



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE TEDAVİYE BAĞLI DEMİR
YÜKÜNÜN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aysu İLHAN YALAKİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ**

**ADANA
2017**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE TEDAVİYE BAĞLI DEMİR
YÜKÜNÜN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aysu İLHAN YALAKİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ**

**ADANA
2017**

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri yalnızca bilimsel donanımları ile değil deneyimleri ile de her zaman yol gösteren, varlığıyla güven ve cesaret veren, mesleğimizin verdiği sorumluluğun her koşulda farkında olmamızı öğreten, sorunlarıma her zaman çözüm odaklı yaklaşan, her koşulda yanımda olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli bilim insanı, Sayın Hocam Prof. Dr. Ümit ÇELİK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin tüm basamaklarında tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşırken içtenlik ve sevgiyle yanımda olan, deontolojik ve bilimsel açıdan çok şey öğrendiğim, iyi bir doktor ve araştırmacı olabilmem için özverisini hiçbir koşulda benden esirgemeyerek kendime özgü bakış açımı kazanmamı sağlayan, tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde bilimsel destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocalarım Prof. Dr. İbrahim BAYRAM'a ve Prof. Dr. Serhan KÜPELİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca başasistanlık sıfatlarının yanında abilerim olarak da bildiğim; klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım, emeğine ve sabrına hayran kaldığım Sayın Uzm. Dr. Can CELİLOĞLU'na; pratik ve teorik anlamda iyi bir çocuk doktoru olabilmem için emeğini esirgemeyen, çalışkanlığı ve başarıları ile kendisinden her anlamda çok şey öğrendiğim, ağabeyim Sayın Uzm. Dr. Mustafa Kurthan MERT'e; uzun ve yorucu bir süreç olan asistanlık hayatımızda başımız her sıkıştığında bize büyük bir özveriyle yaklaşan, her konuda fikrini ve yardımını alabileceğimizi bildiğimiz, tez sürecimde de bilgi ve becerisiyle hep yanımda olan değerli büyüğüm Sayın Uzm. Dr. Orkun TOLUNAY'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Eđitimim süresince bilgilerinden her fırsatta faydalandığım, bana katkıları çok büyük olan Uzm. Dr. Tamer ÇELİK'e, Uzm. Dr. Selvi GÜLAŞI'na, Uzm. Dr. Yılmaz KÖR'e, Uzm. Dr. Aylin ÖZHAN'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince destekleri için Sayın Uzm. Dr. Onur K. UYSAL'a, Uzm. Dr. Okan DİLEK ve Uzm. Dr. Onur ÇAPKAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm yan dal uzmanı hekilere, uzman hekilere ve hayatımda yeri her zaman farklı olan, asistanlık sürecime onlarla birlikte başladığım için hep şanslı hissettiğim eşkıdemlilerim başta olmak üzere araştırma görevlisi olan meslektaşlarıma ve kliniğimiz hemşirelerine ve sağlık çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca yanımda olan bugünlere gelmemin mimarı olan, her dönem yanımda olan anneme, babama, kardeşime ve canım eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi	3
2.2. Demir ve Demir Metabolizması	7
2.2.1. Demirin Vücutta Dağılımı	7
2.2.2. Demirin Fizyolojisi	8
2.2.3. Demir Emilimi	10
2.2.4. Ferritin	12
2.2.5. Transferrin (Tf):	13
2.2.6. Hücre İçi ve Hücre Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi	15
2.2.6.1 Hepsidin	16
2.2.6.2. Demir Yüğü	17
2.2.6.3. Demirin Atılımı	18
2.2.6.4. Parankimal/Retikuloendotelyal Demir Yüklenmesi	19
2.2.7. Görüntüleme Yöntemleri	20
2.2.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Demir Ölçümü	20
2.2.7.2. Superconducting Quantum Interface Device (SQUID) - Biyomanyetik Karaciğer Suseptometre	21

2.2.7.3. Çift Kaynak Çift Enerji Bilgisayarlı Tomografi (DECT)	21
2.2.7.4. Karaciğer Biyopsisi.....	22
3. MATERYAL ve METOD.....	24
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	24
3.2. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	24
3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	24
3.4. Çalışma Formu.....	25
3.5. Değerlendirme	26
3.6. İstatistiksel Yöntem	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	28
4.2. Hastaların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	29
4.3. Hastaların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	30
4.4. Hastaların Ferritin Düzeyi ile Bulgularının Karşılaştırması	31
4.5. Hastaların Tanılarına Göre Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırması.....	32
4.6. Olguların Ferritin Düzeyi İle Tedavi Süresi ve Tedavinin Kesilmesinden Sonra Geçen Sürelerinin Karşılaştırılması	32
4.7. Olguların Eritrosit Süspansiyonu Alma Durumlarının Değerlendirilmesi	33
4.8. Hastaların Ferritin Düzeyleri İle Tedavi Süreçleri Boyunca Almış Oldukları Toplam Eritrosit Süspansiyonu Sayısı Karşılaştırılması.....	33
4.9. Olguların Relaps Durumunun Değerlendirilmesi	34
4.10. Hastaların Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri	29
Tablo 2. Olguların genel özelliklerinin değerlendirilmesi	30
Tablo 3. Hastaların laboratuvar profili	31
Tablo 4. Hastaların relaps durumu ile ferritin düzeyi karşılaştırması	31
Tablo 5. Malignite grupları ile ferritin değerleri karşılaştırması	32
Tablo 6. Hastaların laboratuvar profili	33
Tablo 7. Olguların relaps durumunun, tedavi süreçleri boyunca almış oldukları toplam eritrosit süspansiyon sayıları ile karşılaştırılması.....	34
Tablo 8. USG bulguları	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. İnsan vücudundaki demir metabolizmasının temel basamakları.....	10
Şekil 2. Hücresel demir homeostazisi	16



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺²	: Kalsiyum
Cd⁺²	: Kadmiyum
Co⁺²	: Kobalt
Cu⁺²	: Bakır
DECT	: Çift Kaynak Çift Enerji Bilgisayarlı Tomografi - Dual-energy CT
DMT1	: İki Değerlikli Metal Taşıyıcı 1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ES	: Eritrosit Süspansiyon
Fe⁺²	: Ferröz Demir
Fe⁺³	: Ferrik Demir
FPN	: Ferroportin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HB	: Hepatoblastom
HM	: Hepatomegali
HSCT	: Hematopoyetik Kök Hücre Transplantasyonu
HSM	: Hepatosplenomegali
IRE	: Demir Düzenleyici Elementler (Iron Regulatory Elements)

IRE-BP	: Demir Düzenleyici Elementi Bağlayan Protein (Iron Regulatory Element Binding Protein)
KC	: Karaciğer
LHH	: Langerhans hücreli histiyositoz
Mn⁺²	: Mangan
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NB	: Nöroblastom
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
HL	: Hodgkin lenfoma
NHL	: Non- Hodgkin Lenfoma
OHA	: Orak Hücre Anemisi
RB	: Retinoblastom
RES	: Retiküloendotelial Sistem
RNA	: Ribonükleik Asit
SM	: Splenomegali
SQUID	: Superconducting Quantum Interface Device
SSS	: Santral Sinir Sistemi Tümörleri
STEAP3	: Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of Prostate 3
STfR	: �z�n�r Transferrin Reseptörü (Soluble Transferrin Receptor)
Tf	: Transferrin
TfR-1	: Transferrin Reseptörü 1
TS	: Transferrin Saturasyonu
USG	: Ultrason
Zn⁺²	: Çinko

ÖZET

Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedaviye Bağlı Demir Yükünün Retrospektif Olarak İncelenmesi

Amaç: Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi sırasında ortaya çıkan aneminin tedavi edilmesi amacıyla eritrosit transfüzyonu uygulanmaktadır. Tekrarlayan şekilde transfüzyon yapılan hastalarda ortaya çıkan demir yükü önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda, çocukluk çağı kanseri tedavisi sonrasında ortaya çıkan demir yükü ve buna bağlı hedef organ hasarının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde çocukluk çağı kanser tanısı ile takip edilmekte olan, tedavisini tamamlamış hastaların dosyaları tedavi süresi, tedavi kesildikten sonra geçen süre, relaps olup olmadığı, tedavi sırasında aldıkları eritrosit transfüzyonlarının sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, ferritin düzeyi ve karaciğere yönelik yapılmış olan ultrasonografi (USG) ve T2* Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya, çocukluk çağı kanseri tedavisi almış, tedavinin kesilmesinin üzerinden en az 6 ay geçmiş 118 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 44'ü (%37,2) kız, 74'ü (%62,7) erkek idi. Hastaların yaşları 2 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $10,71 \pm 4,64$ yıl, ortalama tanı yaşı $10,85 \pm 0,57$ yıl, ortanca tedavi süresi 1,7 yıl (1 yıl- 4 yıl), ortanca izlem süresi 53 ay (15 ay – 164 ay), tedavi kesildikten sonra geçen ortanca süre 2 yıl (1 yıl-13 yıl) idi. Hastaların 23'ünde Hodgkin lenfoma, 21'inde Non- Hodgkin lenfoma, 16'sında Wilms tümörü, 15'inde akut lenfoblastik lösemi, 9'unda akut myeloid lösemi, 9'unda rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, 7'sinde nöroblastom, 4'ünde Langerhans hücreli histiyositoz, 4'ünde santral sinir sistemi tümörü, 4'ünde rabdomyosarkom, 2'sinde Ewing sarkom, 1'inde retinoblastom, 1'inde hepatoblastom, 1'inde osteosarkom ve 1'inde germ hücreli tümör saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde ortanca ferritin düzeyi 43,3 ng/mL idi. Hastaların 9'unda relaps olduğu, 109'unda ise relaps olmadığı görüldü. Hastaların 80'ine USG ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden en az biri yapılmıştı. Hastaların 79'una USG, 9'una ise MRG yapılmış olduğu görüldü. Ferritin değeri >250 ng/mL olan 9 hastaya çekilmiş olan T2* MRG'sinde kalitatif olarak yapılmış olan değerlendirme sonucunda karaciğerde anormal demir birikimi saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda kanserli çocuklarda transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ve ferritin ile ölçülen demir yükünün, özellikle tedavi süresince daha fazla eritrosit süspansiyonu verilmiş hastalarla, relaps hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu hastalarda T2* MRG yöntemiyle hedef organ karaciğerde demir birikimi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanseri, demir yükü, karaciğer, ferritin, T2* MRG



ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Iron Load Due to Treatment in Childhood Cancer Survivors

Aim: Erythrocyte transfusion is used to treat anemia that occurs during the treatment of childhood cancers. Iron overload in patients who have been repeatedly transfused is a major cause of morbidity and mortality. In our study, it was aimed to determine the iron burden and related target organ damage after childhood cancer treatment.

Patients and Methods: The files of the patients who were treated for cancer and completed their treatment at least 6 months ago at Sağlık Bilimleri University Adana Numune Training and Research Hospital and Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital were retrospectively evaluated between June 2015-May 2016 for treatment duration, the duration after the cessation of treatment, relapse status, transfusion number given during treatment, liver function tests, ferritin levels, ultrasonography (US) or T*2 Magnetic resonance imaging (MRI) findings.

Results: One hundred and eighteen patients were included in the study. Of these patients, 44 (37.2%) were female and 74 (62.7%) were male. The age of the patients ranged from 2 to 20 years and the mean age was 10.71 ± 4.64 years, the mean age at diagnosis was 10.85 ± 0.57 years, the median duration of treatment was 1.7 years (1 year to 4 years), the median follow-up was 53 months (15 months to 164 months), the median duration after cessation of treatment was 2 years (1 year - 13 years). Hodgkin lymphoma was diagnosed in 21, Non-Hodgkin's lymphoma in 16, Wilms tumor in 16, Acute lymphoblastic leukemia in 15, Acute myeloid leukemia in 9, Non-rhabdomyosarcoma soft tissue tumors in 9, Neuroblastoma in 7, Langerhans cell histiocytosis in 4, central nervous system tumor in 4, rhabdomyosarcoma in 4, Ewing sarcoma in 2 patients, hepatoblastoma in 1, osteosarcoma in 1, retinoblastoma in 1, and germ cell tumor in 1 patient. Median ferritin level was 43.3 ng/mL. Nine patients were found to have relapsed whereas 109 patients had no relapse. In 80 patients, at least one of two radiological methods were performed. In 79 patients US was performed and in 9 patients MRI was performed. In 9 patients with ferritin level >250 ng/mL, T2*MRI revealed no abnormal iron deposition in liver detected by qualitative analysis.

Conclusion: Our findings revealed that, in childhood cancer survivors, transfusion induced iron overload measured by ferritin level was higher in relapsed patients and patients who were more frequently transfused during treatment. However,

abnormal iron accumulation in liver was not detected using qualitative analysis with T*2 MRI method.

Keywords: Childhood cancer, survivor, iron burden, liver, ferritin, T2* MRI



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri erişkin hastalardan farklı olarak Uluslararası Çocuk Kanserleri Sınıflaması'na göre gruplara ayrılır. Bu dönemde görülen kanserler 16 ana başlık altında incelenir.¹ Bunlar; akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloid lösemi (AML), Hodgkin lenfoma (HL), Non- Hodgkin lenfoma (NHL), santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom (NB), retinoblastom (RB), Wilm's tümörü, hepatoblastom (HB), osteosarkom, Ewing sarkom, rabdomyosarkom, rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, germ hücreli tümörler, tiroid karsinomu ve malign melanomdur.^{1 2}

Günümüzde kansere yakalanan çocukların %70'i tamamen iyileşebilmektedir.³ Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapidir.⁴ Tüm hastalarda tedavinin en önemli hedefi, kurtulma şansını en yüksek düzeyde tutarken, tedaviye bağlı uzun süreli morbiditeyi en aza indirmektir.⁵ Bu nedenle transfüzyon endikasyonu konulurken yarar-zarar analizinin mutlaka doğru yapılması gereklidir.⁶ Ancak kanser tedavisinin yan etkilerine bağlı olarak da hastalar kaybedilebilmektedir. İngiltere'de 2001 yılında yapılan bir çalışmada, tedaviye bağlı ölümlerin en sık olarak bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve kanamalar gibi önlenebilir nedenlerle ortaya çıktığı belirlenmiştir.⁷ Bu tedavi yöntemlerinden kemoterapinin yan etkileri arasında sayılan anemi, zaman zaman baş edilmesi zor olan ve istenmeyen bir sonuç olarak ortaya çıkabilir.⁴

Hastalara eritrosit transfüzyonu yapılırken transfüzyona bağlı gelişebilecek zarar ile, bunun sonucunda hastaya sağlanacak fayda arasında bir denge oluşturulmalıdır.⁸ Transfüzyonlara bağlı oluşabilecek demir yükü bu risklerden biridir.⁹ Eritrosit transfüzyonu, kanın hemoglobin içeriğini ve oksijen taşıma kapasitesini arttırmakta ve doku hipoksisini azaltmaktadır.¹⁰

Pediyatrik kanser tedavisinde kaydedilen gelişmeler neticesinde gelişmiş ülkelerde uzun dönem sağ kalım oranları %80'lere yaklaşmaktadır. Bu başarı kemoterapinin

yoğun bir şekilde verilmesi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılması sayesinde gerçekleşmiştir. Bu tedaviler sırasında ortaya çıkan anemik komplikasyonların giderilmesi için yeterli transfüzyon desteği yapılmalıdır. Bununla birlikte, artan kür oranları göz önüne alındığında, çeşitli organlarda iyatrojenik demir birikiminin uzun dönem sekelleri ve yaşam kalitesine potansiyel etkileri de göz ardı edilemeyecek boyutlardadır.¹¹ Transfüzyon sayısının artması ile inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistem demir emiliminin artması gibi komplikasyonlar sonucunda vücutta demir birikimi gelişir.^{12,13} Yapılan çalışmalarda fazla miktardaki demirin ilk olarak karaciğer ve pankreasta biriktiği gösterilmiştir.¹⁴

Bu çalışmada 1 Haziran 2015 ile 1 Mayıs 2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Onkoloji Polikliniği'ne başvuran onkolojik tedavisinin tamamlanmasının üzerinden en az 6 ay geçmiş hastaların dosyalarından elde edilen bilgilerle tedavinin ya da hastalığın neden olduğu anemi nedeniyle yapılan transfüzyonların sayısı, hastaneye başvuru sırasında bakılmış olan ferritin, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğere yönelik yapılmış olan görüntüleme bulguları değerlendirilerek transfüzyonların neden olduğu demir yükünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Dünyada her yıl 200,000'den fazla yeni çocukluk çağ kanseri vakası bildirilmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin %85'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Ülkemizde çocukluk çağı kanseri sıklığı gelişmiş ülkelerle, gelişmekte olan ülkeler arasında olup, daha çok gelişmekte olan ülkelerle benzer özellikler gözlenmektedir.¹⁵

Dünya'da 2012 yılında toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm bildirilmiştir. Kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması, yani 2008 verilerine göre yeni vakalarda %75 artış olması beklenmektedir. Önümüzdeki yıllarda gelişecek olan kanser olgularının önemli bir kısmının az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir.¹⁶ Ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir.¹⁷

0-14 yaş arasında ALL %25,4 tanı oranı ile tüm çocukluk çağı kanserlerinde ilk sırayı almaktayken, SSS tümörleri %20,6 ikinci sırada görülmekle birlikte, bu iki hastalık birlikte 15 yaş altındaki çocukluk çağı kanser tanılarının yarısına yakını oluşturmaktadır. 0-14 yaş grubunda santral sinir sistemi dışı solid tümörler arasında görülme oranlarına bakıldığında, %7 ile en sık nöroblastom görülürken, %5,4 sıklıkla Wilm's tümörü ve %5,9 sıklıkla NHL görülmektedir. Diğer tanımlar %2-4 arasında değişen oranlarda görülen HL, rabdomyosarkom, rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, germ hücreli tümörler, retinoblastom, ve osteosarkomdan oluşmaktadır. 15-19 yaş arasında ise bu sıralama değişmektedir. HL (%16,2) ve germ hücreli tümörler (%12,5) en sık görülen tümörlerdir. NHL %7,9 sıklıkla görülürken; malign melanom %7, tiroid kanserleri %8, rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri %6,

osteosarkom %4,2 , Ewing sarkom %2,2 sıklıkla görülmektedir. Bu yaş grubunda da SSS tümörleri %9,8 oranla 3. en sık görülen malignite olmakla birlikte, görülme sıklığının oranı 0-14 yaş grubuna göre daha düşüktür. ALL bu yaş grubunda %7,3 ve AML %4,2 sıklıkla görülmekte olup, 0-14 yaş grubu ile karşılaştırıldığında oldukça düşük bir görülme sıklığına sahiptir. Rabdomyosarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörlerinin görülme sıklığı 0-14 yaş grubu ile eşit orandadır. Santral sinir sistemi tümörleri, NB, RB, hepatoblastom ve Wilm's tümörleri ise 15-19 yaş grubunda daha az sıklıkla görülen tümörlerdir.²

Gelişmekte olan olan ülkelerde çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %80'e yaklaşmakta ve uzun süreli sağ kalan birey sayısı da giderek artmaktadır. Bu nedenle bu bireylerde, ikincil malign neoplaziler, kardiyovasküler hastalıklar, endokrinopatiler ve nörobilişsel bozukluklar gibi uzun dönem yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır.¹⁸

Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapidir. Birçok durumda bu yöntemler tümörün histolojik yapısı, hastalığın evresi ve metastaz olup olmama durumuna göre iyileşme sağlaması, semptom kontrolü ve palyatif amaçlarla olarak birlikte kullanılabilir. ⁵ Kanser tedavisi daima özgün kanser tedavi şekillerini ve destekleyici bakımı kapsar. Hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya yok etmek; kanser tedavisinde kullanılan kemoterapinin ana ilkesidir. Geleneksel sitotoksik ilaçlar, hem bağırsak ve ağız mukoza epitel, kıl folikülü hücreleri, kemik iliğinin hematopoietik hücreleri, testisin germinatif epitel, embriyo ve fetüs hücreleri gibi normal hücreleri, hem de kanserli hücrelerin gelişmesi ve çoğalmasını önler.^{4,19,20}

Kemoterapötik ajanlar; sitostatik, sitotoksik ilaçlar, hormonal ajanlar, biyolojik cevap değiştiriciler ve immunoterapi türlerinden oluşur.²¹ Kemoterapi ilaçları bireyde istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir.^{4,19,20,22} Kemoterapinin yan etkileri, ilaçların özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte; bulantı, kusma, iştahsızlık, kemik iliği

baskılanması (anemi, lökopeni, trombositopeni), saç dökülmesi, mukozit, anoreksi, cilt problemleri, uykusuzluk, nörolojik problemler, ağrı, halsizlik ve yorgunluk olarak sayılabilir.^{4,19,22,23} Günümüzde tüm çocuk ve erişkin onkoloji hastalarında yan etkileri belirlemek ve azaltıcı önlemler almak, yan etki gelişmesi halinde onlarla baş etmeyi sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.⁴

Kemoterapi tedavi edici dozlarda verildiğinde bile mukozal epitel ve kemik iliği üzerinde bazı istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler arasında akut gerçekleşenler; myelosupresyon, bulantı ve kusma, alopesi, orointestinal mukozit, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, allerjik ve deri reaksiyonlarıdır. Ayrıca ilacın damar dışına çıkması nedeni ile meydana gelebilecek bölgesel ülserasyonlar da bu akut yan etkiler arasında sayılabilir. Akut yan etkiler ilacın verilmesinden saatler veya haftalar sonra meydana gelebilir ve genelde geri dönüştürülebilir yan etkilerdir. Bazı ajanların organ veya dokuları etkileyebilecek kendine has yan etkileri de mevcuttur. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesitesi, siklofosamid ve ifosfamidin hemorajik sistite neden olması, vinkristin, sisplatin ve paklitakselin periferik nöropatiye yol açması, sisplatin ve ifofamidin nefrotoksitesitesi, sisplatin ve L-asparajinazın koagülopati yapıcı etkileri bu yan etkiler arasında sayılabilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesitesi gibi yan etkiler çoğu zaman geri dönüşümsüz olabilir.²⁴

Kemoterapinin akut ve kronik yan etkileri bu yan etkilere destek tedavilerinin verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Kanser tedavisinin myeloblatif etkilerinden hastaları kurtarmak için kemik iliği veya kök hücre nakli yapılması yüksek doz metotreksat toksitesitesini aşmak için lökovorin ve glukarpidaz uygulamaları kurtarma tedavilerine örnek olarak gösterilebilir. Bulantı ve kusma yan etkilerini önlemek amacıyla antiemetik verilmesi, oksazafosforinlerin hemorajik sistit yan etkilerinin engellenmesi amacıyla mesna kullanılması, myelosupresyonu azaltmak amacıyla koloni stimulan faktör kullanılması, antrasiklin nedenli kardiyotoksitesiteyi önlemek amacıyla deksrazoksan verilmesi de benzer şekilde kemoterapinin yan

etkilerinde kullanılan kurtarma rejimlerine örnektir.

Kanser karşıtı tedavilerin yan etkileri bu ilaçların dozlarının belirlenmesinde büyük önem taşır. Faz 1 çalışmaların amacı hastaya mümkün olan en az yan etkiye neden olan maksimum tolerans dozunun belirlenmesidir. Her 21-28 günde bir olan kür aralıklarıyla yan etki profili açısından hastalar değerlendirilir. Doz aralığı (21-28 günde bir) akut toksisitesinin süresine göre belirlenir. Doz modifikasyonu ise bir önceki tedavide ortaya çıkan yan etkilerin şiddeti ve süresi dikkate alınarak yapılır.²⁴

Çocukluk çağı kanserlerinde yüksek tedavi oranı ve çocuklardan beklenen uzun yaşam beklentisi nedeni ile kanser tedavilerinin uzun dönem yan etkileri de göz ardı edilmemelidir. Kemoterapinin büyüme, gelişme, üreme, kalp, akciğer ve böbrek üzerinde kalıcı hasar yapıcı etkileri yanında, olası karsinojenik ve teratojenik etkileri de uzun dönem yan etkileri arasında sayılabilir.²⁴

Kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biri kemik iliğinin baskılanmasıdır. Bu yan etkiler arasında sayılan anemi, hem kemoterapinin etkinliğinin azaltılması hem de hastada hemodinamik etkilere yol açması bakımından önemli bir komplikasyondur.⁴ Anemik hastaya yaklaşımda temel amaç kandaki oksijenin dokuya yeterli düzeyde ulaşmasını sağlayacak hemoglobin düzeylerinin sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu kritik düzey hastadan hastaya değişim gösterebilir. Hastanın yaşı ve eşlik eden diğer hastalıklar belirleyici etkenler arasındadır. Transfüzyona karar vermede en önemli etken hastada anemiye bağlı kardiyopulmoner kompanzasyon mekanizmalarının yetersiz kalması ve hastanın semptomatik hale gelmesidir.⁶

Kan ürünlerinin transfüzyonu, hastalarda anemi kaynaklı semptomları hafifletebileceği veya ortadan kaldıracabileceği gibi, düşük trombosit sayıları veya koagülopati varlığı ile ilişkili kanama risklerini de azaltabilir. Transfüzyon riskleri aşırı duyarlılık ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını, transfüzyondan kaynaklı akut akciğer hasarını, transfüzyonla ilişkili dolaşımda oluşabilecek aşırı yük ve enfeksiyon geçişini kapsamaktadır. Transfüzyonun amacı, kan bileşeninin eksikliğinden

kaynaklanan komplikasyonları, mümkünse sadece o bileşeni yerine koyarak önlemek veya semptomları hafifletmektir.²⁵ Transfüzyon ile hastaya mutlak yarar sağlanacaksa ve transfüzyon yapılmaması nedeniyle hastada mutlak zarar ortaya çıkacaksa yapılmalıdır.²⁶ Kanserli hastalarda hastanın durumuna bağlı olarak değişken hemoglobin (Hb) değerlerine eritrosit transfüzyonu yapılabilmeyle birlikte, klinik semptomlar göz önüne alınarak transfüzyon için en sık kullanılan sınır Hb düzeyi <9 g/dL'nin altıdır.²⁷

2.2. Demir ve Demir Metabolizması

Demir alüminyumdan sonra dünyada en çok bulunan metal olup, sadece insanlarda değil; hayvanlarda, bitkilerde, mantarlarda, ökaryotik ve prokaryotik canlılar dahil tüm organizmalarda hayati öneme sahip bir elementtir.²⁸

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Demir, tüm memeli hücreleri için esansiyel bir element olup, hemoglobin ve miyoglobin gibi oksijen taşınmasında rol alan proteinlerin yapısında bulunur. Sitokrom peroksidaz ve katalaz gibi yaşamsal öneme sahip olan protein ve enzimlerin de yapısında bulunarak önemli hücresel olaylarda rol alır. Son yıllarda hücresel düzeyde yeni proteinlerin keşfi ile demir metabolizmasında moleküler kontrol, emilim, depolanma ve organizma demir döngüsünün yolakları ile ilgili çok önemli değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur. Oksijenle girdiği etkileşimler ve kolay değişebilen indirgenme-yükseltgenme özellikleri demirin yaşamsal öneme sahip olmasına neden olmaktadır. Ayrıca proteinlere bağlanmadan serbest olarak bulunması halinde ise, hücrede geri dönüşümsüz hasara neden olabilmektedir.²⁹

2.2.1. Demirin Vücutta Dağılımı

Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır.³⁰ Bu miktar diyetteki demir alımı ve kayıplar arasındaki hassas bir denge ile sağlanmaktadır. Her gün deri ve mukozal epitelin dökülmesi sonucu 0,5-1 mg demir

kaybedilmektedir. Bunun yanı sıra menstrual dönemde kadınlar yaklaşık 1 mg/gün demir kaybetmektedir. Gebelik durumu ve doğum kadın vücudunda ortalama 680 mg demir kaybına yol açmaktadır. Emziren annelerde sütle günlük demir kaybı 0,5-1 mg'dır. Maternal demir depoları azalmış olsa da anne sütünün demir içeriği etkilenmemektedir. Miadında doğan bir yenidoğanda 75 mg/kg (260 mg) olan vücut demiri, bir yaşında 40-50 mg/kg'a kadar düşmektedir.³¹

Organizmada bulunan demirin %60-70'i dolaşan eritrositlerde, %10'u miyogloblin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde. Demirin kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğerde (KC) hepatositlerde ve retikuloendotelial sistem (RES) makrofajlarında depolanır.³² Besinlerden alınan demirin 1-2 mg/gün kadarı bağırsaklardan emilmektedir. Depolardan alınarak kullanılan demir ise eritropoez için gerekli olan demirdir.^{14,33}

2.2.2. Demirin Fizyolojisi

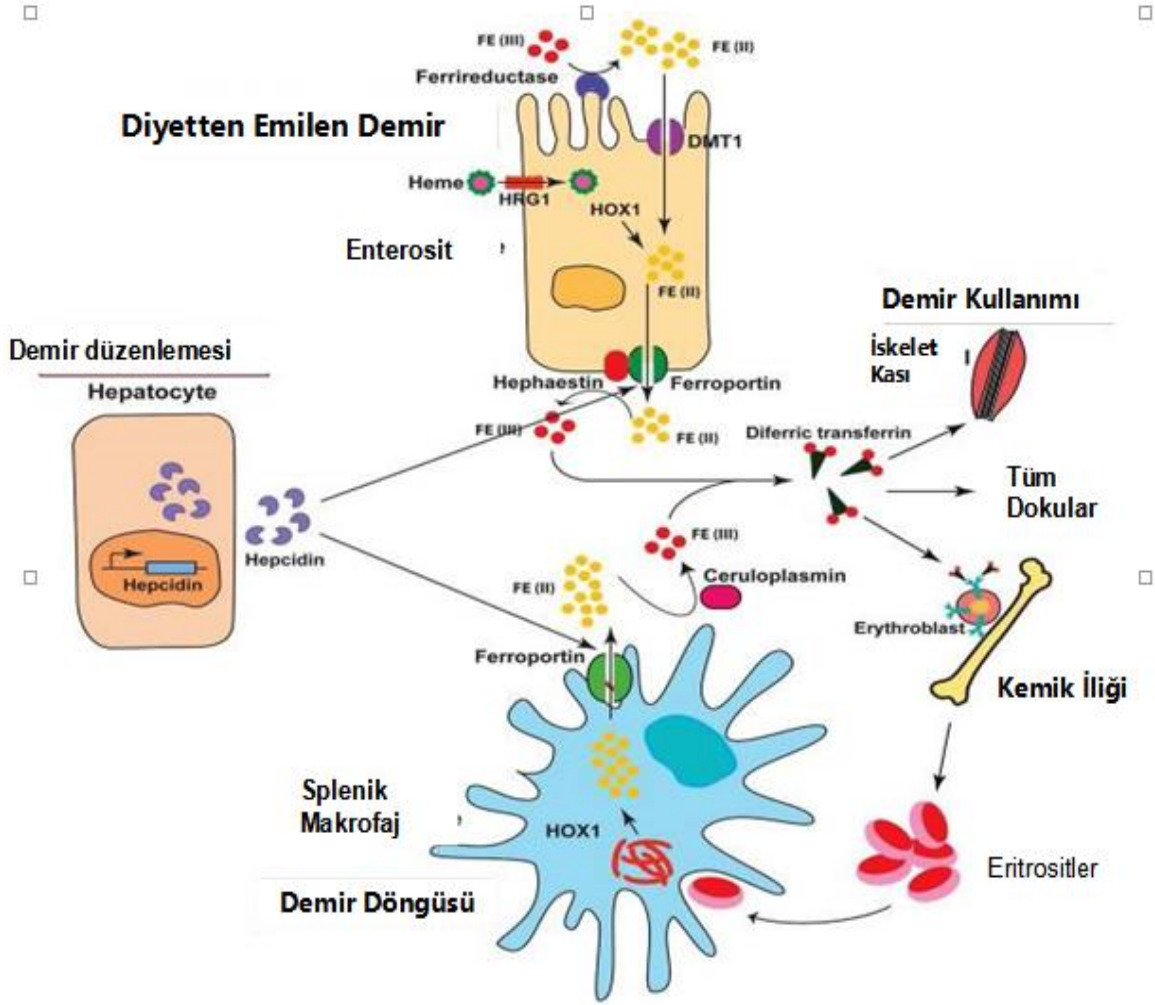
Demir elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, deoksiribonükleik asit (DNA), ribo nükleik asit (RNA) ve protein sentezinde rol alır.²⁹

Demir, reaktif özelliğinden dolayı organizmada hasar oluşturabildiğinden, canlılar esansiyel fonksiyonları yerine getirecek ama hasar oluşturmayacak kadar demirin sağlanabilmesi için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. İnsanlarda demir yüklenmesi durumlarında demir atılımını arttıran fizyolojik bir yol bulunmadığından, demir metabolizması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir.^{29,34} Bu düzenleme mekanizmasının bozulması veya dışarıdan parenteral demir verilmesi ya da kan transfüzyonu yapılması sonucunda fazla demir dokularda birikerek reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar. Ekstraselüler sıvı demir konsantrasyonunda, demir alımında veya ihtiyacında dalgalanmalar olsa da plazma demiri kısıtlı bir aralıkta tutulur. Demirin hücre içine girişi veya dışına çıkışı, demir emilimi, depolanması ve geri dönüşümünün sıkı düzenlenmesi sayesinde sağlanan demir dengesi canlılar için vazgeçilmezdir.³⁴

Demirin plazma konsantrasyonunu dengeleyen başlıca hücre ve dokular temel demir deposu olan hepatositler, diyetten demir emilimini sağlayan duodenal enterositler, eski eritrositlerdeki demirin geri dönüşümünü sağlayan makrofajlar ve gebelikte anneden bebeğe demir transportunu sağlayan sınıtyotroblastlardır.³⁴

Demire bağlı oluşan toksisitenin başlıca nedeni, demirin redoks reaksiyonlarını katalize etme özelliğidir. Normal hücresel reaksiyonlar sonucu oluşan reaktif oksijen ara ürünleri olan süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), vücuttan uzaklaştırılmadığında oksidatif strese neden olmaktadır. Oksijen ara ürünleri demire bağımlı fenton reaksiyonu ile hücresel zedelenme yapabilecek oksijen radikallerine dönüşebilmektedir.^{32,35}

Hidroksi radikaller, DNA ve protein gibi makromoleküllere zarar verebilirler. Ayrıca bu radikaller hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonunu da artırır. Hücre içi yapılar ve özellikle lizozomlar bu tür peroksidasyona çok duyarlı olduğundan meydana gelen hücre zedelenmesi lizozom membranının da zarar görmesi ile sonuçlanır. Açığa çıkan lizozomal enzimler hücre proteolizine neden olarak hücre ölümüne yol açar. Tüm bu reaksiyonlar ve hücre zedelenmesi demirin aşırı birikimi ile karakterize klinik durumlarda daha fazla olarak görülür ve bu da aşırı demir birikiminde görülen doku ve buna bağlı organ hasarı ve yetmezliklerinin başlıca nedenidir.³²



Şekil 1. İnsan vücudundaki demir metabolizmasının temel basamakları³⁶

2.2.3. Demir Emilimi

Normal diyet ile alınan demirin sadece %10'luk kısmı emilirken, bu oran demir eksikliğinde belirgin şekilde artmaktadır. Demir absorpsiyonu primer olarak duodenum ve proksimal jejunumda olur. Demirin emilebilir formda olup olmaması, demirin diyetteki miktarı, gastrik sekresyon, intestinal motilite, cerrahi işlemler ve intestinal hastalıklar gibi gastrointestinal faktörler, demir absorpsiyon hızını ve oranını etkiler. Diyetle alınan demirin yaklaşık %90'ı demir tuzları şeklinde olan hem dışı demir (ferrik; Fe^{+3}), %10'u ise hem (ferröz; Fe^{+2}) demirdir. Ferröz demir, ferrik demire göre daha kolay emilir. Ferrik demirin %5'i, ferröz demirin ise %30'u emilmektedir.^{31,35}

Duodenuma giren demirin fiziksel durumu demirin emilimini etkilemektedir. Midenin asidik içeriğinin proksimal duodenumun pH'sını düşürmesiyle, demirin çözünürlüğü artmaktadır. Asidik pH demirin Fe^{+2} şeklinde bulunmasına ve demir emiliminde artışa neden olmaktadır. Demir emilimini etkileyen bazı nutrisyonel elementler; askorbik asit, sitrat, fitat ve tanindir. Bunlardan askorbik asit ve sitrat emilimi artırırken, fitat ve tanin demirin emilimini olumsuz yönde etkiler.^{14,37}

Diyetle alınan hem dışı demir duodenumun fırçası kenarında sitokrom B benzeri duodenal ferreredüktaz ile Fe^{+2} 'ye indirgenmekte ve 'divalent metal transporter 1' (iki değerlikli metal taşıyıcı 1-DMT1) aracılığı ile fırçası kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Duodenal ferreredüktaz enzim aktivitesi demir eksikliğinde artar. Bununla birlikte, DMT1'in işlevsel olabilmesi ancak düşük pH'larda mümkün olmaktadır.³⁷

İki değerlikli metal taşıyıcı 1, sadece Fe^{+2} değil, kadmiyum (Cd^{+2}), kalsiyum (Ca^{+2}), çinko (Zn^{+2}), bakır (Cu^{+2}), mangan (Mn^{+2}), kobalt (Co^{+2}), alüminyum, kurşun (Pb^{+2}) gibi diğer iki değerlikli metal iyonlarını da taşıyabilmektedir. Bazı metal iyonları demir ile absorpsiyon için yarışır. Bunlar: Pb^{+2} , Mn^{+2} , Co^{+2} , Ca^{+2} ve Zn^{+2} 'dir. Demir eksikliğinde artan demir absorpsiyonu bu metallerin de emilimini arttırmaktadır.^{14,37}

Gıdalarla alınan ferrik demir, ferröz demire çevrilerek DMT1 aracılığıyla enterosite alınır. DMT1 mutasyonu bulunan hastalarda konjenital mikrositik anemi, artmış transferrin saturasyonu (TS) ve KC'de aşırı demir birikimi saptanmıştır. Hastalara çok sayıda transfüzyon yapılması ya da olası alternatif bir yoldan hem demir emiliminin gerçekleşmesi ile bu durum açıklanabilir.^{14,38}

Hem demirin emilimi özel hem taşıyıcı proteinler aracılığı ile olmaktadır. Hem dışı demirin emilimine göre daha kolaydır ve kontrol mekanizmalarına daha az duyarlıdır. Enterosit içindeki Fe^{+2} , ferritin şeklinde depolanarak enterosit öldüğünde mukozal yüzeyle kaybedilen demir olarak atılır ya da ferroportin (FPN) aracılığı ile bazolateral membrandan plazmaya taşınır. Enterositin bazolateral membranında demirin

plazmaya verilmesinden sorumlu olan proteinin adı ferroportindir (FPN). Bu protein, ferröz demiri taşıyan DMT1 gibi bir hücre membran proteinidir. Ferroportin, enterositlerin bazolateral yüzeyinde, plasental sinsityotrofoblastlarda, hepatosit ve makrofajlarda eksprese olur. Ferroportin demiri, bulunduğu hücre çeşidine göre anneden fetusa, enterositte dolaşıma taşır ya da makrofajda demir döngüsünde görev alır. FPN ekspresyonu, postranskripsiyonel olarak hepsidin ile azalmaktadır.³⁸⁻⁴⁰ Hepsidin düzeyi arttıkça, FPN'ye bağlanmakta ve FPN'nin hücre içine alınmasına ve lizozomlarca parçalanmasına neden olarak duodenum ve makrofajlardan dolaşıma demir salınmasını engellemektedir.

2.2.4. Ferritin

Ferritin moleküler ağırlığı 440 kd olan ve 24 alt ünitesi bulunan, ana depo demiridir. Her bir ferritin molekülü 2000 demir atomu içerir. Ferritin molekülünün H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere başlıca 2 alt ünitesi vardır.³⁴ Biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine göre her hücre değişik miktarda H ya da L izoferritin içermektedir.³¹ Ferritin molekülünün sentezi, mesajcı ribonükleik asit (mRNA) içinde yer alan ve 'demir düzenleyici element' (iron regulatory elements-IRE) adı verilen bir bölge tarafından kontrol edilir. IRE'ye bağlanarak ferritin translasyonunu inhibe eden 'demir düzenleyici elementi bağlayan protein' (iron regulatory element binding protein-IRE-BP) adı verilen bir protein tanımlanmıştır. Hücrel demir konsantrasyonu düşük olduğunda IRE-BP ekspresyonu artar ve ferritin sentezi azalır.^{34,41}

Ferritin sentezi, biri promotor bölge aracılığıyla DNA transkripsiyonu üzerinden, diğeri ise demir düzenleyici proteinler olmak üzere bilinen iki mekanizma ile kontrol edilmektedir.^{39,42} Ferritin molekülleri bir araya gelerek lizozomlar tarafından yıkılır. Bunun sonucunda hemosiderin denilen demir oksit molekülleri ve denatüre proteinler oluşur. Demirle aşırı yüklenmiş hücrelerin lizozomlarındaki hemosiderin Prusya mavisi ile boyanarak tespit edilebilir.

Hephaestin seruloplazmin ile belirgin bir yapısal benzerlik gösteren bir transmembran protein olup, Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e dönüştürerek dolaşıma salmaktadır.⁴² Demir homeostazının önemli bir belirteci de demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan FPN aracılığıyla salınmasıdır. Dolaşıma salınan demir transferrine tutunur ve demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (TfR-1) aracılığıyla hücrelere alınır.⁴¹

2.2.5. Transferrin (Tf):

Transferrin hepatositlerde sentezlenen ve Fe^{+3} 'ü yüksek afinite ile bağlayan bir moleküldür. Her bir transferrin molekülünün iki demir atomu bağlama bölgesi bulunur. Tf, ferrik demirin diğer moleküllerle reaksiyona girmesini önler ve demirin dokulara toksik etkiye neden olmasına engel olarak dokulara teslim edilmesini sağlar. Transferrin, demiri dokulara hücre membranındaki TfR reseptörü aracılığıyla gönderir.¹⁴ TfR geni 3. kromozomun uzun kolunda yer alır. KC ve RES makrofajları temel demir depoları olarak işlev görmektedir. RES makrofajları demiri, yüzey Tf aracılığıyla veya yaşlanan eritrositlerin fagozitozu ile elde etmektedir.⁴³

Olgun ve farklılaşmış hücrelerin çoğunda TfR bulunmaz. Ancak özellikle eritrosit öncülleri, tümör hücreleri ve aktive lenfositler gibi demir gereksinimi yüksek olan hücrelerde yüksek oranda ekspresyon olur.¹⁴ Demirin Tf'ye bağlanması pH ile ilişkilidir. pH'nın 4,5'ten büyük olması durumunda bağlanma olmamaktadır. Transferrinde de iki demir bağlama alanı vardır; tek demir bağlanırsa monoferrik, iki demir bağlanırsa diferrik Tf'den bahsedilir.⁴⁴ Diferrik Tf, monoferrik Tf'ye göre TfR'ye daha yüksek afinite ile bağlanır. Serum ya da çözünür TfR (sTfR), molekülün hücre dışındaki kısmının tamamını oluşturan TfR'nin proteolitik bir parçalanma ürünüdür. Serum Tf, eritrosid kütle ile ilişkili olarak dolaşımda bulunur, demir eksikliği ve inefektif eritropoiezde sTfR konsantrasyonu artmıştır.¹⁴

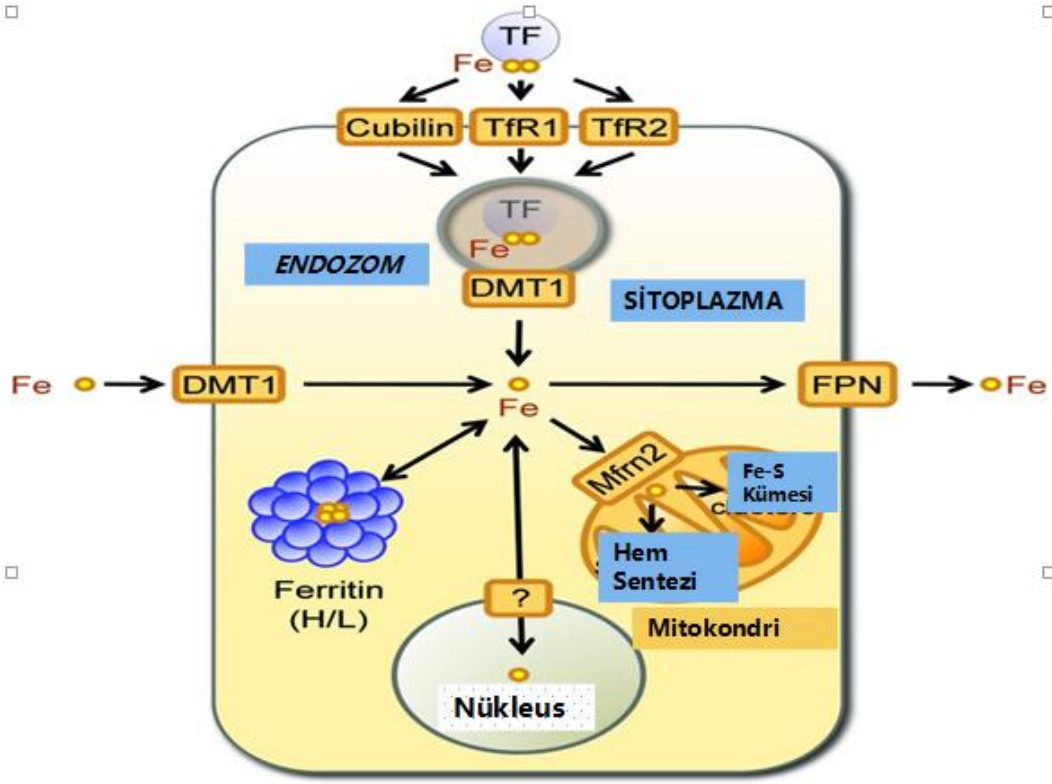
Dolaşıma salınan demir transferrine bağlanmakta, demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (Tfr1) aracılığı ile hücrelere alınmaktadır.⁴¹ Transferrin, reseptöre bağlandığı zaman Tf-TfR kompleksi üzerinde bulunduğu hücre membranı hücre içinde bir vezikül oluşturarak hücre içine endozomal olarak alınır. Endozomun pH'sı adenosin trifosfat (ATP) bağımlı bir proton pompası aracılığı ile 5,5'e düşer, Tf-TfR kompleksinde değişiklikler olur ve demir kompleksten ayrılır. Serbest kalan Fe⁺³, ferriredüktaz 'six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3' (STEAP 3) proteini ile Fe⁺²'ye indirgenerek endozomal membrandan hücre sitoplazmasına DMT1 proteini yardımıyla geçer. İntestinal apikal yüzeyde olduğu gibi asidik olan endozomal pH, DMT1 aracılığı ile demirin sitoplazmaya taşınmasını kolaylaştırır. İntestinal ve endozomal DMT1 proteinleri farklı izoform olmakla birlikte çok benzer yapıya sahip olup aynı gen tarafından kodlanırlar. Sitoplazmaya geçen demir ferritin şeklinde depolanabilir; biyosentez için kullanılabilir ya da bazı hücrelerde mitokondriye geçebilir. Mitokondriyal membrandan mitoferrin 1 aracılığıyla içeri alınan demir bu yolla eritroid hücreye alınır ve ferroselataz enzimi ile hem proteinin yapısına girer. Demirin TfR-Tf aracılıklı endositozu diğer endositozlardan farklı olarak lizozomal yıkıma uğramaz ve TfR hücre yüzeyine tekrar dönerek başka siklularda kullanılır. Tf ise dolaşıma katılır. TfR'nin tekrar kullanılmasına 'TfR döngüsü' denir.⁴⁵ Aşırı demir yükü varlığında Tf tamamen doygunluğa eriştiğinde, dolaşımda bulunan Tf'ye bağlı olmayan demir, zayıf olarak albumin, sitrat, aminoasit ya da diğer küçük moleküllere bağlanarak, endokrin organlar, böbrek ve kalp dokusu gibi hematopoetik olmayan dokuların yüksek afinitesi nedeniyle birikime elverişli hale gelir. Yapılan çalışmalarda bu demirin ilk olarak KC ve pankreasta biriktiği gösterilmiştir. Biriken demir, fenton reaksiyonu ile plazmada serbest oksijen radikalleri oluşturarak hücreler için oldukça toksik bir hale gelir. Aşırı demir birikiminde Tf'ye bağlı olmayan demirin şelasyon tedavisi ile plazmadan uzaklaştırılması gerekliliği bu nedendir.¹⁴

2.2.6. Hücre İçi ve Hücre Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

Hücre içi demir konsantrasyonu IRE-BP-1 ve IRE-BP-2 proteinleri tarafından düzenlenirken, hücre dışı demir konsantrasyonu normal düzeyde olduğu sürece sitoplazmik demir konsantrasyonuna bağlı olarak hücre sel demir konsantrasyonu, hücre sel demir alımı, depolanması ve salınması IRE-BP/IRE sistemi tarafından düzenlenir.^{34,41}

Demirin plazmaya salınması; yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinin makrofajlar tarafından fagosit edilerek geri dönüşümü, hepatositlerden demirin salınması, duodenal enterositler tarafından diyetdeki demirin absorpsiyonu ve plazmaya salınması sayesinde gerçekleşir. İnflamasyon ve plazmada demir fazlalığı sonucu, hepatositlerden hepsidin açığa çıkmaktadır. Hepsidin, makrofaj, hepatosit ve enterosit membranında yer alan FPN'nin hücre içine alınarak yıkılmasına neden olur ve demirin plazmaya akışını inhibe eder.³⁴

Hemen her hücrede bulunan HFE proteini, 6. kromozomda bulunan HFE geninin bir ürünüdür ve en fazla hepatositlerden eksprese olmaktadır. Bu genin mutasyonları hemakromatozis hastalığının büyük kısmından sorumludur. HFE proteini TfR ile kompleks oluşturmaktadır. Bu komplekste HFE'nin rolü tam olarak bilinmemektedir.^{39,46,47}



Şekil 2. Hücresel demir homeostazisi⁴⁸

2.2.6.1 Hepsidin

Hepsidin 25 aminoasitten oluşan bir akut faz reaktanıdır. KC’de sentezlenir ve antimikrobiyal özellikleri bulunur.⁴⁹ Hepsidin plazmada bulunur, böbreklerden filtrasyona uğrar ve idrarla atılır. Hepsidin, intestinal epitelyal hücreler ve makrofajlar üzerinden demirin negatif yönde kontrolünü sağlar. İntestinal bazolateral yüzdeki FPN, kendisini regüle eden hepsidinin reseptörü olmakla birlikte, demirin dolaşıma salınmasında da rol oynar. Hepsidin arttığında intestinal makrofajlarda bulunan ve dolaşıma demir salınmasında görevli FPN’ye bağlanır. FPN intraselüler halkasında bulunan aminoasitleri fosforile eder ve bu durum hepsidin-FPN kompleksinin hücre içine alınmasına yol açar. Sonrasında FPN ubiquitizasyona uğrar ve her iki protein de lizozomal yıkıma gider.³⁴ Sonuç olarak hepsidin, makrofaj ve intestinal hücrelere etki ederek vücudun demir dengesinin negatif regülasyonunu sağlamaktadır. Böylece

eritropoez için gerekli olan demir azalmaktadır.^{41,50}

2.2.6.2. Demir Yüğü

Vücuttaki demirinin %4'ü miyoglobinde, %1'i hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde, %0,1'i (5 mg) kan plazmasında transferrin proteini ile birleşik halde, %15-30 (0,5-1 gr) kadarı ise esas olarak ferritin halinde retikuloendotelial sistem makrofajlarında ve karaciğer parankim hücrelerinde depo halde bulunur. Benzer şekilde, demir yüklenmesi durumlarında da fazla demir özellikle bu hücrelerde birikir. Demir metabolizması ve detoksifikasyonunda primer sorumlu organ ve demir birikiminin neden olduğu hasardan da ilk ve en çok etkilenen organ karaciğerdir.⁵¹

Aşırı demir yükü konjenital ya da kazanılmış patolojik süreçlerden kaynaklanabilmekte olup, sebebi çoğu zaman oral yolla ya da transfüzyonlarla fazla alımdır.⁵² Karaciğer, diyetdeki besinlerin sistemik dolaşıma katılmadan önceki ilk geçiş bölgesidir. Böylece, plazma transferrinin bağlama kapasitesini aşmış olan dolaşımdaki demirin bir kısmını kolaylıkla alabilir. Retikuloendotelial makrofajlar yaşlanmış eritrositleri sindirir, hemoglobini katabolize ederek demiri açığa çıkarır ve demiri tekrar kullanılmak üzere transferrine yükler. Bu süreç zorunlu ve gereklidir. Ferritin demir metabolizmasında önem taşıyan diğer bir protein olup vücuttaki major demir depo proteini'dir. Ağır (H) ve hafif (L) olmak üzere iki ferritin alt ünitesi vardır. Hücre sitoplazmasında demir apoferritin proteini ile bağlanarak ferritini oluşturur. Bu protein, normal koşullarda, gereksinim olana kadar demiri depolar. Vücuttaki tüm hücrelerde ve tüm doku sıvılarında bulunmakla birlikte, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin, intrasellüler demir düşüklüğü veya yüksekliği durumlarına göre sentez edilir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır ve hücrel ferritin miktarı ile

orantılıdır. Dolayısıyla plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesi olarak kullanılır. Depo demir bileşiklerinin diğeri ise hemosiderindir. Ferritin suda çözünebilir ve prusya mavisi (-) bir bileşik iken, hemosiderinin çözünlüğü azdır ve prusya mavisi (+)'dir. Ayrıca, hemosiderinde demir-protein oranı daha yüksektir. Hemosiderinin, ferritinin kısmen yıkıma uğramış fakat hala demir içeren bir biçimi olduğu kabul edilmektedir. Demirin hemosiderinden ayrılışı, ferritine göre çok daha yavaştır. Fizyolojik koşullarda depo havuzundaki demirin daha küçük miktarı hemosiderin içerisinde olup demir yüklenmesi durumlarında ön plana çıkmakta ve önemli bir demir depo proteini haline gelmektedir.⁵³

2.2.6.3. Demirin Atılımı

Vücudun demiri aktif olarak atması için etkin bir yol olmaması nedeniyle, diyetteki demirin duodenumdan emiliminin düzenlenmesinin, demir homeostazında kritik bir rolü vardır. Bu mekanizma genellikle bir denge içindedir ve sabittir; denge durumunda vücuda her gün 1-2 mg demir girer ve yaklaşık 1-2 mg vücuttan atılır. Vücuttan demir kaybının en önemli yolu; yaşam döngüsünü tamamlayan enterositlerin intestinal lümeneye dökülmesi ve enterosit içerisinde ferritin şeklinde depolanmış demirin gastrointestinal sistem aracılığı ile vücutu terk etmesi şeklindedir. Her gün yaklaşık 0,6-1,2 mg demir feçes ile atılır. İdrarla kaybedilen miktar 0,05 mg/gün'den daha azdır. Terle de çok az miktarda demir kaybedilir. Kadınlarda demir kaybının bir diğeri yolu da menstrasyon kanamasıdır.⁵⁴

Hemokromatoz, ilgili organlarda yapısal ve işlevsel bozulmaya neden olan aşırı demir yükünün olması durumudur. Bu durumlarda, vücut demir birikimi 50-60 gram/gün arasında olabilir. Primer hemokromatoz, duodenum ve jejunum mukozasında anormal olarak artan demir absorpsiyonu ile karakterize, demirin portal venöz sisteme fazla miktarda geçişine neden olan kalıtsal bir hastalıktır. Bunun sonucunda demir karaciğerde birikir. Karaciğere fazla miktarda gelen demir daha sonra transferrin

reseptörüne sahip olan pankreas, kalp, tiroid, gonadlar, hipofiz bezi ve deri gibi organlarda birikir. Sekonder hemokromatozis ise birçok nedene bağlı oluşabilir. Bu nedenler arasında diyetle alınan yüksek demir miktarları, inefektif eritropoez ile karakterize bir hastalık nedeni ile çoklu kan transfüzyonlarına maruz kalmak, alkolik siroz ve portakaval şant sayılabilir. Primer hemosideroz, çoklu transfüzyon veya hemolitik anemi nedeniyle kırmızı kan hücrelerinden serbest kalan demirin genellikle karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarındaki fagositler tarafından alınarak depolanması durumu olarak tanımlanır. Primer hemosiderozda organ fonksiyonu genellikle korunur. Primer hemokromatozdan farklı olarak, talasemi veya orak hücre hastalığında olduğu gibi demir alımı uzamış ve sürekli ise bu durum organ işlev bozukluğuna neden olabilir ve sekonder hemokromatoz olarak adlandırılır.⁵⁵⁻⁵⁹

2.2.6.4. Parankimal/Retikuloendotelyal Demir Yüklenmesi

Demirin esas olarak karaciğer parankim hücrelerinde, miyokardiyal hücrelerde, endokrin organların parankimal hücrelerinde birikiminin olduğu parankimal demir birikim paterni ya da esas olarak retikuloendotelyal sistem hücrelerinde (dalak, kemik iliği, karaciğer Kupffer hücreleri) birikimin olduğu retikuloendotelyal birikim paterni söz konusu olabilir. Demirin parankimal ve retikuloendotelyal sistemdeki farklı dağılım paternleri farklı patogenetik mekanizmalara işaret eder. Dağılım paterni organ hasarı ve prognoz ile de ilişkilidir.⁵⁴

Demir birikimi, karaciğer, endokrin bezler ve kalbi de içerecek şekilde, birçok organda toksisiteye sebep olmaktadır.⁶⁰ Demirin önemli bir kısmı karaciğerde birikir ve siderozise, sonuç olarak da siroza neden olur. Demirin en sık birikim yeri karaciğer olmakla birlikte, kalp, pankreas ve hipofiz bezi gibi ekstrahepatik organlar, demirin yıkıcı etkisine diğer organlara kıyasla daha duyarlıdır.^{61,62}

2.2.7. Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğerdeki demir yükünün tespiti için yapılan görüntüleme yöntemleri arasında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) esas olarak tercih edilen yöntemdir.⁶³ MRG, organlardaki demir yükünü saptamak ve ölçmek için kullanılmaktadır.⁶⁴ Ultrasonografi (USG) bu değerlendirme için uygun bir yöntem değildir; çünkü USG organlarda biriken demiri belirleyemez. Bununla birlikte, USG; siroz, portal hipertansiyon veya hepatoselüler karsinom gibi hastalıkların neden olduğu özgül olmayan uzun vadeli değişiklikleri tespit edebilir.^{63,65} Bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğerde demir birikimi tanısı ve ölçümü için güvenilir bir teknik değildir. MRG için uygun olmayan bazı hastalarda; kalsifikasyonları, hava veya cerrahi klipsler gibi yabancı maddelerden ayırmak için MRG yerine BT kullanılabilir.⁶⁵

2.2.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Demir Ölçümü

MRG ile tüm organlardaki demir düzeyi ölçülebilir.^{66,67} Bu ölçüm sırasında dokulardaki su ve yağ miktarı arasındaki yapısal farktan kaynaklanan demir ile ilişkili kararım, T2 ve T2* gibi zaman sabitleri ile ya da R2 ve R2* gibi relaksasyon oranları ile karakterize edilebilir.^{68,69} Dokuda aşırı miktardaki demir varlığı, demirin süper paramanyetik etkisi sonucu T2 relaksasyon zamanında kısalmaya sebep olarak, MRG ile ortaya konabilmektedir.⁶⁴ Demir yüklenmesinde MRG'nin etkinliği ferritin ve hemosiderin gibi yüksek moleküler ağırlıklı demir kompleksleri ile su molekülleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan T2 relaksasyonun hızlanması temeline dayanır.^{66,67}

Dokudaki demir miktarı arttıkça sinyalin yarılanma süresi kısalır ve T2 ya da T2* değeri küçülür. Sinyalin zayıflama oranlarını raporlamayı tercih eden araştırmacılar da vardır; bu durumda R2 ve R2* değerlerinden bahsedilir. Bu ayırım tamamen matematiksel bir ayırım olup, görüntülemenin kendisi ile ilişkili değildir. Sinyal zayıflama oranları (R2 ve R2*), T2 ve T2* değerlerinin yerine kullanılabilen ve onlara karşılık gelen değerlerdir. T2 ve T2* değerleri genellikle milisaniye olarak rapor

edilirken, R2 ve R2* birimi Hertz ya da 1/saniye'dir. Bu yüzden birbirlerine çevrilirken 1000 katsayı olarak kullanılmalıdır. Formülleri ise şu şekildedir;

$$R2 = 1000/ T2$$

$$R2* = 1000 / T2*$$

T2 ve T2* değerleri demir düzeyi ile ters orantılı iken, R2 ve R2* değerleri demir düzeyi ile doğru orantılıdır.^{70,71} R2 veya R2* değerleri (1000/T2 veya T2*) doğrudan demir konsantrasyonu ile ilişkilidir ve karaciğer biyopsisi ile belirlenen demir konsantrasyonu ile lineer olarak ilişkilidir.⁷¹ MRG karaciğerdeki demir yükünün teşhisi ve tedavi yanıtının belirlenmesi için biyopsiye iyi bir alternatiftir.⁶³

2.2.7.2. Superconducting Quantum Interface Device (SQUID) - Biyomanyetik Karaciğer Suseptometre

Bir diğer invazif olmayan ölçüm yöntemi ise superconducting quantum interface device (SQUID) olup, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Sadece karaciğer ve dalak demir içeriğini ölçmek mümkündür. Karaciğer ve dalak demir birikimi kantitatif ve invazif olmayan şekilde ölçülebilir. Bu yöntemde demir konsantrasyonu MRG gibi depo demirin paramanyetik özellikleri kullanılarak ölçülür. Dünya çapında sadece birkaç merkezde mevcut olan bu yöntemin yüksek kurulum maliyetleri nedeni ile kullanımı sınırlıdır.⁷²

2.2.7.3. Çift Kaynak Çift Enerji Bilgisayarlı Tomografi (DECT)

Bilgisayarlı tomografi (BT) düşük maliyetli ve klinik ortamda yaygın olarak uygulanan bir teknik olması ile öne çıkmaktadır. Çift kaynak çift enerji bilgisayarlı tomografi (Dual-energy CT-DECT), tek enerjili BT ile karşılaştırıldığında doku bileşimi ile ilgili ek bilgi elde etmek için daha elverişli bir tekniktir. Bu teknik, maddenin iki farklı enerjiyle farklı yoğunluklara sahip olması gerçeğine dayanır. Karaciğer demir

birikiminin belirlenmesinde DECT'in rolü henüz açıklığa kavuşturulmamakla birlikte, bu konuda kullanılabilecek bir teknik olabileceğini düşündürecek veriler mevcuttur.⁷³

2.2.7.4. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer demir yüklenmesi durumlarında başlıca depo organıdır. Vücut demir deposunun %70 veya daha fazlasını içerir. Karaciğer demir düzeyi, total vücut demir birikimini belirlemede altın standart olarak tanımlanır.⁷⁴

Karaciğer demir düzeyini ölçme yöntemlerinden birisi de biyopsidir. Karaciğer biyopsi açısından anatomik açıdan kolay ve ulaşılabilir bir organdır. Biyopsi doku demir konsantrasyonunu direkt olarak ölçebilen bir yöntemdir. Demir ölçümünde MRG gibi etkin ve invazif olmayan yöntemlerin olmadığı merkezlerde standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte pahalı bir işlemdir ve düşük olmakla birlikte dikkate alınması gereken bir komplikasyon oranı vardır. Bazı hastaların takibinde gerek duyulan tekrarlayıcı takip ölçümleri yapmak tedavi izlemine zorlaştırmakta ve bu yöntemin tercih edilme olasılığını düşürmektedir. Biyopsi sonrası %0,5 oranında ciddi kanama riski vardır. İşlem sonrası hastanın hissettiği rahatsızlık, işlemin hastalar tarafından kabul edilme olasılığını azaltır. İşlemlerle ilişkili uygun olmayan örnek hacmi ve örneklem değişkenliği oranı göreceli olarak yüksektir (%12-15). Bu oran sirotik hastalarda %40'ı bulmaktadır. Siroz varlığında demirin homojen olmayan dağılımı yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir. MRG bu dağılımı belirlemede daha faydalı bir seçim olanağı sunmaktadır.⁷⁵⁻⁷⁷

Biyopsi ile karaciğer demir konsantrasyonu kimyasal olarak ölçülmektedir. Ölçüm, yaş ya da kuru örnekler üzerinde yapılabilir. Ölçüm için yaş ağırlıkta minimum 4 mg (taze doku), kuru ağırlıkta minimum 1 mg (kurutulmuş ya da parafin blokta) doku gereklidir.^{78,79} Biyopside kimyasal ölçüm karaciğer fibrozisinden, sirotik durumdan, demir dağılım paternlerinden olumsuz etkilenebilir.^{75,80}

Karaciğerde normal demir konsantrasyonunun üst sınır değeri farklı çalışmalarda,

kadınlar için 18-28 $\mu\text{Mol/g}$, erkekler için 30-39 $\mu\text{Mol/g}$ değerleri arasında bildirilmiştir. Demir yüklenmesinin gerek primer gerekse sekonder formlarında, karaciğer demir konsantrasyonu genelde kadınlarda $>60 \mu\text{Mol/g}$ 'nin, erkeklerde $>90 \mu\text{Mol/g}$ 'nin üzerindedir. ^{60,62,80} Karaciğer biyopsisi demir yüklenme bozukluklarının tanısasal algoritmasında bazı durumlarda gereklidir. Karaciğer biyopsisi, demir birikimi varsa tanıyı kesinleştirir ve karaciğer lobülü içerisindeki dağılım paternini gösterir; demir birikiminin semi-kantitatif ölçümünü sağlayarak karaciğer demir konsantrasyonunun ölçümü ile demir miktarının kantitatif ölçümüne olanak sağlar; demirden kaynaklanan doku hasarının düzeyi ve hasarla ilişkili lezyonlar konusunda bilgi verir. Bir diğer önemli avantajı da karaciğerin histolojik olarak da değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. ^{60,62,80}

Vücut demir birikimi serum ferritin değerleri ile de değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü kolay olması, invazif bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir birikiminin değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. ⁷⁶ Ferritin bir akut faz proteini olması nedeni ile varolan enflamasyon ve enfeksiyonlardan etkilenmektedir. ⁸¹ Dolaşımdaki ferritin düzeyi askorbik asit ve artmış eritropoezden de etkilenmektedir. Serum demir ve ferritin konsantrasyonları ve transferrin seviyesi gibi serum demir göstergeleri, her zaman doku demir seviyelerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. ⁷⁷

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, 1 Haziran 2015 ile 1 Mayıs 2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Onkoloji Polikliniği'nde yapılmıştır.

Çalışma Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (04/11/2016 tarihli, Karar no: 26).

3.2. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji bölümlerine başvuran tedavisinin üzerinden en az 6 ay geçmiş hastaların dosyaları tedavi süresince almış oldukları kan transfüzyon sayısı, kanser tedavisi sonrası bakılmış olan AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, ALP ve serum ferritin düzeyleri açısından değerlendirildi. Serum ferritin seviyesi >250 ng/mL olan hastalarda karaciğerde demir birikimi açısından yapılmış olan görüntüleme bulguları incelendi.

3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Hasta anamnezleri hasta dosyalarından edinildi. Çalışmaya alınan her hasta için çalışma formu dolduruldu. Bu formda hastaların isim, yaş, cinsiyet, kimlik numarası, telefon bilgileri, tedavi gördüğü merkezler, primer hastalık, tedavi başlangıç ve bitiş tarihleri, eritrosit transfüzyon sayısı, relaps olup olmadığı, AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), GGT (U/L) serum total ve direkt bilirubin (mg/dL), serum ferritin seviyesi

(ng/mL) incelendi. Ayrıca serum ferritin seviyesi 250 ng/mL'den fazla olan hastalarda saptanan USG veya MRG bulguları kayıt edildi.

3.4. Çalışma Formu

Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedaviye Bağlı Demir Yüğü

Tez Veri Giriş Formu

Hastanın;

İsim :
Soyisim :
Yaş :
Cinsiyet :
TC Kimlik No :
Telefon No :
Tedavi Gördüğü Merkez(ler) :

Primer Hastalık :

Tedavi Başlangıç : (Gün/Ay/Yıl)

Son Tedavi Tarih : (Gün/Ay/Yıl)

Eritrosit Transfüzyonu Sayısı :

Relaps var mı? :

Evet () Hayır ()

Serum Ferritin Seviyesi : ng/mL

Serum transaminler :

AST : U/L

ALT : U/L

Kolestaz Belirteçleri:

ALP : U/L

GGT : U/L

Serum Bilirubin:

Total : mg/dL

Direkt : mg/Dl

Serum Ferritin Seviyesi >250 ng/mL ise görüntüleme yöntemi:

3.5. Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalıklar ALL, AML, HL, NHL, SSS tümörleri, NB, RB, Wilms tümörü, HB, osteosarkom, Ewing's sarkom, Rabdomyosarkom, Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, germ hücreli tümör, Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) olarak belirlendi. Bu hastalıklar hematolojik maligniteler (ALL, AML, HL, NHL) ve solid tümörler (SSS tümörleri, NB, RB, Wilms tümörü, HB, osteosarkom, Ewing sarkom, Rabdomyosarkom, Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, germ hücreli tümör, LHH) olarak iki gruba ayrıldı. Relaps; tanı anında var olan ve tedaviyle düzelen bulguların yeniden ortaya çıkması veya tanı anında olmayan yeni bulguların tedavi devam ederken ya da tedavi kesildikten sonra ortaya çıkması olarak tanımlandı. Serum ferritin seviyesi 250 ng/mL'den fazla olan hastalarda bulunan MRG bulguları normal ve patolojik; ultrason bulguları normal, hepatomegali, splenomegali, hepatosteatoz, hemajiom ve hepatosplenomegali olarak sınıflandırılarak kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve dağılım aralığı) olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımı sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan iki grup arasında bağımsız gruplar Student T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi yöntemiyle değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi (p) 0,05 olarak alındı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. BULGULAR

T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği ve Çukurova Üniversitesi Balcalı Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Onkoloji Polikliniği'ne 1 Haziran 2015 ile 1 Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran ve 2-20 yaş arasında çocukluk çağı kanseri tedavisi almış, bu tedavinin kesilmesinin üzerinden en az 6 ay geçmiş 118 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

4.1. Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 35'i (%29,7) T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Polikliniği, 83'ü (%70,3) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Onkoloji Poliklinikleri'nde tedavi edilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma kapsamındaki hastaların 44'ü (%37,2) kız, 74'ü (%62,7) erkekti (Tablo 1). Çalışma kapsamındaki hastaların yaşı 2 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $10,71 \pm 4,64$ yıl idi (Tablo 1). Ortalama tanı yaşı $10,85 \pm 0,57$ yıl, tedavi süresi 1,7 yıl (1 yıl- 4 yıl), ortanca izlem süresi 53 ay (15 ay – 164 ay), tedavi kesildikten sonra geçen ortanca süre 2 yıl (1 yıl-13 yıl) idi (Tablo 1). Hastaların 9'unda (%7,6) relaps vardı, 109'unda (%92,4) ise relaps saptanmamıştı. Hastaların tedavi süreçleri boyunca almış oldukları toplam eritrosit süspansiyon sayısı ortalama $2,19 \pm 0,23$ idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri

	Ortalama±SD	Minimum-Maksimum
	Median	
Yaş	10,71 ± 4,64	2-20
Tanı Yaşı (yaş)	10,85±0,57	1-20
	11	
Tedavi Süresi (yıl)*	1,7±1,09	1-4
	2	
İzlem Süresi (ay)*	58,04±32,9	15-164
	53	
Tedavi kesildikten sonra geçen süre (yıl)*	3,2±0,33	1-13
	2	
ES*	2.19±0,23	0-5
	2	

* Normal dağılıma uymayan veriler * işareti ile belirtilmiştir.

ES: Alınan eritrosit süspansiyon sayısı

4.2. Hastaların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 23'ünde (%19,5) Hodgkin lenfoma, 21'inde (%17,8) Non- Hodgkin lenfoma, 16'sında (%13,6) Wilms tümörü, 15'inde (%12,7) akut lenfoblastik lösemi, 9'unda (%7,6) akut myeloid lösemi, 9'unda (%7,6) rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, 7'sinde (%5,9) nöroblastom, 1'inde (%0,8) retinoblastom, 4'ünde (%3,4) Langerhans hücreli histiyositoz, 4'ünde (%3,4) santral sinir sistemi tümörleri, 4'ünde (%3,4) rabdomyosarkom, 2'sinde (%1,7) Ewing sarkom, 1'inde (%0,8) hepatoblastom, 1'inde (%0,8) osteosarkom ve 1'inde (%0,8) germ hücreli tümör saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların genel özelliklerinin değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
HL	23	19,5
NHL	21	17,8
Wilms tümörü	16	13,6
ALL	15	12,7
Rabdomyosarkom	4	7,6
Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri	9	7,6
AML	9	7,6
NB	7	5,9
SSS	4	3,4
LHH	4	3,4
Ewing	2	1,7
RB	1	0,8
HB	1	0,8
Osteosarkom	1	0,8
Germ hücreli tümörler	1	0,8
Toplam	118	100

AML: Akut myeloid lösemi, **ALL:** Akut lenfoblastik lösemi, **HL:** Hodgkin lenfoma, **NHL:** Non-Hodgkin lenfoma, **NB:** nöroblastom, **RB:** retinoblastom, **LHH:** Langerhans hücreli histiyositoz, **SSS:** Santral sinir sistemi tümörleri, **Ewing:** Ewing sarkom, **HB:** hepatoblastom

4.3. Hastaların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların laboratuvar tetkiklerine bakıldığında ortanca ferritin düzeyi 43,3 ng/mL (4,8-1300 ng/mL), ortalama AST düzeyi 24,81±0,96 IU/L, ortanca ALT düzeyi 15 IU/L (8-42), ortalama ALP düzeyi 177,16±8,71 IU/L, ortanca GGT düzeyi 10 IU/L (3-219), ortalama total bilirubin değeri 0,55±0,36 mg/dL, ortanca direkt bilirubin düzeyi 0,1 mg/dL (0-0,4) olarak bulunmuş olup, tüm değerler normal sınırlardaydı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların laboratuvar profili

	Ortalama±SD Median	Minimum-Maksimum
Ferritin* (ng/mL)	74±14,86 43,3	4,8-1300
AST (IU/L)	24,81±0,96 24	9-56
ALT* (IU/L)	16,24±0,7 15	8-42
ALP (IU/L)	177,16±8,71 179	10-351
GGT* (IU/L)	14,86±3,16 10	3-219
Total Bilirubin (mg/dL)	0,55±0,36 0,5	0,08-1,88
Direkt Bilirubin* (mg/dL)	0,11±0 0,1	0-0,4

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkale fosfataz, **GGT:** Gama Glutamil Transferaz

* Normal dağılıma uymayan veriler * işareti ile belirtilmiştir.

4.4. Hastaların Ferritin Düzeyi ile Bulgularının Karşılaştırması

Relaps olan hastaların ortanca ferritin düzeyi 151 ng/mL (7-1039 ng/mL), olmayanların ortanca ferritin düzeyi 34 ng/mL (4,8-1300 ng/mL) bulundu. Relaps olan hastalarda (n=9) ferritin düzeyi relaps olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. (p=0,01) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların relaps durumu ile ferritin düzeyi karşılaştırması

	Ferritin		p değeri
	Median		
Relaps Var (n=9)	151 ng/mL	(7-1039)	0,01
Relaps Yok (n=109)	34 ng/mL	(4,8-1300)	

4.5. Hastaların Tanılarına Göre Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırması

Hastaların 23'ünde (%19,5) Hodgkin lenfoma, 21'inde (%17,8) Non- Hodgkin lenfoma, 16'sında (%13,6) Wilms tümörü, 15'inde (%12,7) akut lenfoblastik lösemi, 9'unda (%7,6) akut myeloid lösemi, 9'unda (%7,6) rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, 7'sinde (%5,9) nöroblastom, 4'ünde (%3,4) Langerhans hücreli histiyositoz, 4'ünde (%3,4) santral sinir sistemi tümörleri, 4'ünde (%3,4) rabdomyosarkom, 2'sinde (%1,7) Ewing sarkom, 1'inde (%0,8) hepatoblastom, 1'inde (%0,8) osteosarkom, 1'inde (%0,8) retinoblastom ve 1'inde (%0,8) germ hücreli tümörler saptandı. Bu hastalıklardan Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi hematolojik maligniteler; diğerleri solid tümörler olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilmeye alındı. Hastaların 68'inde (%57,6) hematolojik malignite, 50'sinde (%42,3) solid tümör vardı. Hematolojik malignite ve solid tümürlü hastalarda ferritin düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,7$) (Tablo 5).

Tablo 5. Malignite grupları ile ferritin değerleri karşılaştırması

	Ferritin		p değeri
	Median	Minimum-Maksimum	
Hematolojik Malignite*	45	6 - 1300	0,7
Solid tümörler**	21	4,8 - 1039	

***Hematolojik maligniteler:** Hodgkin lenfoma, Non- Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi

****Solid Tümörler:** Wilms tümörü, rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, nöroblastom, retinoblastom, Langerhans hücreli histiyositoz, santral sinir sistemi tümörleri, Ewing sarkom, hepatoblastom, osteosarkom ve germ hücreli/ gonadal tümörler

4.6. Olguların Ferritin Düzeyi İle Tedavi Süresi ve Tedavinin Kesilmesinden

Sonra Geçen Sürelerinin Karşılaştırılması

Hastaların tedavi süreleri ile ferritin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında; bu iki

değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,571$). Tedavi kesildikten sonra geçen süre arttıkça ile ferritin düzeyinin azaldığı saptandı. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde zayıf korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,24$) ($p<0,001$).

4.7. Olguların Eritrosit Süspansiyonu Alma Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi süresince eritrosit süspansiyonu alıp almadığı, eritrosit süspansiyonu almış olanların da kaç kez aldığı kayıt edilmişti. Buna göre hiç eritrosit süspansiyonu almamış olan 34 hasta (%28,8), bir defa almış olan 11 hasta (%9,3), iki defa almış olan 13 hasta (%11), üç defa almış olan 16 hasta (%13,6), dört defa almış olan 2 hasta (%1,7) ve ≥ 5 kez eritrosit süspansiyonu almış olan 42 hasta (%35,6) olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların laboratuvar profili

Eritrosit Süspansiyonu Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiç almamış olanlar	34	28,8
1	11	9,3
2	13	11,0
3	16	13,6
4	2	1,7
5 ve üzeri	42	35,6
Toplam	118	100

4.8. Hastaların Ferritin Düzeyleri İle Tedavi Süreçleri Boyunca Almış

Oldukları Toplam Eritrosit Süspansiyonu Sayısı Karşılaştırılması

Hastaların tedavi süresince eritrosit süspansiyonu alıp almadığı, eritrosit süspansiyonu almış olanların da kaç kez aldığı kayıt edildi. Buna göre hiç eritrosit süspansiyonu almamış olan hastalar ile ≤ 4 kez almış olanlar ve ≥ 5 kez eritrosit süspansiyonu almış olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında ferritin düzeyleri

bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,336$). Hastaların tedavi süreci boyunca almış oldukları eritrosit süspansiyon sayısı ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı. ($r=+0,354$) ($p<0,001$).

4.9. Olguların Relaps Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların 9'unda (%7,6) relaps saptanırken, 109'unda (%92,4) ise relaps saptanmamıştı. Hastalar tedavi süreçleri boyunca hiç eritrosit süspansiyonu almamış ve ≤ 4 kez almış olanlar ile ≥ 5 kez almış olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında; relaps olan hastalarda ≥ 5 kez eritrosit süspansiyonu almış alma oranı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,04$) (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların relaps durumunun, tedavi süreçleri boyunca almış oldukları toplam eritrosit süspansiyon sayıları ile karşılaştırılması

	Relaps Var (n)	Relaps Yok (n)	p değeri
Grup 1*	3	73	0,04
Grup 2**	6	36	

***Grup 1:** Tedavi süreçleri boyunca hiç eritrosit süspansiyonu almamış olanlar ve $4 \leq$ kez eritrosit süspansiyonu almış olan hasta sayıları (n).

****Grup 2:** Tedavi süreçleri boyunca ≥ 5 kez eritrosit süspansiyonu almış olan hasta sayıları (n).

4.10. Hastaların Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların 80'ine (%67,8) USG ve/veya MRG yapılmıştı. Hastaların 79'una USG yapılmış olduğu, 9'una MRG yapılmış olduğu, 8'ine ise hem USG hem MRG yapılmış olduğu görüldü. 38 hastaya ise bu görüntüleme yöntemlerinden hiçbiri uygulanmamıştı.

Hastaların USG bulgularına bakıldığında; 63'ünün (%53,4) normal, 6'sında (%5,1) hepatomegali (HM), 5'inde (%4,2) splenomegali (SM), 2'sinde (%1,7) hemanjiom, 2'sinde (%1,7) hepatosplenomegali (HSM), 1'inde (%0,8) hepatosteatoz olduğu görüldü (Tablo 8). Karaciğere yönelik olarak yapılmış olan T2* MRG

incelemesinde kalitatif olarak KC'de anormal demir birikimi saptanmamıştı.

Tablo 8. USG bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	63	53,4
Hepatomegali	6	5,1
Splenomegali	5	4,2
Hepatosplenomegali	2	1,7
Hepatosteatoz	1	0,8
Hemanjiom	2	1,7



5. TARTIŞMA

Transfüzyon tedavisi kanserli çocuklarda destek tedavinin anahtar parçalarından biridir. Kanser tedavisi alan çocuklarda anemi insidansı Avrupa'da %80 olarak bildirilmiş olup, en yüksek prevalans lösemi ve lenfomalarda saptanmıştır.⁸² Kanserle ilişkili anemi multifaktöriyeldir. Çoğunlukla tanı veya relaps anında kemik iliğinin tümör tarafından infiltre edilmesiyle ortaya çıkmaktadır.⁸³ Ayrıca kemoterapi ve/veya radyoterapinin kemik iliğinde eritropoezi baskılaması sonucunda da gelişebilir. Kanser tedavisi sırasında saptanan aneminin şiddeti hastada kullanılan kemoterapi rejimi ve yoğunluğuna bağlıdır. Diğer kronik hastalıklara benzer şekilde,⁸² ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler de kanserli çocuklarda eritropoezi baskılayabilmektedir.⁸⁴ Daha nadir olarak intratümöral kanama gibi gizli kanamalar ve kemik iliğinin viral baskılanması da anemiye yol açabilmektedir.⁸² Tümörlerin rezeksiyonu sırasında olan kan kaybı ve süt çocuklarında sık kan alınmasına bağlı olarak görülen iatrojenik anemiler ya da hemolize bağlı anemiler de gözlenmektedir.⁸⁵ Kemoterapinin indüklediği aneminin standart tedavisi eritrosit süspansiyonu transfüzyonudur. Klinik çalışmalarla kesin olarak belirlenmiş transfüzyon endikasyonları bulunmasa da, transfüzyon kararı hastanın genel durumu, anemiye kompanse etme yeteneği, kardiyopulmoner risk faktörleri ve beklenen anemi süresi dikkate alınarak verilebilir.⁸² Transfüzyon ilişkili demir yükü kanserli çocuklarda destek tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Solid tümör ve AML tanılı hastalarla, hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kullanılan yoğun kemoterapi rejimleri nedeniyle daha sık transfüzyon ihtiyacı; bunun sonucunda da daha fazla demir yükü ortaya çıkmaktadır.⁸² Tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistem demir emiliminin artması sonucu vücutta demir birikimi gelişmektedir.^{12,13} Yapılan çalışmalarda bu demirin ilk olarak KC ve pankreasta biriktiği gösterilmiştir.¹⁴ Ferritin düzeyi demir yükünün ölçümünde kullanılan en ucuz ve en kolay yöntemdir. Akut faz reaktanı olması

nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yalancı bir yükseklik göstermesi bu alanda kullanımında önemli bir dezavantaj yaratmaktadır. Yapılan çalışmalarda ferritin düzeyinin karaciğerde demir birikimi ile iyi bir korelasyon gösterdiğini; ancak kardiyak demir birikimini göstermede yararlı olmadığı bildirilmiştir. Son yıllarda SQUID ve T2* MRG gibi invazif olmayan demir ölçüm yöntemleri de kullanıma girmiştir.⁸²

Bu çalışmada kanser nedeniyle tedavi almış çocuklarda ferritin düzeyleri ve karaciğere yönelik olarak yapılmış olan T2* MRG yöntemiyle transfüzyonlara bağlı demir yükünün gelişip gelişmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla yaşları 2-20 yıl arasında, kanser tedavisinin tamamlanması üzerinden ortalama 3,2 yıl geçmiş olan 118 hastanın dosyaları tedavi sırasında yapılmış olan transfüzyon sayısı, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, ALP ve serum ferritin düzeyleri ve KC MRG bulguları yönünden değerlendirildi.

Vücut demir birikiminin belirlenmesinde ve şelasyon tedavisinin monitorizasyonunda ferritin düzeyi ölçümü; geçmiş yıllardan beri yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, ferritin ve hemosiderin, intraselüler demir depo proteinleri olup konsantrasyonları farklı dokularda değişkenlik göstermektedir.^{86,87} Bu sebeple incelenmek istenen spesifik doku bazında demir içeriğini gösterebilecek başka yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Son yıllarda demir ölçümüne yönelik olarak yapılan MRG, bu amaca hizmet etmektedir. Ayrıca MRG dışında daha az sıklıkla karaciğer biyopsisi, SQUID yöntemi, DECT gibi yöntemler de hedef organ hasarını gösterebilmek amaçlı kullanılabilir.^{80,88-91} Tziomalos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farklı teknikleri doğrudan karşılaştıran geniş bir çalışma bulunmaması nedeniyle, hangi MRG yönteminin en doğru yöntem olduğu belirsiz olmakla birlikte, MRG'nin karaciğer demir yükünü değerlendirmede hızlı, invazif olmayan ve nispeten daha doğru sonuç veren bir teşhis aracı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.⁹² Transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan demir yükünün değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem ferritin ölçümüdür.⁹³ Ferritin bir akut faz reaktanıdır, aynı zamanda karaciğer fonksiyonları

bozuk olan hastalarda da düzeyi etkilenmektedir. Buna rağmen, vücut demir durumunun değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteçtir.⁹⁴ McDonnell ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı bir çalışmada ferritinin kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti, yüksek duyarlılığı, kabul edilebilir özgüllüğü nedeni ile transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeyi ölçümünün demir birikimi şüphesi olan hastalarda en çok kullanılan, en uygun laboratuvar parametreleri olarak görüldüğü belirtilmiştir.⁹³ Çocukluk çağı kanserlerinde son yıllarda daha yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması nedeniyle daha sık anemi görülmekte ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu durum kanserden kurtulan çocuklarda demir yükü ve buna bağlı olarak gelişen hedef organ hasarı ihtimalini her geçen gün daha fazla gündeme getirmektedir. Kanserli çocuklarda artan sağ kalım oranları ve beklenen uzun yaşam süresi nedeniyle çocukluk çağı kanserlerinin uzun dönem yan etkilerini konu alan çok sayıda çalışma yapılmıştır.⁹⁵⁻⁹⁷ Ancak kanserli çocuklarda transfüzyona bağlı demir yükü rutin olarak değerlendirilmemektedir ve literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{9,82,98-102}

Transfüzyona bağımlı anemik hastalarda yapılan çalışmalarda 10-20 transfüzyon ile demir yükü ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{82,99} Bununla birlikte kanserli çocuklarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olması nedeniyle demir yüküne yol açacak transfüzyon sayısı ve bunu değerlendirmek için kullanılacak ferritin düzeyleri için kesin olarak belirlenmiş bir sınır değer bilinmemektedir. Literatürde kanserli çocuklarda demir yükünü ferritin düzeyi ölçümü üzerinden değerlendiren 3 çalışma mevcuttur.^{9,98,102}

Schempp ve arkadaşlarının çalışmasında tedavisinin tamamlanması üzerinden en az 24 ay geçmiş ve tedavi boyunca en az 1 kez eritrosit süspansiyonu almış olan 63 kanserli çocuk değerlendirilmiştir. Bu çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda ortanca ferritin düzeyinin 179 ng/mL, otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda 96 ng/mL, yapılmayan hastalarda ise 60 ng/mL bulunduğu bildirilmiştir. Kök

hücre nakli yapılmayan hastaların sadece birinde ferritin düzeyi >1000 ng/mL olarak saptanırken allojenik nakil yapılan 27 hastanın 7'sinde ferritin düzeyi >1000 ng/mL olarak saptanmıştır. Ayrıca transfüzyon volümünün ferritin düzeyi ile korele olduğu da gösterilmiştir.⁹ Çalışmamızda hastaların ortanca ferritin düzeyi 43,3 ng/mL olup, 4,8-1300 ng/mL arasında değişmekteydi. Hastaların sadece 2'sinde ferritin düzeyi >1000 ng/mL idi. Landier ve arkadaşlarının çalışmasında kanser tedavisini tamamlamış olan 370 çocuğun dörtte birinde ferritin düzeyi 500 ng/mL olarak saptanmıştır.⁹⁸

Kanserli çocuklarda demir yükünü araştıran çalışmaların çoğu lösemili çocuklarda yapılan çalışmalardır.⁹⁸⁻¹⁰² Eng ve Fish'in çalışmasına 107 ALL tanılı hasta dahil edilmiş olup, bu hastalardaki demir yükü tedavi süresince kilogram başına alınan eritrosit süspansiyonu miktarıyla değerlendirilmiştir. Buna göre yüksek riskli ALL'li hastalarda daha yoğun tedavi nedeniyle daha sık anemi ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı görüldüğü; bunun sonucunda da daha fazla demir yükü geliştiği gösterilmiştir.⁹⁹

Nottage ve arkadaşlarının çalışmasında ise hematolojik malignite tanısı alan 881 hastanın transfüzyon sayısı, kümülatif transfüzyon hacmi ve kiloya göre ayarlanmış transfüzyon hacmine ait veriler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar ile AML tanılı hastaların daha fazla transfüzyon ve buna bağlı olarak da daha fazla demir yüküne sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁰¹

Çalışmamızda hematolojik malignite (AML, ALL, HL, NHL) tanılı hastalar tüm grubun %57,6'sını oluşturmaktaydı. Hematolojik maligniteler dışında sıklık sırasına göre Wilms tümörü, rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, NB, LHH, SSS tümörleri, rabdomyosarkom, Ewing sarkom, HB, osteosarkom, germ hücreli tümörler ve RB tanılı hastalar bulunmaktaydı. Hastalarımız arasında az sayıda ferritin düzeyi >1000 ng/mL olan hasta olmasının nedeni olarak grubumuzun çok sayıda tümörü içeren heterojen bir popülasyon olması gösterilebilir. Ayrıca hastalarımız arasında kök hücre nakli yapılan hastaların bulunmaması nedeniyle de ferritin düzeylerinin çok yüksek bulunmamış olabileceği düşünülebilir.

Hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan yoğun tedavi rejimleri ve artan transfüzyon ihtiyacı nedeniyle demir yükü gelişme riskinin yüksek olduğu göz önüne alınarak hastaların ferritin düzeylerine bakıldığında hematolojik maligniteli hastalarda solid tümörlü hastaların ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalarımızda ferritin ölçümleri tedavi kesildikten en az 6 ay sonra alınmış olup değerlendirme için standart bir zaman belirlenmemiştir. Hastalık grupları arasında ferritin düzeylerinde belirlenen farkın bu nedenle saptanmamış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızdaki bir diğer önemli bulgu da hastaların tedavilerinin tamamlanması üzerinden geçen sürenin artmasıyla ferritin düzeyinin azalmasıdır. Bu bulgu kanserli çocukların tedavilerini tamamladıktan sonra büyümeleri için depolanmış olan demiri kullanarak demir yükünü ortadan kaldırdıklarını gösterebilir. Halonen ve arkadaşlarının çalışmasında serum ferritin, demir, transferrin demir saturasyon düzeyleri tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten 3 yıl sonra ölçülmüş olup, ilk ölçülen değerlerin izlemde normal seviyelere geldiği bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak da iyileşen çocuklarda devam eden büyüme nedeniyle demir depolarının kullanılması gösterilmiştir.¹⁰²

Hastaların tedavi süresi uzadıkça kemoterapinin kemik iliğini baskılayıcı etkisi belirginleştiğinden uzun süre tedavi alan hastalarda artan transfüzyon ihtiyacına bağlı olarak yüksek ferritin düzeyleri beklenebilir. Ancak çalışmamızda tedavi süresi ile ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Eng ve Fish'in çalışması ile Ruccione ve arkadaşlarının çalışmasında demir birikimi açısından yapılan transfüzyon sayılarının belirleyici olduğu, tedavi süresinin uzamasının demir birikimine yol açmada tek başına etkili olmadığı bildirilmiştir.^{99,100}

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgu da transfüzyon sayısı ile ferritin düzeyi arasındaki pozitif korelasyondur. Hastalara yapılan transfüzyon sayısı arttıkça ferritin düzeyinin de artmış olduğu görüldü. Ayrıca, ≤ 4 ve ≥ 5 kez eritrosit süspansiyonu verilen hastalar iki gruba ayrılarak yapılan karşılaştırmada ≤ 5 kez eritrosit süspansiyonu

verilen hastalardaki ferritin düzeyi diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Ruccione ve arkadaşlarının çalışmasında 214 lösemi ve solid tümörlü çocukta yapılan değerlendirmede, yoğun tedavi alan hastalarda transfüzyon sayısının, transfüzyon miktarının ve projekte demir yükünün normal sınırları aştığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Benzer şekilde Eng ve Fish'in çalışmasında da yüksek riskli ALL nedeni ile daha fazla transfüzyon gereksinimi gösteren hastalarda tedaviye bağlı olarak önemli oranda demir yükü ortaya çıktığı bildirilmiştir.⁹⁹

Tanı anında var olan, tedaviyle düzelen bulguların yeniden ortaya çıkması veya tanı anında olmayan yeni bulguların tedavi devam ederken ya da tedavi kesildikten sonra ortaya çıkması olarak tanımlanan relaps, kanserli çocukların tedavi yönetiminde önemli bir sorundur. Relaps hastalık saptandığında daha yoğun rejimlere başvurulmakta; bunun sonucunda da gözlenen yan etkiler artmaktadır. Hastalarımızın sadece 9'unda relaps saptanmasına rağmen bu hastalardaki ferritin düzeylerini relaps saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması da oldukça ilgi çekici bir bulgudur. Bu hastalardaki ferritin yüksekliğinin yoğun kemoterapi rejimlerine ve uzayan tedavi sürecine bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür. Literatür incelendiğinde bugüne kadar bu konuda yapılmış çalışmalarda relaps hastalığın ferritin düzeylerine olan etkisinin daha önce araştırılmamış olduğu görülmüştür.

Demir yükünün belirlenmesinde karaciğer biyopsisinin altın standart olmasına karşın, bu yöntemin invazif bir yöntem olması ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeni ile MRG'nin öncelikli tanı koyma aracı olabileceğini savunan yayınlar mevcuttur.^{78,92,103} Ancak çalışmaların çoğu hemoglobinopatili hastalarda yapılmış olup, MRG'nin KC'deki demir birikimini göstermesiyle ilgili veriler daha çok bu çalışmalardan elde edilmiştir.^{71,104-106}

Wood'un çalışmasında orak hücre anemili hastalarda demir yükünü belirlemek

amacıyla serolojik yöntemler ve MRG bulguları birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada şelasyon tedavisinden önce transfüzyon hacminin karaciğer demir yükünün tahmin edilmesinde uygun bir yöntem olmasına rağmen, kronik transfüzyon yapılan hastalarda KC demir yükünü göstermede ferritinin yıllar içerisinde hassasiyetinde azalma gözlenmektedir. Bu nedenle kronik transfüzyon yapılan hastalarda KC'deki demir yükünün hassas ve doğru şekilde gösterilmesi için MRG gibi yeni yöntemlerin kullanılması söz konusu olmuştur.¹⁰⁷

Bacon ve arkadaşlarının demir şelasyon tedavisi alan hemoglobinopati ve miyelodisplastik sendromu olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada karaciğer demir konsantrasyonunu belirlemede serum ferritin değerinin vücut demirinin güvenilir bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰⁴ St Pierre ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile MRG sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁰⁵ Buna karşın Sarigianni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada belirli bir protokolün merkezi olarak düzenlenmiş kalibrasyon prosedürü uygulanarak, açıkça tanımlanmış ve önceden belirlenmiş MRG pozitiflik eşikleri belirlenirse tarayıcılar arası değişkenlik en aza indirilerek MRG'nin özellikle yüksek riskli bireylerde iyi bir seçenek olabileceği yönünde bulgular ortaya konulmuştur. MRG'nin aşırı demir yükünü özellikle yüksek riskli bireylerde gösterecek kadar doğru sonuç verebileceği belirtilmiştir.¹⁰⁶

Çocukluk çağı kanserlerinde transfüzyonlara bağlı demir yükünün değerlendirilmesinde MRG yöntemini kullanan tek çalışma olan Schempp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ortalama ferritin düzeyi 1337 ng/mL (1028-2279 ng/mL) olarak belirlenen 8 hastaya karaciğer demir birikimini belirlemek amacıyla MRG yapılmıştır. Bu çalışmada ferritin düzeyi ile T2* MRG yöntemiyle belirlenen demir birikim indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda ferritin düzeyi >250 ng/ml olan hastalarda T2* MRG yöntemi ile yapılan kalitatif değerlendirmede hiçbir hastada

anormal demir birikimi saptanmadı. Bunun nedeni olarak hastalarımızda KC’de demir birikimine yol açacak kadar yüksek düzeyde ferritin değerlerinin olmaması gösterilebilir.

Çalışmamızda kanser tedavisini tamamlamış çocuklarda transfüzyonlara bağlı demir yükü, ferritin düzeyi ölçümü ve KC’e yönelik olarak yapılan T2* MRG yöntemiyle değerlendirilmiştir. Ferritin düzeyi özellikle tedavi sırasında çok kez eritrosit transfüzyonu yapılmış olan ve relaps saptanan hastalarda yüksek bulunmuştur. Tedavinin tamamlanmasından sonra geçen süre arttıkça ferritin düzeylerinin azaldığı saptanmış olup, bunun da çocuklarda depolanmış olan demirin büyüme için kullanılması sonucu olduğu düşünülmüştür. Hastalarımızda T2* MRG yöntemiyle karaciğerdeki demir birikimi kalitatif olarak ölçülmüş; ancak MRG’de anormal demir birikimi görülmemiştir.

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan demir yükünün değerlendirilmesinde ferritin ölçümü gibi laboratuvar yöntemleriyle demir ölçümü için özelleşmiş görüntüleme yöntemlerinden en uygun olanların belirlenmesi için geniş ölçekli çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla demir birikimi için risk yaratan transfüzyon miktarı ve dolayısıyla da kritik ferritin düzeyinin belirlenmesi ve bu düzeyin üstündeki hastalarda yapılacak olan görüntüleme yönteminin saptanması mümkün olacaktır. Böylece daha hassas biçimde belirlenen risk altındaki grupta hedef organ hasarının önlenmesi için flebotomi ya da şelasyon gibi tedavi yöntemlerinin kullanılması gündeme gelecektir. Ayrıca, demir yükü nedeniyle tedavi verilmesi söz konusu olan hasarın demir yükü takip parametreleri uygun aralıklarla değerlendirilerek, bu önemli morbidite sebebinin ideal şekilde yönetimi mümkün olacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışma kapsamındaki hastaların 44'ü (%37,2) kız, 74'ü (%62,7) erkekti.
2. Çalışma kapsamındaki hastaların yaşı 2 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $10,71 \pm 4,64$ yıl idi. Ortalama tanı yaşı $10,85 \pm 0,57$ yıl, ortalama tedavi süresi 1,7 yıl (1 yıl- 4 yıl), ortanca izlem süresi 53 ay (15 ay – 164 ay), tedavi kesildikten sonra geçen ortanca süre 2 yıl (1 yıl-13 yıl) idi.
3. Hastaların tedavi süreçleri boyunca almış oldukları toplam ortalama eritrosit süspansiyon sayısı $2,19 \pm 0,23$ idi.
4. Hastaların 23'ünde (%19,5) Hodgkin lenfoma, 21'inde (%17,8) Non-Hodgkin lenfoma, 16'sında (%13,6) Wilms tümörü, 15'inde (%12,7) akut lenfoblastik lösemi, 9'unda (%7,6) akut myeloid lösemi, 9'unda (%7,6) rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, 7'sinde (%5,9) nöroblastom, 1'inde (%0,8) retinoblastom, 4'ünde (%3,4) Langerhans hücreli histiyositoz, 4'ünde (%3,4) santral sinir sistemi tümörleri, 4'ünde (%3,4) rabdomyosarkom, 2'sinde (%1,7) Ewing sarkom, 1'inde (%0,8) hepatoblastom, 1'inde (%0,8) osteosarkom, 1'inde (%0,8) retinoblastom ve 1'inde (%0,8) germ hücreli tümör saptandı.
5. Bu hastalıklardan Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi hematolojik maligniteler; diğerleri solid tümörler olarak iki gruba ayrılarak değerlendirmeye alındı. Hastaların 68'inde (%57,6) hematolojik malignite, 50'sinde (%42,3) solid tümör vardı. Hastaların laboratuvar tetkiklerinde ortanca ferritin düzeyi $43,3$ ng/mL (4,8-1300) idi. Hematolojik maligniteli ve solid tümürlü hastalar arasında ferritin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,7$).

6. Relaps tanı anında var olan, tedaviyle düzelen bulguların yeniden ortaya çıkması veya tanı anında olmayan yeni bulguların tedavi devam ederken ya da tedavi kesildikten sonra ortaya çıkması olarak belirlendi ve hastaların 9'unda (%7,6) relaps vardı, 109'unda (%92,4) ise relaps saptanmadı. Relaps olan hastaların ortanca ferritin düzeyi 151 ng/mL (7-1039 ng/mL), olmayanların ortanca ferritin düzeyi 34 ng/mL (4,8-1300 ng/mL) olarak bulundu. Relaps olan hastalarda (n=9) ferritin düzeyi relaps olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.
7. Hastaların aldıkları tedavinin süresi ile ferritin arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,204).
8. Tedavi kesilmesinden sonra geçen süre ile ferritin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında; iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon olduğu saptandı (r= -0,24) (p<0.01).
9. Hastaların tedavi süreci boyunca almış oldukları eritrosit süspansiyonu sayısı ile ferritin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, transfüzyon sayısı arttıkça ferritin düzeyinde de artış olduğu gözlemlendi. İki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı (r=+0,354) (p<0,01).
10. Ferritin değeri >250 ng/dL ve üzeri olan 9 hastaya KC'deki demir birikiminin tespit edilmesi amacıyla yapılmış olan T2* MRG kalitatif değerlendirmesi sonucunda hastalarda KC'de anormal demir birikimi saptanmadı.
11. Sonuç olarak kanserli çocuklarda transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan demir yükünün gösterilmesinde kullanılacak olan laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin belirlenmesine olanak sağlayacak geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmalardan elde

edilecek verilerle transfüzyonların sonucunda gelişen demir yükünün hedef organ hasarına yol açmasında etkili olan faktörlerin, bu hasarı göstermede ve takipte kullanılacak parametrelerin kritik değerleri ile ideal takip süresinin belirlenmesi sayesinde bu hastaların yönetim algoritmalarının çizilmesi mümkün olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians* **2017**; 67:7-30.
2. **Pizzo PA, Poplack DG.** Epidemiology of Childhood Cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th edn. **2016**; 1-12.
3. **Özkan A.** Pediatrik Onkoloji. In: *Pediatrik Onkoloji* (Özkan A, ed), Vol. 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. **2009**; 313.
4. **Berker B.** Çocukluk Çağı Kanserlerinde Kemoterapi. *Klinik Gelişim Dergisi* **2007**; 20: 202-10.
5. **Çetinkaya S, Kurt AS.** The Effects of Informing Children Diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Their Families about the Disease and Treatments on Quality of Life. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* **2010**; 30(1):270-9.
6. **Erkurt MA, Özhan O.** Eritrosit Süspansiyonları ve Transfüzyon Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2007**; 3: 50-3.
7. **Hargrave DR, Hann, II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al.** Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *British journal of haematology* **2001**; 112: 293-9.
8. **Goodnough LT, Panigrahi AK.** Blood Transfusion Therapy. *The Medical clinics of North America* **2017**; 101: 431-47.
9. **Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR.** Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology* **2016**; 38: 27-31.

10. **Ware HM, Kwiatkowski JL.** Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatric clinics of North America* **2013**; 60: 1393-406.
11. **Rascon J, Rageliene L, Stankeviciene S, Palionis D, Tamosiunas AE, Valeviciene N, et al.** An assessment of iron overload in children treated for cancer and nonmalignant hematologic disorders. *European journal of pediatrics* **2014**; 173: 1137-46.
12. **Olivieri NF.** The beta-thalassemias. *The New England journal of medicine* **1999**; 341: 99-109.
13. **Gabutti V, Piga A.** Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta haematologica* **1996**; 95: 26-36.
14. **Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD.** Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. In: *Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia* (Nathan DG, Orkin SH, eds), 7 edn. Philadelphia: WB Saunders. **2009**; 521-70.
15. **Büyükpamukçu M.** Türkiye'de ve Gelişmekte Olan Ülkelerde Çocukluk Çağı Kanserleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* **2004**: 839-41.
16. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* **2015**; 136: E359-86.
17. **TÜİK.** Türkiye İstatistik Kurumu-Ölüm Nedeni İstatistikleri. In. **2014**.
18. **Armenian SH, Robison LL.** Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Current opinion in pediatrics* **2013**; 25: 16-22.
19. **Geme JS, Schor N, Stanton B, Kliegmen RM.** Cancer and Benign Tumors. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* (Behrman RE, ed), Vol. 1. **2015**; 491-5.

20. **Wong DL.** Wong's Nursing Care of Infants and Children. In, 7th edition edn. USA: Mosby Inc. **2003**; 905-74,1584-635.
21. **Ertan AE, Şengelen M, Acar VS.** Önlenebilir Çocukluk Çağı Kanserleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2004**; 26: 4854.
22. **Koren G, Schechter T.** Cancer chemotherapy in young children: challenges and solutions. *Pediatric blood & cancer* **2007**; 49: 1091-2.
23. **Miller M, Kearney N.** Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer nursing* **2001**; 24: 241-54.
24. **Pizzo PA, Poplack DG.** General Principles of Chemotherapy. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th edn. **2016**; 239-315.
25. **Connell NT.** Transfusion Medicine. *Primary care* **2016**; 43: 651-9.
26. **Öztürk G, Garipardıç M.** Transfüzyon yanıtının değerlendirilmesi. *Türk hematoloji dergisi* **2007**; 1: 142-50.
27. **Schrijvers D.** Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The oncologist* **2011**; 16 Suppl 3: 12-8.
28. **Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S.** Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nature reviews. Drug discovery* **2017**.
29. **Ganz T.** Hepcidin in iron metabolism. *Current opinion in hematology* **2004**; 11: 251-4.
30. **Beşışık SK.** Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* **2004**; 2: 96-102.

31. **Gümrük F, Altay Ç.** Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* **1995**; 16(3):265-87.
32. **Wu AC, Lesperance L, Bernstein H.** Screening for iron deficiency. *Pediatrics in review* **2002**; 23: 171-8.
33. **Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, et al.** A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nature genetics* **2001**; 28: 213-4.
34. **Nemeth E, Ganz T.** Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annual review of nutrition* **2006**; 26: 323-42.
35. **Oski FA.** Iron deficiency in infancy and childhood. *The New England journal of medicine* **1993**; 329: 190-3.
36. **Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L.** Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry* **2012**; 51: 5705-24.
37. **Fleming MD.** The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* **2008**: 151-8.
38. **Brittenham GM, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ.** Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload: Basic Principles and Practice. In, 4 edn. Philadelphia, Elsevier. **2005**; 481-97.
39. **Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, et al.** A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* **2001**; 28: 213-4.
40. **Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srail SK.** Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood* **2004**; 104: 2178-80.

41. **Fleming RE, Bacon BR.** Orchestration of iron homeostasis. *The New England journal of medicine* **2005**; 352: 1741-4.
42. **Chen H, Su T, Attieh ZK, Fox TC, McKie AT, Anderson GJ, et al.** Systemic regulation of Hephæstín and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood* **2003**; 102: 1893-9.
43. **Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW.** Hephædín: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* **2008**; 93: 90-7.
44. **Beşışık SK.** Demir eksikliği anemisi. In: *Klinik Hematoloji*, Vol. 4: Nobel Tıp Kitabevleri. **2003**; 47-62.
45. **Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al.** Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature genetics* **2003**; 33: 21-2.
46. **Zhang AS, Xiong S, Tsukamoto H, Enns CA.** Localization of iron metabolism-related mRNAs in rat liver indicate that HFE is expressed predominantly in hepatocytes. *Blood* **2004**; 103: 1509-14.
47. **Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al.** Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet (London, England)* **2003**; 361: 669-73.
48. **Gozzelino R, Soares MP.** Coupling heme and iron metabolism via ferritin H chain. *Antioxidants & redox signaling* **2014**; 20: 1754-69.
49. **Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T.** Hephædín, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of biological chemistry* **2001**; 276: 7806-10.

50. **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 (New York, N.Y.)* **2004**; 306: 2090-3.
51. **Barry M.** Liver iron concentration, stainable iron, and total body storage iron. *Gut* **1974**; 15: 411-5.
52. **Andrews NC.** Disorders of iron metabolism. *The New England journal of medicine* **1999**; 341: 1986-95.
53. **Weir MP, Sharp GA, Peters TJ.** Electron microscopic studies of human haemosiderin and ferritin. *Journal of clinical pathology* **1985**; 38: 915-8.
54. **Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF.** Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of clinical pathology* **2011**; 64: 287-96.
55. **Crownover BK, Covey CJ.** Hereditary hemochromatosis. *American family physician* **2013**; 87: 183-90.
56. **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)* **2011**; 54: 328-43.
57. **Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y.** Haemochromatosis. *Lancet (London, England)* **2016**; 388: 706-16.
58. **Adams PC.** Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *International journal of laboratory hematology* **2015**; 37 Suppl 1: 25-30.
59. **Sharma N BJ, Cooper BT, et al.** The emerging role of the liver in iron metabolism. *Am J Gastroenterol* **2005**: 201-6.

60. Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2010**; 1202: 123-8.
61. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* **2004**; 89: 1187-93.
62. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British journal of haematology* **2009**; 146: 546-56.
63. Matheson JS, Paul-Murphy J, O'Brien RT, Steinberg H. Quantitative ultrasound, magnetic resonance imaging, and histologic image analysis of hepatic iron accumulation in pigeons (*Columba livia*). *Journal of zoo and wildlife medicine : official publication of the American Association of Zoo Veterinarians* **2007**; 38: 222-30.
64. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koerper MA. Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major. *Radiology* **1984**; 150: 767-71.
65. Idilman IS, Akata D, Ozmen MN, Karcaaltincaba M. Different forms of iron accumulation in the liver on MRI. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* **2016**; 22: 22-8.
66. Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR in biomedicine* **2004**; 17: 427-32.
67. Vymazal J, Urgosik D, Bulte JW. Differentiation between hemosiderin- and ferritin-bound brain iron using nuclear magnetic resonance and magnetic resonance imaging. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)* **2000**; 46: 835-42.
68. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* **2006**; 23: 9-16.

69. **Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM.** Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* **2009**; 29: 1433-49.
70. **Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al.** Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European heart journal* **2001**; 22: 2171-9.
71. **Wood JC, Ghugre N.** Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin* **2008**; 32: 85-96.
72. **Brittenham GM, Badman DG.** Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* **2003**; 101: 15-9.
73. **Kobayashi H, Yoshimura N, Ushiki T, Shibasaki Y, Moriyama M, Takizawa J, et al.** Imaging of Body Iron Stores in Transfusion-Dependent Patients By Liver Dual- Energy CT. *The American Society of Hematology* **2014**; 124: 2677.
74. **Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al.** Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* **2002**; 100: 17-21.
75. **Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefebvre M.** Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *Journal of hepatology* **1996**; 25: 172-7.
76. **Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, et al.** Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood cells, molecules & diseases* **2011**; 47: 166-75.
77. **Lee MH, Means RT.** Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *The American journal of medicine* **1995**; 98: 566-71.

78. **Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al.** Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *The New England journal of medicine* **2000**; 343: 327-31.
79. **Ludwig J, Batts KP, Moyer TP, Baldus WP, Fairbanks VF.** Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: a diagnostic algorithm. *Mayo Clinic proceedings* **1993**; 68: 263-7.
80. **Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV.** Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clinical chemistry* **1999**; 45: 340-6.
81. **Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A.** Iron Overload. In: *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition.* Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation. **2008**.
82. **Pizzo PA, Poplack DG.** Hematologic Supportive Care for Children with Cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th edn. **2016**; 992-1009.
83. **Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P.** Incidens of anemia in children with solid tumors or Hodgkin disease. *Journal of pediatric hematology/oncology* **2002**; 24: 35-7.
84. **Ruggiero A, Riccardi R.** Interventions for Anemia in Pediatric Cancer Patients. *Med Pediatr Oncol.* **2002**; 39: 451-4.
85. **Apak. H.** Pediatrik Maligniteli Hastalarda Hematolojik Destek Tedavisi. *Damla Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Bülteni* **1998**; 20: 6-11.
86. **Bergeron C, Kovacs K.** Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *The American journal of pathology* **1978**; 93: 295-309.
87. **Seymour CA, Peters TJ.** Organelle pathology in primary and secondary haemochromatosis with special reference to lysosomal changes. *British journal of haematology* **1978**; 40: 239-53.

88. **Sheth S.** SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatric radiology* **2003**; 33: 373-7.
89. **Karçaaltıncaba M, Aktaş A.** Dual-energy CT revisited with multidetector CT: review of principles and clinical applications. *Turkish Society of Radiology* **2011**; 17: 181–94.
90. **Hazirolan T, Akpınar B, Unal S, Gumruk F, Haliloglu M, Alibek S.** Value of Dual Energy Computed Tomography for detection of myocardial iron deposition in Thalassaemia patients: initial experience. *European journal of radiology* **2008**; 68: 442-5.
91. **Yeh BM, Shepherd JA, Wang ZJ, Teh HS, Hartman RP, Prevrhal S.** Dual-energy and low-kVp CT in the abdomen. *AJR. American journal of roentgenology* **2009**; 193: 47-54.
92. **Tziomalos K, Perifanis V.** Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World journal of gastroenterology* **2010**; 16: 1587-97.
93. **McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD.** Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Annals of internal medicine* **1998**; 129: 962-70.
94. **Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, Rademaker AW, Weitzman SA, Lazarus HM, 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* **1995**; 18: 383-9.
95. **Kopp LM, Gupta P, Pelayo-Katsanis L, Wittman B, Katsanis E.** Late effects in adult survivors of pediatric cancer: a guide for the primary care physician. *The American journal of medicine* **2012**; 125: 636-41.
96. **Sieswerda E, van Dalen EC, Postma A, Cheuk DK, Caron HN, Kremer LC.** Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* **2011**: Cd008011.

97. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Human reproduction update* **2012**; 18: 12-28.
98. Landier W, Armenian SH, Lee J, Thomas O, Wong FL, Francisco L, et al. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2012**; 30: 4401-8.
99. Eng J, Fish JD. Insidious iron burden in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* **2011**; 56: 368-71.
100. Ruccione KS, Mudambi K, Sposto Rea. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors. *Pediatric blood & cancer* **2012**; 59: 697-702.
101. Nottage K, Gurney JG, Smeltzer Mea. Trends in transfusion burden among long-term survivors of childhood hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* **2013**; 54: 1719-23.
102. Halonen P, Mattila J, Suominen Pea. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* **2003**; 111: 91-6.
103. Remacha A, Sanz C, Contreras E, De Heredia CD, Grifols JR, Lozano M, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* **2013**; 11: 128-39.
104. Bacon BR. Measurement of hepatic iron concentration. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2015**; 13: 64-5.
105. St Pierre TG, El-Beshlawy A, Elalfy M, Al Jefri A, Al Zir K, Daar S, et al. Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration. *Magnetic resonance in medicine* **2014**; 71: 2215-23.

- 106. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al.** Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2015**; 13: 55-63.e5.
- 107. Wood JC.** Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* **2014**; 2014: 210-5.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aysu İLHAN YALAKİ
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.12.1985/ DİYARBAKIR
Medeni Durumu : Evli
Adres : T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüreğir/ADANA
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Ceylanpınar Devlet Hastanesi
T.C. Sağlık Bakanlığı Adana Kamu Hastaneler Birliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği
Yabancı Diller : İngilizce