazmada bulunan, bakıra bağlı ferriksidaz işlevi gören seruloplazmin rol alır.

2.1.3. Hücresel düzeyde demir düzenlenmesinin moleküler kontrolü:

Demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonel düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin reseptörü ve DMT1'in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve aminolevulinik asit sentezinin sentezlerini durdurur.

Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücre demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmektedir (4).

Hücre demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup, degradasyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak demir depolanır.

2.1.4. Sistemik demir düzenlemesinin kontrolü:

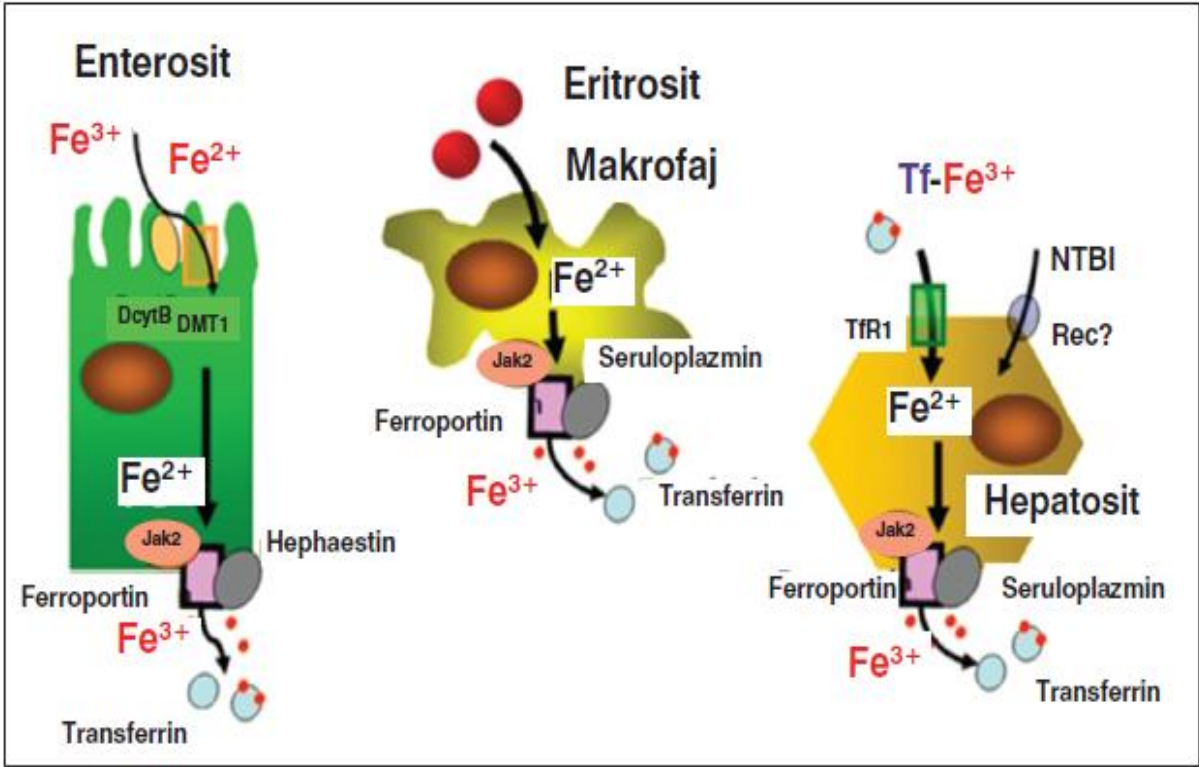
Hepsidin, vücuttaki artmış demir ve enflamasyona bağlı olarak hepatositlerde sentezlenen 25 aminoasit içeren bir peptittir. Depo demirine ve eritropoezisin ihtiyacına göre, demiri hücreden dışarı çıkaran hücre yüzeyindeki ferroportin ekspresyonunu kontrol eder. Hepsidin sentezi, demir tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir (5). Bu düzenlemeyi kemikteki morfojenik proteinler olan (BMDs)- SMAD ile ve STAT (signal transducer and activator of transcription) proteinleri aracılığıyla enflamatuar sitokinlerle yapar.

Hipoksi, demir eksikliği ve eritropoetik büyüme tarafından tam olarak anlaşılammış yollarla azaltarak düzenler.

Normal ve patolojik şartlarda demir emiliminde ve tüketimindeki değişiklikler serum transferrin saturasyonunda büyük değişikliklere yol açmakta bu da hepatositlere holotransferrin tarafından yansıtılmaktadır. Demir durumunun hissedilmesini holotransferrin sağlamaktadır. Hepatositler sadece demir reglaturan hormon olan hepsidini yapan ve salgılayan hücreler değil aynı zamanda sistemik demir dengesini yansıtan plazma holotransferrin konsantrasyonunun sensörleridir. Holotransferrin konsantrasyonları hepsidin mRNA konsantrasyonlarını hemojüvelin/BMP'e bağımlı yol üzerinden ayarlamaktadır. Bütün vücudun demir durumu transferin saturasyonu ile HFE-TfR1 kompleksine yansıtılmakta ve TfR2 ye iletilmektedir. Sonuçta transferrin saturasyonu arttığında demiri azalmaya yönelik olaylar başlar.

Hepsidinin ferroportine bağlanması, onun hücre içine alınması ve lizozomal parçalanmaya yol açar. Bunun sonucunda ferroportinin membrandan kaybına yol açar. Hepsidin/ferroportin sistemi ayrıca patojenlerin demiri almalarını engelleyerek konakçı savunmasına katkı sağlar. İnterlökin 6 (IL-6) ve diğer sitokinlerle hepsidinin arttığı, hemoglobin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demiri, emilimi engelleyerek azalttığı, makrofajlardan demir atılımını azalttığı, hepsidinin arttığı bütün durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir.

Hepsidinin hipoferritinemi yapıcı etkisi yanında eritroid öncü hücrelerinin çoğalmalarını ve yaşamlarını bozarak eritropoezi baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir. Anemi ve hipokside ise tersine hepsidin sentezi azalır, hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bunun sonucunda demir emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı artar.



Şekil 2: Vücutta demir dengesi

2.1.5. Enflamasyonun demir homeostazisi ve eritropoezis üzerindeki etkileri:

Anemi kronik enflamatuvar hastalıkların yaygın bir komplikasyonudur. Kronik hastalık anemisi, birkaç fizyopatolojik mekanizma (sitokinler) içermektedir:

a. Diseritropoezis, eritrosit hasarı ve artmış eritrofagositoza bağlı eritrosit ömrünün

kısalması (Tümör Nekroz Faktör - α)

b. Sistemik başlangıçlı juvenil kronik artritde (İnterlökin-1, TNF- α) olduğu gibi anemiye karşı yeterli eritropoetin yanıtının olmayışı

c. Eritroid hücrelerin eritropoetine yanıtının bozulması (İnterferon- α , IL-1, TNF- α , hepcidin)

d. Eritroid hücrelerin proliferasyonunun ve diferansiyasyonunun inhibe olması (IFN- α , IL-1, TNF- α , α 1-antitripsin)

e. Makrofajlardaki artmış DMT1 (IFN- α) ve TFR (IL-10) ekspresyonu ile enterositlerdeki ve makrofajlardaki azalmış ferroportin-1 ekspresyonuna bağlı (IFN-gamma-IL6'ye bağlı artmış hepsidin konsantrasyonuna bağlı) demirin emiliminin, geri dönüşümünün inhibisyonun ve artmış ferritin sentezine (TNF α , IL1, IL6, IL10) bağlı patolojik demir homeostazisi.

2.2. AlloHKHN sonrası demir birikimi ve tedavi yaklaşımları

Demir birikimi, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) yapılan hematolojik maligniteli hastalarda sık görülen bir durumdur. Bu durum, hem hastaların altta yatan primer hastalığına bağlı bozulmuş hematopoez sonrası, hem de kemoterapötik uygulamalarının yaptığı myelosupresyona bağlı ortaya çıkan anemiye düzeltmeye dönük multiple kan transfüzyonları sonucu gelişir (6,7).

Demir birikimi beraberinde akut ve kronik olmak üzere nakil sonrası dönemde ciddi komplikasyonları da beraberinde getirir (8-10). Temelde demir birikimi serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkışını artırır ve bu da doku hipoksisi ile birlikte doku ve organ hasarına sebep olur.

Özellikle erken dönem infeksiyonlar (septik şok, bakteremi, pnomoni ve enfeksiyöz kolit vs.), mukozit, kronik karaciğer hastalığı ve idiyomatik pnomoni sendromu önde gelen sorunlardır. Son dönemlerde demir metabolizmasındaki rolü anlaşılmaya çalışılan peptid yapıda bir hormon olan hepcidin, temelde karaciğerden salınarak demir karşıtı bir etki ile görev yapmaktadır (11). Bunun yanısıra; böbrek ve barsaklardan da eksprese edildiği bilinmektedir.

Düşük hepcidin seviyeleri, artmış demir alımı ve şiddetli olgularda herediter hemokromatozis ile sonuçlanır. Buna karşın artmış serum hepcidin seviyesi, demir kullanımını kısıtlayacak ve inflamatuvar süreçlerdeki kronik anemi kliniğini ortaya çıkaracaktır.

Kanda ve arkadaşlarının (12) yapmış olduğu bir çalışmada alloHKHN yapılmış 55 hematolojik maligniteli hastada, nakil öncesi serum hepcidin seviyelerinin nakil sonrası komplikasyonlarla olan ilişkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda; nakil öncesi yüksek hepcidin seviyesi olan hastalarda nakil sonrası görülen enfeksiyöz komplikasyonlar, serum hepcidin seviyeleri düşük olan hasta grubuna göre daha fazla görülmüştür.

Demir birikimi allojenik HKHN öncesi ve sonrasında, hematolojik malignite tanısı almış hastalarda sık görülen bir durumdur çünkü uzunsüren tedavi süreçlerinde sık sık eritrosit suspansiyonu almaları gerekmektedir (13,14). Son yıllarda ortaya konan bazı veriler vücutta biriken demir elementinin hastalarda kısalmış yaşam sürelerine ve komplikasyonlarda artışa sebep olabileceği yönündedir. Bu komplikasyonların önde gelenleri; KC hasarı (15,16), sinusoidal obstrüksiyon sendromu (17) ve enfeksiyondur (18,19).

Nakil sonrası demir takibi açısından önerilen, serum ferritinin 1yıllık takibinin yapılması gerçeği vardır. Ancak, alloHKHN yapılan hastalarda demir birikiminin nasıl tedavi edilmesi gerektiği ile ilgili olarak netleşmiş bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Yakın zamanda yapmış olduğumuz bir çalışmada (20) alloHKHN yapılan hastalarda serum ferritin düzeyinin demir birikimi açısından iyi bir gösterge olabileceğini ve nakil öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin kısalmış yaşam süreleri ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu gösterdik.

2.3. Demir birikiminin değerlendirilmesi

Günümüzde bilinmektedir ki; artmış demir yükü protein oksidasyonu, membran lipid peroksidasyonu ve nükleik asit modifikasyonuna yol açarak doku hasarlanmasına neden olur. Burada temel olarak, hidrojen peroksidin reaktif oksijen türevlerine dönüşümü söz konusudur (21). Ferritin bir akut faz reaktanıdır ve her zaman total vücut demir depolarını göstermeyebilir. Bununla birlikte, total vücut demirini ölçme açısından kullanılan en yaygın ve uygun fiyatlı metoddur. Yükselmiş ferritin seviyeleri aynı zamanda bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte görülebilir veya alloHKHN dışında maligniteli hastalarda da olabilir. Bu konuda literatürde demir birikiminin kalp ve karaciğer (KC) gibi organlarda etkileriyle ilgili yayınlanmış tecrübeler vardır (22).

Günlük pratik tıpta, total vücut demir düzeylerini belirleme açısından KC biyopsisi altın standart metod olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, bu metodun önemli dezavantajlarından birkaçı; hastalarda biyopsi öncesi var olan trombositopeni ve kanama bozukluklarıdır. Ayrıca, güvenilir sonuçların elde edilebilmesi için çoklu biyopsi örneklerinin alınmasını öneren çalışmalar mevcuttur (23).

Demir birikiminin tesbitinde öne çıkan yöntem ve cihazlar için; super iletken quantum etkileşim cihazı (SQUID) yöntemi önemli metodlar arasındadır (24). Bu metodla ölçülen demir düzeyi, biyopsi yapılarak tesbit edilmiş KC demir düzeyi ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Bununla birlikte, dünyada bu yöntem sadece sayılı merkezlerde bulunan bir yöntem olarak kullanılabilir. (25).

Dual-enerji BT (DECT) ilk olarak 1976'da kullanılmıştır ancak klinik kullanımı son derece kısıtlı idi (25). Kalp demir birikimi DECT ile tesbit edilebilir ve bu nedenle özellikle kapalı alan korkusu olup MR tetkiki yaptıramayan hastalarda kullanılabilir. (26). DECT aynı zamanda KC'de demir ve yağ düzeyi tayini için de kullanılabilir (27).

Demir birikiminin tesbitinde manyetik rezonans (MR) kullanımı 1980'lere dayanmaktadır ancak pratik kullanıma girmesi son 10 yılda artmıştır. Kalp ve KC demir birikiminin tesbitinde yaygın şekilde kullanılmaktadır ve KC biyopsileriyle korelasyonu üst düzeydedir.

2.4. AlloHKHN hastalarında demir birikimi ve komplikasyonları

Allogeneic hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) yapılan hastalar çoğunlukla tedavi süreçlerinde sık sık kan ve kan ürünleri almaya ihtiyaç duymaktadırlar. Özellikle eritrosit suspansiyonu verilen hastalarda zaman içinde artmış demir düzeyi hastalarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (28-29).

Transfüzyon-ilişkili demir birikimi de denebilecek olan bu durum kök hücre nakli yapılan hastalarda önemli bir komplikasyon olarak durmaktadır ve yakın zamanda yayınlanmış bazı rehberler kök hücre nakli yapılmış hastalarda demir birikimi için tarama yapılmasını önerir hale gelmiştir (30).

Yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalar nakil sonrası erken dönemde görülen mukozit, bakteremi ve ateş gibi toksik ve enfeksiyöz komplikasyon belirtilerin demir birikimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (31).

Demir birikimi ile nakil sonrası artmış risk bulunan GVHH ve enfeksiyonlar için öne sürülen sebepler net olarak ortaya konabilmiş değildir. Bununla birlikte; KC ve barsak mukozası demir regulasyonunda yer alan hepcidin anti-mikrobiyal peptid (HAMP) gibi gen yapılarını eksprese eder. Bu gen de GVHH'nın hedefleri içerisinde olan hepcidin ve ferroportin gibi önemli molekülleri kodlar (32).

İnterlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınması direkt olarak hepcidin ekspresyonunu etkileyebilir çünkü IL-6 hepcidinin STAT 3 üzerinden etki ederek önemli bir uyarıcısıdır. GVHH; aktive olmuş donör T lenfositler ile Fas-ligand ekspresyonu arasındaki etkileşim ile ortaya çıkan bir durumdur ve enterosit ile hepatositleri de hedef alır (33). Bu nedenle, T-lenfosit aracılı doku hasarı demir dengesini bozar bu da kontrol edilemeyen demir birikimine sebep olur, sonuçta GVHH ile enfeksiyon ilişkili doku hasarlanma süreci başlar.

Pullarkat ve arkadaşları (34); artmış serum ferritin seviyelerinin (>1000 ng/ml) nakil sonrası dönemde artmış enfeksiyon ve akut graft-versus host hastalığı (GVHH) ile doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu sonuç ise, hastaların tüm yaşam süresi (TYS) açısından da olumsuz bir durumdur. Artmış demir yükünün hangi mekanizma ile enfeksiyon riskini arttırdığı net değildir ancak, doku sıvılarında bulunan demir içeriğinin bakteri ve mantar türleri için besin kaynağı olarak kullanıldığına dair veriler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35).

Armand ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (36), 590 alloHKHN yapılmış hasta grubunda nakil öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin kısalmış 5 yıllık yaşam süreleriyle doğru orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır ($p < 0.001$). Bu sonuçla; nakil öncesi dönemde yüksek serum ferritin seviyeleri artmış mortalite ile ilişkili bir durum olarak tanımlanmıştır.

2.5. Demir bağlayıcı tedavi yöntemleri

2.5.1. Flebotomi

Flebotomi artmış demir birikimini azaltmak adına basit ve etkili bir yöntemdir. Bu tedavi şakli trombosit sayısı yeterli olan, venöz giriş yerinde sıkıntısı olmayan hastalarda güzel sonuçlar vermektedir.

Bununla birlikte, anemisi olan hastalarda nakil sonrası dönem için bu yöntem bir dezavantaj gibi durmaktadır. Flebotomide hasta uyumu genelde iyidir ve maliyeti düşüktür.

Busca ve arkadaşları (37), flebotominin artmış demir birikim düzeylerini düşürmede etkin olabileceğini gösteren bir çalışma yapmışlardır. Flebotomi kolay bir yöntem olmasına rağmen ilk işlem sonrasında hastaların önemli bir kısmı tedavinin devamında sıkılma ya da korku hissetmektedirler. Bu nedenle, flebotomi yönteminin nakil yapılan hasta grubunda uzun süreli bir tedavi olamayacağı yönünde kanaat oluşmuştur.

2.5.2. Deferoxamine

Deferoxamin yaklaşık 40 yıl önce üretilmiş bir ilaç olup demir birikimi olan hastalarda yaşam kalitesi ve yaşam süresinde iyileştirmede önemli etkileri vardır. (38). Bununla birlikte, hasta uyumunda sıkıntılar vardır çünkü oral etkisinin zayıf olması nedeniyle gece boyu derialtı veya damariçi kullanımı zorunludur (39). Deferoxamin haftada 5-7 gece verilmelidir ve bu durum özellikle pediatrik yaş grubunda ilacın en önemli dezavantajı gibi görünmektedir.

2.5.3. Deferiprone

Deferiprone Avrupa ülkeleri ve ABD dışındaki birkaç ülkede kullanılmaya başlanmış olan ilk demir bağlayıcı ilaçtır. Kısa yarı ömrü vardır (3-4 saat) ve bu nedenle günde 3 kez alınması gereklidir. Bu durum uzun tedavi süreleri göz önüne alındığında ilacın kullanımı için önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Artropati, nöropati ve agranulositoz gibi muhtemel yan etkiler ilaç kullanımının yarıda kalmasına neden olabilir (40). Ayrıca, bulantı, kusma , diare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler de görülebilir (41).

2.5.4. Deferasiroks

Deferasiroks günde bir kez alınan ve oral kullanımı olan ilk tridentate yapıda bird emir bağlayıcı ajandır. Dünyada birçok ülkede onay almış ve 2 yaş ve üzeri demir birikimi bulunan hastalarda kullanımı devam eden bir tedavi aracıdır.

Etkinlik ve güvenilirlik durumu daha çok talasemili hastalarda değerlendirilen bir ilaç olan deferasiroks; MDS, orak hücreli anemi, aplastik anemi gibi hastalıklarda da kullanılmıştır (42, 43). Standart kullanıma başlama dozu 20 mg/kg/gün' dür bununla birlikte doz titrasyonu serum ferritin seviyesine göre yapılabilir.

En sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerine olup diare, bulantı ve karın ağrısı şeklindedir (44). Buna ilaveten, böbrek toksisitesi nedeniyle siklosporin ya da takrolimus kullanan hastalarda dikkat edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) yapılan 50 hasta dahil edildi. Bu hastalar alloHKHN yapılmış ve ya demir birikimi şüphesi nedeniyle (serum ferritin>1000 ng/ml olan ve transferrin saturasyonu>%45 olanlar), ya da 1 aydan fazla süren yüksek KC fonksiyon testi olup, tanı koyma amaçlı KC biyopsisi yapılmış olan hastalardı. Hastaların dosya kayıtları incelenerek, uygun kriterleri sağlayanlar tesbit edildi. Bu hastaların, daha önceden tanı amaçlı yapılmış KC biyopsi materyalleri bulunarak demir boyamaları yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Onay numarası: 2014/226).

Demir düzeyleri 0-4 arasında evrelendirilerek, hastaların diğer dosya bilgileri ile ortak analizleri yapıldı. Özellikle hastaların KC demir birikim düzeyleri ile yaşam süreleri arasındaki muhtemel ilişkinin ortaya konması adına analizler gerçekleştirildi.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Allojenik Hematopoietik kök hücre nakli olması (alloHKHN)
2. KC'de demir birikimi tesbit edilmesi (biyopsi)
3. Yaş aralığı 16-65 olması

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Herediter Hemakromatoz tanısı almış olması
2. Yaşı 16'dan küçük ve 65'ten büyük olması

3.2. Demir düzeyinin belirlenmesi

Hastaların KC biyopsi materyallerinin hazır preperatları temin edilerek yeni kesitleri alındı. Daha sonrasında demir içeriği açısından aynı patolog tarafından Prusya mavisi ile boyanarak 0-4 arasında değişen ölçümlere göre derecelendirme yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve histogram, q-q grafikleri ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Siegel-Castellan testi ile incelendi. Veriler sıklık ve yüzde, ortalama ve standart sapma veya ortanca (25. ve 75. yüzdeler) ile ifade edildi.

Tüm sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri açısından karaciğer demir düzeyi evreleri arasında sağkalım olasılığının hesaplanması ve evreler arası karşılaştırılması için Kaplan-Meier sağkalım grafikleri çizildi ve Log-rank testi uygulandı. Risk faktörlerinin sağkalım üzerindeki etkilerini incelemek üzere Cox regresyon analizi uygulandı. Her risk faktörü için tüm sağkalım ve hastalısız sağkalım açısından risk durumları hazard oranı ve %95 güven düzeyi ile birlikte hesaplandı.

Tekli modellerde $p < 0.10$ düzeyinde anlamlı bulunan risk faktörleri çoklu modele alındı ve Wald istatistiği ve backward eleme yöntemi kullanılarak bağımsız risk faktörleri belirlendi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Inc., Ill, USA) programı ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alloHKHN yapılmış toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların 32 tanesi (%64) erkek iken, 18 tanesi (%36) kadın idi. Tanı dağılımı açısından; akut myeloid lösemi (AML) 24 hastada (%48), akut lenfoblastik lösemi (ALL) 14 hastada (%28), multiple myelom (MM) 3 hastada (%6) ve diğer hastalıklar (Aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom (MDS), lenfoma, kronik myelositer lösemi (KML) ise 9 hastada (% 18) tesbit edildi. Ortalama yaş 34.00 ± 11.48 olarak bulundu.

Hazırlama rejimleri açısından dağılım şöyle idi; Busulfan (Bu) / Siklofosfamid (Cy) 33 hastada (%66), Cy / Total Vücut Işınlaması (TVI) 10 hastada (% 20), Fludarabin (Flu) /Bu 2 hastada (%4), Anti-timosit Globulin (ATG) /Flu/Cy 2 hastada (%4), ATG/Flu/Bu 1 hastada (%2) ve Flu / Cy 2 hastada (%4) olarak bulundu. Hastaların genel demografik ve hastalık, tedavi bilgileri Tablo 1A ve Tablo 1B'de verilmiştir.

Tablo 1A: Hastaların genel ve demografik bilgileri

Değişken	İstatistik
Yaş (yıl)	34.00±11.48
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	32(64.0)/18(36.0)
Enfeksiyon (Yok/Var)	8(16.0)/42(84.0)
Enfeksiyon Türü	
Bakteriyel	14(32.6)
Mantar	7(16.3)
Viral	4(9.3)
Bakteriyel & Mantar	6(14.0)
Bakteriyel & Viral	6(14.0)
Bakteriyel, Mantar & Viral	6(14.0)
Trombosit Engraftmanı (gün)	12.00(10.00-14.25)
Notrofil Engraftmanı (gün)	14.00(13.00-16.00)
Verici Grup Cinsiyeti (Uyumlu/Uyumsuz)	26(58.0)/21(42.0)
Tanı	
AML	24(48.0)
ALL	14(28.0)
Diğer	12(24.0)
Tanı-Nakil süresi (<12 ay / >12 ay)	39(78.0)/11(22.0)
Rejim	
CY-BU	33(66.0)
CY-TVI	10(20.0)
Diğer	7(14.0)
Myeloablative/Nonmyeloablative	43(86.0)/7(14.0)
Doku Uyumu (Full-match/miss-match)	46(92.0)/4(8.0)

ALL:Akut myelositer lösemi, **AML:**Akut lenfositler lösemi, **Cy:**Siklofosamid, **Bu:** Busulfan, **TVI:** Total vücut ışınlanması. Veriler n(%), ortalama±SS veya ortanca(25p-75p) olarak ifade edildi.

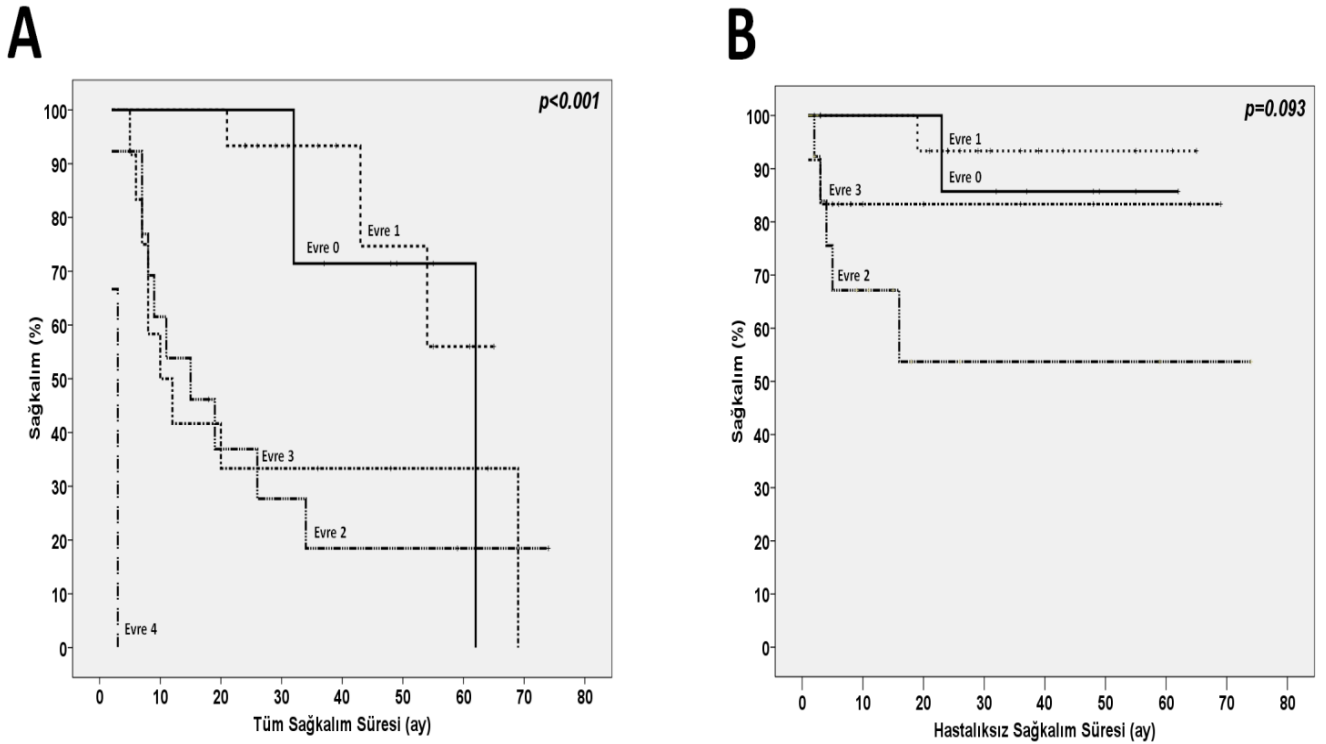
Tablo 1B: Hastaların genel ve demografik bilgileri

Değişken	İstatistik
Hücre Miktarı	7.04±1.58
Akut GVHH (Yok/Var)	35(70.0)/15(30.0)
Kronik GVHH (Yok/Var)	7(14.0)/43(86.0)
TB (mg/dl)	0.83(0.70-1.31)
DB (mg/dl)	0.30(0.20-0.49)
GVHH Düzeyi	1.00(1.00-2.00)
Exitus (Sag/Ex)	22(44.0)/28(56.0)
Nuks (Yok/Var)	41(82.0)/9(18.0)
Peritx Mortalite (Yok/Var)	47(94.0)/3(6.0)
KC Demir Düzeyi	
Evre 0	7(14.0)
Evre 1	15(30.0)
Evre 2	13(26.0)
Evre 3	12(24.0)
Evre 4	3(6.0)
AST (U/l)	81.50(42.75-208.25)
ALT (U/l)	136.50(69.50-228.00)
ALP (U/l)	164.50(117.25-261.25)
GGT(U/l)	188.00(65.75-335.00)
LDH (U/l)	270.00(186.25-348.25)
Albumin (gr/dl)	3.80(3.20-4.13)
Demir (µg/dL)	108.00(58.25-178.75)
Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dL)	256.50(205.75-285.00)
TS (%)	42.43(25.65-81.81)
Ferritin (ng/ml)	1285.70(752.53-2394.33)
HBsAG (Negatif/Pozitif)	46(92.0)/4(8.0)
AntiHBs (Negatif/Pozitif)	34(68.0)/16(32.0)
AntiHCV (Negatif/Pozitif)	50(100.0)/0(0.0)
HBV DNA (Negatif/Pozitif)	49(98.0)/1(2.0)

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP:alkalen fosfataz, GGT:gama-glutamil transpeptidaz, GVHH:graft versus host hastalığı, LDH:laktat dehidrojenaz, TS:transferin saturasyonu, TB:total bilirubin, DB:direkt bilirubin.

KC demir düzeyleri ve yaşam ilişkisi (Tüm Yaşam Süresi ve Hastaliksız Yaşam Süresi)

Hastaların KC demir birikim düzeylerine göre yaşam sürelerinin bundan olumsuz etkilenip etkilenmediği temel hedefler arasında idi. Bu sonuçlar ışığında; tüm yaşam süresi (TYS) için grade 0 hastalar 53.4 ay (41.1-65.7 ay), grade 1 hastalar 55 ay (47.2-64.5 ay), grade 2 hastalar 25.4 ay (11.5-39.4 ay), grade 3 hastalar 29.3 ay (12.3-46.3 ay) ve grade 4 hastalar ise 2.6 ay (2.0-3.3 ay) gibi sonuçlar elde edilmiştir. KC demir düzeyine göre azalma gösteren TYS , Kaplan-Meier analizleriyle de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde hastaliksız yaşam süreleri (HYS) açısından; grade 0 hastalar 47.1 ay (32.0-62.0 ay), grade 1 hastalar 36.9 ay (21.0-65.0 ay), grade 2 hastalar 23.5 ay (12.0-59.0 ay), grade 3 hastalar 27.4 ay (5.3-59.3 ay) ve grade 4 hastalar ise 2.6 ay (2.0-3.0 ay) olarak bulunmuştur. HYS için her ne kadar KC demir düzeyi arttıkça HYS azalıyor olsa da, Kaplan-Meier analizlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.093$). Bu verilere ait Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.



Şekil A ve Şekil B: Karaciğer demir düzeyine göre hastaların tüm yaşam süresi (TYS) ve hastaliksız yaşam süreleri (HYS) için Kaplan-Meier grafikleri.

TYS için ölüm riskindeki artış (Hazard oranı:HO) durumuna tekli analiz ile bakılacak olursa; Grade 1 hastalarda HO:0.54 (0.11-2.66), Grade 2 hastalarda HO:3.15(0.85-11.64), Grade 3-4 hastalarda ise HO: 3.71(1.03-13.33) olarak bulundu. Benzer şekilde TYS için çoklu analizde bu risk artışları; Grade 1 hastalarda HO:0.33 (0.06-1.73), Grade 2 hastalarda HO:2.47 (0.65-9.34), Grade 3-4 hastalarda ise HO:4.00 (1.10-14.63) şeklindeydi.

HYS açısından ölüm riskindeki artış durumuna tekli analiz ile bakılacak olursa; Grade 1 hastalarda HO:0.48 (0.03-7.67), Grade 2 hastalarda HO:4.98 (0.56-44.18), Grade 3-4 hastalarda ise HO:1.71 (0.15-19.29) olarak bulundu. TYS için çoklu analizde risk artışları anlamlı düzeyde değildi. Bu analizler Tablo 2A ve Tablo 2B'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2A: Tüm Yaşam Süresi ve Hastaliksız Yaşam Süresi açısından değişkenlerin tekli ve çoklu analizi

Risk Faktörü	Tüm Yaşam Süresi		Hastaliksız Yaşam Süresi	
	Tekli HO (%95 GA)	Çoklu HO (%95 GA)	Tekli HO (%95 GA)	Çoklu HO (%95 GA)
Yaş	1.02(0.99-1.06)	-	0.93(0.86-1.01)	0.92(0.85-0.99)
Cinsiyet				
Erkek	1.00	1.00	1.00	-
Kadın	1.97(0.91-4.27)	3.48(1.43-8.47)	0.99(0.25-3.98)	-
Enfeksiyon				
Yok	1.00	-	1.00	-
Var	2.39(0.71-8.03)	-	1.96(0.24-15.76)	-
Verici grup cinsiyeti				
Uyumlu	1.00	-	1.00	-
Uyumsuz	0.50(0.23-1.12)	-	0.58(0.14-2.33)	-
Tanı				
AML	1.00	-	1.00	-
ALL	1.70(0.72-4.05)	-	2.97(0.71-12.44)	-
Diğer	0.67(0.23-1.90)	-	0.53(0.06-5.13)	-
TanıTX	2.39(1.02-5.62)	-	3.60(0.96-13.52)	5.10(1.21-21.40)
Rejim				
CY-BU	1.00	-	1.00	-
CY-TVI	0.83(0.31-2.27)	-	0.46(0.06-3.83)	-
Diğer	0.77(0.26-2.28)	-	1.26(0.25-6.28)	-
Myeloablative/Nonmyeloablative				
Nonmyeloablative	1.00	-	1.00	-
Myeloablative	1.24(0.43-3.60)	-	0.68(0.14-3.27)	-
Doku uyumu				
Miss-match	1.00	-	1.00	-
Full-match	1.27(0.38-4.28)	-	3.16(0.66-15.23)	-
Hücre miktarı	1.04(0.83-1.31)	-	0.83(0.53-1.32)	-

HO: Hazard (risk) oranı; **GA:** Güvenlik aralığı

Tablo 2B: Tüm Yaşam Süresi ve Hastaliksız Yaşam Süresi açısından değişkenlerin tekli ve çoklu analizi

Risk Faktörü	Tüm Yaşam Süresi		Tüm Yaşam Süresi	
	Tekli HO(%95 GA)	Çoklu HO(%95 GA)	Tekli HO(%95 GA)	Çoklu HO(%95 GA)
Akut GVHH				
Yok	1.00	-	1.00	-
Var	1.72(0.80-3.67)	-	0.33(0.04-2.64)	-
Kronik GVHH				
Yok	1.00	-	*	-
Var	0.41(0.15-1.09)	-	*	-
KC Demir Düzeyi				
Evre 0	1.00	1.00	1.00	-
Evre 1	0.54(0.11-2.66)	0.33(0.06-1.73)	0.48(0.03-7.67)	-
Evre 2	3.15(0.85-11.64)	2.47(0.65-9.34)	4.98(0.56-44.18)	-
Evre 3-4	3.71(1.03-13.33)	4.00(1.10-14.63)	1.71(0.15-19.29)	-
log(Ferritin)	3.38(1.32-8.68)	-	1.99(0.40-9.85)	-
TS	1.01(1.00-1.03)	-	1.01(0.99-1.04)	-
HBsAg				
Negatif	1.00	-	*	-
Pozitif	0.24(0.03-1.82)	-	*	-

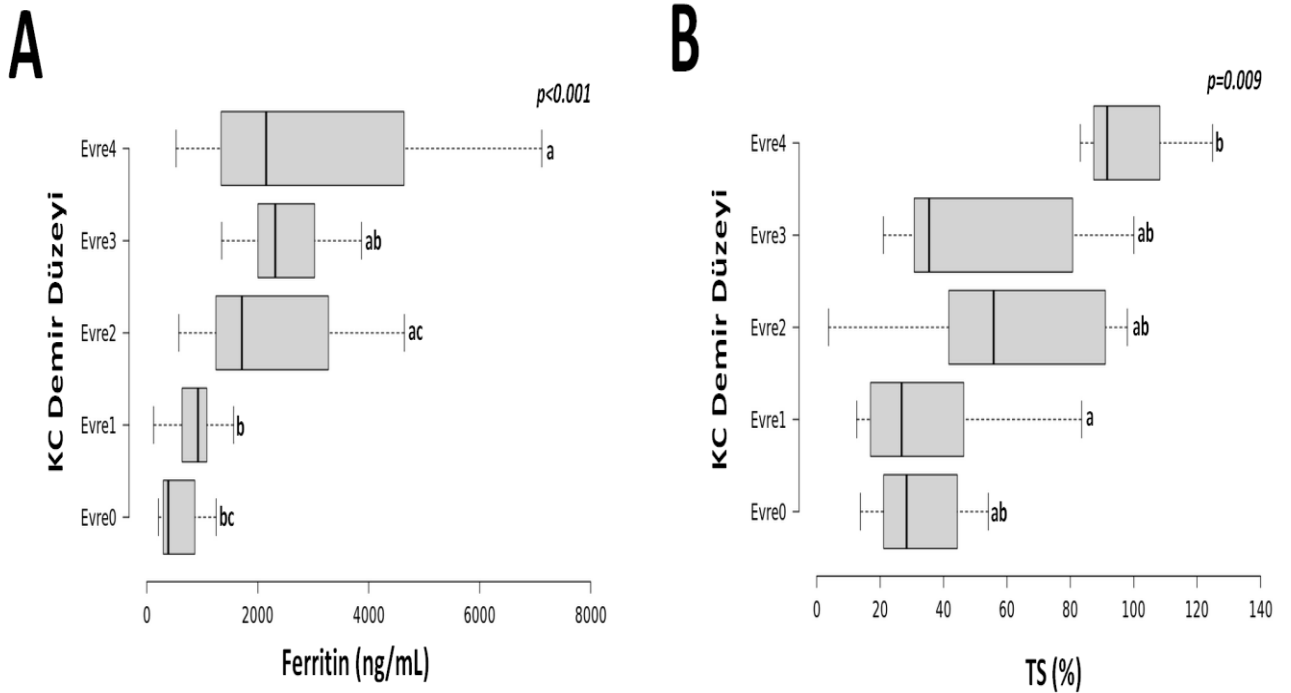
KC demir düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

KC demir birikiminin KC enzim bozukluğu yaptığı ve uzun sürebileceği bilinmektedir. Bu nedenle yapılan; KC demir düzeyi ile alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transpeptida (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH) ve albumin gibi KC göstergelerinin yanı sıra serum ferritin, transferrin saturasyonu (TS) ilişkileri de değerlendirildi. Buna göre; ALT, AST, ALP, GGT ve albumin düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Demir değişkenleri açısından; serum ferritin seviyeleri KC demir birikimi ile doğru orantılı şekilde yüksek bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$). Aynı şekilde TS oranları da KC demir birikimi ile doğru orantılı şekilde yüksek bulundu ve istatistiksel anlamlılık vardı ($p=0.009$). Bu iki veriye ait bulgular Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3: KC demir düzeyi ile serum ferritin ve transferin saturasyonu ilişkisi

KC demir düzeyi	Ferritin (ng/ml) (median, min-max)	TS (%) (median, min-max)
Evre 0	386 (210-5904)	28.3 (13.7-54.1)
Evre 1	922 (123-1565)	26.7 (12.6-83.5)
Evre 2	1689 (576-14865)	49.8 (3.6-97.9)
Evre 3	2272 (1348-3869)	43.7 (21.0-100.0)
Evre 4	2150 (527-7119)	91.6 (83.1-124.8)
p değeri	<0.0001	0.009

Her iki göstergenin (TS ve ferritin) KC demir düzeyi ile ilgili olan doğru orantılı değişime ait görüntü Şekil A ve Şekil B’de verilmiştir.



Şekil A1 ve Şekil B1: Karaciğer demir düzeyi ile serum ferritin ve transferin saturasyonu ilişkisi. Her iki değişken de serum ferritin ile doğru orantılı olarak artmaktaydı (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p = 0.009$).

Enfeksiyöz olaylar

50 hastanın toplam 42'sinde (%84) dosya kayıtlarından enfeksiyon varlığı tesbit edildi. En sık neden olarak 14 hastada (% 33.3) bakteriyel nedenler, daha sonrasında ise fungal sebepler 7 hastada 7(% 16.6), viral nedenler 4 hastada (% 9.5) ve diğer nedenler (% 40.6) olarak bulundu. Enfeksiyonların en sık görüldüğü yerler; akciğer (%78), kateter (%26) ve yumuşak doku (%22) idi. Bazı hastalarda her iki veya üç durumun birlikteliği söz konusu idi. Enfeksiyon varlığı açısından; enfeksiyon olanlarda olmayanlara göre ciddi anlamda artmış bir ölüm riski söz konusu idi.

Bu açıdan; tüm yaşam süresi ne (TYS) bakıldığında HO: 2.39(0.71-8.03) olarak bulundu ve bu durum enfeksiyon alan hastalarda yaklaşık 3 kat artmış ölüm riski anlamına gelmektedir. Aynı şekilde; hastalısız yaşam süresi açısından (HYS), HO:1.96 (0.24-15.76) olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Normal fizyolojik şartlar altında serum ferritin seviyeleri çoğunlukla düşüktür ancak demir birikimi olması durumunda hızla yükselme gözlenir. Bu nedenle, serum ferritin seviyeleri total vücut demir düzeyini ölçme açısından önemli bir yöntemdir, bununla birlikte enflamasyon, KC hasarı, infeksiyon ve GVHH gibi durumlarda yanlış sonuç verebilir. Birçok çalışmada HKHN olan veya MDS tanısı almış olan hastalarda demir birikiminin olumsuz etkileri bildirilmiştir. Geniş çaplı yapılan bir çalışmada; nakil öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin myeloablatif HKHN yapılan hastalarda kısalmış yaşam süreleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktaydı (45). Bu durum nakil öncesi ölçülen yüksek serum ferritin seviyelerinin tüm yaşam süresi, hastalıksız-yaşam süresi ve ölüm oranlarını olumsuz etkilediğine dair verileri doğrulamaktadır (46,47).

Çalışmamızda, demir birikiminin en çok hedef aldığı organlardan biri olan KC'deki demir düzeyinin etkisi net olarak görülmüştür. Bu durum, hastalarda KC demir birikimi arttıkça hastaların yaşam sürelerinin olumsuz yönde etkilendiği yönündedir.

Aşırı demir birikiminin vücutta hipoksik bir ortam oluşturduğu, enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve hem hücrel hem de humoral immune sistemi zayıflattığı bilinmektedir. Bu sonuç protein oksidasyonu, membrane lipid peroksidasyonu ve hidrojen peroksidin reaktif oksijen türevlerine dönüşmesiyle ilişkilidir (48).

Hastalarımızda, artmış KC demir düzeylerinin dolaylı yoldan bu sonuçları doğurduğu ve KC parenkim hasarının yanında diğer sözü edilen faktörlerin de rol aldığı söylenebilir.

Bazı laboratuvar çalışmaları demir birikiminin özellikle Aspergillozis türleri için hem büyüme hem de virülans faktörü gibi etkileyebileceği ortaya konmuştur (49). Böylece özellikle HKHN yapılmış hastalarda ölümcül enfeksiyonların en önde gelen nedenlerinden biri olan mantar enfeksiyonların neden demir birikimi olan hastalarda daha fazla görüldüğüne dair ipuçlarını vermektedir (50-52). Yakın zamanlı bazı çalışmalarda alloHKHN hastalarında da bu ilişkiye dair önemli kanıtlar sunan çalışmalar yapılmıştır (53).

HKHN sonrası KC enzim anormallikleri için muhtemel pek çok sebep bulunmaktadır. Erken dönemde (0-100 günler arası) ortaya çıkan KC enzim bozuklukları; ilaç toksisitesi, veno-oklüziv hastalık (VOH), akut GVHH, total parenteral nütrisyon (TPN), fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, mantar) gibi sorunlar ile ilişkili olabilir. Daha sonraki dönemde (>100 gün) oluşan KC enzim bozuklukları ise; viral hepatit, kronik GVHH ve demir birikimi sonucu olabilir (54,55).

Hepatik disfonksiyonun sebebi belli olmamışsa, tanı açısından en doğru sonuç doku örneğinin histopatolojik incelemesi olacaktır. Hepatik dokunun alınması genellikle perkütan biyopsi ile yapılır ancak bazen transjuguler biyopsi de gerekebilir. Bu iki durum da nakil sonrası takip edilen hastaların hematolojik durumları göz önüne alındığında önemli riskleri içermektedir. Örnek olarak kanama gibi önemli bir komplikasyon özellikle trombositopenik veya koagulopatisi olan hastalarda perkütan KC biyopsisi sonrası görülebilmektedir (56,57).

Demir birikiminin özellikle HKHN olan hastalardaki olumsuz etkileri bilinmektedir. Bu nedenle özellikle allojenik HKHN yapılan hastalarda hem kemoterapi süresince hem de nakil öncesi serum ferritin seviyeleri bir belirteç olarak kullanılabilir. Böylece, hastaların demir birikimi açısından yüksek risk içerip içermedikleri hakkında bir öngörü oluşabilir. Enfeksiyon gelişimi açısından sonuçlarımız irdelendiğinde; büyük kısımda (%84) enfeksiyon varlığı göze çarpmaktaydı. Bu durumu demir birikiminin de kolaylaştırdığı ve enfeksiyonlara zemin hazırladığı düşünülebilir.

Yakın zamanlı yapmış olduğumuz retrospektif bir çalışmada (58); allojenik HKHN yapılan toplam 73 hastada demir birikimi ile invaziv mantar enfeksiyonu (IME) arasındaki muhtemel ilişki araştırıldı. Bu çalışma sonucunda nakil öncesi serum ferritin seviyesi 1550 ng/mL olan hastaların IME'ye yakalanma riski, ferritin seviyesi daha düşük olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Böylece demir birikiminin mantar enfeksiyonlarında önemli bir risk faktörü olduğuna dair veriler elde edilmiş oldu.

Çalışmamızdaki sonuçların doğrulanması ve KC demir düzeyinin de vücuttaki demir birikiminin iyi bir göstergesi olabileceğine dair kanıt oluşması açısından daha fazla sayıda ve geniş hasta sayılarıyla yapılmış çalışmalara gereksinim vardır. Bununla birlikte; nakil öncesi demir birikiminin olumsuz etkilerinin ortaya çıkması demek, demir bağlayıcı tedavilerin hastalara olumlu katkı yapabileceği fikrini doğurmaktadır. Bazı çalışmalar demir bağlayıcı ajanların etkinliği ve tolerabilitesi konusunda önemli katkılar yapmıştır (59,60). Demir bağlayıcı ajanlardemir birikimi azaltmada kullanılıyor olsa da, özellikle hematolojik maligniteli hastalarda nakil sonrası kullanımı için elimizde çok geniş bilgiler yer almamaktadır.

Yapılan bir çalışmada; HKHN sonrası yapılan deferoxamine tedavisinin serum ferritin seviyelerini flebotomiye göre daha hızlı düşürdüğü ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (61). Benzer şekilde, deferasirox da oral kullanılan bir demir bağlayıcı ajan olup, tolerans sorunu olmadığı ve etkinliği konusunda önemli verilerin olduğu bir ilaçtır (62). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada; deferasirox tedavisinin nakil sonrası dönemde KC demir birikimini azalttığına dair veriler elde edilmiştir (63).

Bütün bu verilerin ışığında, demir birikiminin hasta yaşam süreleri ve kalitesine olumsuz etkilerinin olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle; özellikle HKHN yapılan hastalarda demir birikiminin tesbiti ve tedavisinin hastaya çok önemli katkıları olacaktır. Bu durum ülke ekonomisi açısından da son derece pahalı bir tedavi yöntemi olan HKHN tedavisinin sonuçlarında iyileşme sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Clara Camaschella and Erika Poggiali. Inherited disorders of iron metabolism. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011; 23:14–20.
2. Manuel Munoz, Jose ´Antonio Garcı Erce, Angel Francisco Remacha. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homoeostasis. *J Clin Pathol*. 2011;64:281-286. doi:10.1136/jcp.2010.079046.
3. Manuel Mu˜oz, Isabel Villar, Jos´e Antonio Garcıa-Erce. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009; 7;15(37): 4617-4626.
4. Namık ˆzbek. Iron transport: From enterocyte to mitochondria *Turk J Hematol*. 2010; 27: 137-46 .
5. Melike Sezgin Evim, Birol Baytan, Adalet Meral Gˆneş. Demir ve Demir Metabolizması. *Gˆncel Pediatri*. 2012; 10: 65-9.
6. Breda L, Gardenghi S, Guy E et al. Exploring the role of hepcidin, an antimicrobial and iron regulatory peptide, in increased iron absorption in beta-thalassemia. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 2005; 1054:417-422.
7. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008; 93: (1) 90-97.
8. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009; 146(3):310-6.
9. de Witte T. The role of iron in patients after bone marrow transplantation. *Blood Rev*. 2008; Dec;22 Suppl 2:S22-8.

- 10.** Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, et al. Serum hepcidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2008; 93(10):1550-4.
- 11.** Elizabeta Nemeth, Tomas Ganz. The role of Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematol*. 2009; 122:78-86.
- 12.** Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, et al. Clinical significance of serum hepcidin levels on early infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009, 15(8):956-62.
- 13.** Strasser, SI., Kowdley, KV., Sale, GE., McDonald, GB. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22, 167-173.
- 14.** Butt, NM, Clark, RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32, 909-913.
- 15.** Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12, 506-510.
- 16.** Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;4, 997-1003.
- 17.** 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; 34, 561-571.
- 18.** Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachée P, Verhoef GE, Vandenberghe P, Boogaerts MA. 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; 24, 307-312.
- 19.** Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, 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;37, 857-864.

20. Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*. 2012; 59, 183-190.
21. Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, 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 Rad Biol Med*. 1995; 18, 383-389.
22. Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ. Thalassaemia International Federation Heart T2 Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2 technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica*. 2006; 10, 1388-1391.
23. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem*. 1999; 45, 340-346.
24. Sheth S. SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatr Radiol*. 2003; 33, 373-377.
25. Dunscombe PB, Katz DE, Stacey AJ. Some practical aspects of dual-energy CT scanning. *Br J Radiol*. 1984; 57, 82-87.
26. Hazirolan T, Akpınar B, Unal S, Gümruk F, Haliloglu M, Alibek S. Value of dual energy computed tomography for detection of myocardial iron deposition in thalassaemia patients: initial experience. *Eur J Radiol*. 2008;68, 442-445.
27. Yeh BM, Shepherd JA, Wang ZJ, Teh HS, Hartman RP, Prevrhal S. Dual-energy and low-kVp CT in the abdomen. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193, 47-54.
28. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007; 109, 4586-4588.
29. Mahindra A, Sobecks R, Rybicki L, et al. Bone Marrow Transplant. Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation. 2009 Dec;44(11):767-8. doi: 10.1038/bmt.2009.77. Epub 2009 Apr 20.

- 30.** Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2009 Aug;146(3):310-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07774.x. Epub 2009 Jun 8.
- 31.** Petrikkos, G., Drogari-Apiranthitou, M. Zygomycosis in Immunocompromised non-Haematological Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011; 3, 2011-2012.
- 32.** Zaucha JM, Gooley T, Heimfeld S, et al. The ratio of CD3:CD14 cells and the number of CD34 cells in G-CSF mobilized peripheral blood mononuclear cell (GPBMC) products are significantly associated with clinical outcome in HLA-identical sibling transplantation. *Blood.* 2000;96(Part 1)[11]:205a. 874.
- 33.** Janin A, Deschaumes C, Daneshpouy M, et al. CD95 engagement induces disseminated endothelial cell apoptosis in vivo: immunopathologic implications. *Blood.* 2002;99:2940–2947. [PubMed: 11929785])
- 34.** Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42, 799–805.
- 35.** Gaziev D, Baronciani D, Galimberti M, et al. Mucormycosis after bone marrow transplantation: report of four cases in thalassemia and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17, 409-414.
- 36.** Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2007 May 15;109(10):4586-8. Epub 2007 Jan 18.
- 37.** Busca A, Falda M, Manzini P, et al. Iron overload in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: quantification of iron burden by a superconducting quantum interference device (SQUID) and therapeutic effectiveness of phlebotomy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1):115-22. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.09.011. Epub 2009 Sep 18.

- 38.** Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997; 89, 739–761.
- 39.** Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo- controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2003; 361, 1597–1602.
- 40.** Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002;118, 330–336.
- 41.** Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2003; 102, 1583–1587.
- 42.** Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood*. 2006; 107, 3455-3462.
- 43.** Porter J, Galanello R, Saglio, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion- dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-year prospective study. *Eur J Haematol*. 2008; 80, 168–176.
- 44.** Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload insickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136, 501–508.
- 45.** Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R et al. Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;14:1239-44.
- 46.** 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;25:1269-78.
- 47.** Mahindra A, Sobecks R, Rybicki L, et al. Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44:767-68.

- 48.** Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, 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 Rad Biol Med.* 1995;18:383-88
- 49.** Hissen AH, Wan AN, Warwas ML, Pinto LJ, Moore MM. The *Aspergillus fumigatus* siderophore biosynthetic gene *sidA*, encoding L-ornithine N5-oxygenase, is required for virulence. *Infect Immun.* 2005; 73: 5493-6003.
- 50.** Iglesias-Osma C, Gonzalez-Villaron L, San Miguel JF, Caballero MD, Vazquez L, de Castro S. Iron metabolism and fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Clin Pathol.* 1995;48:223-25.
- 51.** Cordonnier C, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, Wade A. Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after haematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis.* 2006;42:955-63.
- 52.** Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, Barlogie B. 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;37:857-64.
- 53.** Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK, Zachée P, Verhoef GE, Vandenberghe P, Boogaerts MA. Mucormycosis in allogeneic bone marrow recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:307-12.
- 54.** Liu C, Crawford J. Graft-vs-host disease of the liver. In: Ferrara J, Cooke K, Deeg H (eds). *Graft-vs-Host Disease*, 3rd edn. Marcel Dekker Inc: New York, 2005, pp 257–278.
- 55.** Arai S, Lee LA, Vogelsang GB. A systematic approach to hepatic complications in hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res.* 2002; 11: 215–229.

- 56.** Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*. 1992; 102: 629–632.
- 57.** Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol*. 1986; 2: 165–173.
- 58.** Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant iron overload may be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Transfus Apher Sci*. 2013 Feb;48(1):103-8. doi: 10.1016/j.transci.2012.08.003.
- 59.** Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian cooperative group for phlebotomy treatment of transplanted thalassemia patients. *Blood*. 1997; 90:994–998.
- 60.** Sivgin S, Eser B, Bahcebasi S, et al. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Ann Hematol*. 2012;91 (5):743-9. doi:10.1007/s00277-011-1358-1.
- 61.** Li CK, Lai DH, Shing MMK, et al. Early iron reduction programme for thalassaemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25:653–656.
- 62.** Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox *Blood Rev*. 2008; 22 Suppl 2:35–41.
- 63.** Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. A prospective study of iron-overload management in allogeneic hematopoietic-cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2010. 16(6):832–837

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Doç. Dr. Serdar Şıvgın'a ait "Allojenik kök hücre nakli (alloKHN) yapılan hastalarda

karaciğer demir birikim düzeyinin hasta yaşam süresiyle ilişkisinin araştırılması" adlı

çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda

Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

Üye : Prof. Dr. Ali Ünal

İmza

Üye : Prof. Dr. Mustafa Çetin

İmza

Üye : Prof. Dr. Bülent Eser

İmza