



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

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA**  
**VÜCUTTA DEMİR BİRİKİMİNE BAĞLI DİABETES**  
**MELLİTUS YATKINLIĞI VE HORMONAL**  
**DEĞİŞİKLİKLER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. YAVUZ AKINCIOĞLU**

**KAYSERİ-2013**



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

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA  
VÜCUTTA DEMİR BİRİKİMİNE BAĞLI DİABETES  
MELLİTUS YATKINLIĞI VE HORMONAL  
DEĞİŞİKLİKLER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. YAVUZ AKINCIOĞLU**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. BÜLENT ESER**

**KAYSERİ-2013**

## **TEŞEKKÜR**

**İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın destek ve ilgilerini  
gördüğüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oktay Oymak  
başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;**

**Tez çalışmalarımda kıymetli rehberlik ve katkılarından dolayı tez hocam  
Prof. Dr. Bülent Eser'e; bana birçok konuda yol gösteren Yard. Doç. Dr.**

**Serdar Şıvgın'a; biyokimya çalışmalarındaki desteği için**

**Prof. Dr. Sebahattin Muhtaroğlu'na ve**

**Endokrinoloji Bölümü adına desteklerinden ötürü Doç.Dr. Fatih Tanrıverdi ve**

**Uzm. Dr. Yasin Şimşek'e ve değerli asistan arkadaşlarıma;**

**bugünlere gelmemde her türlü desteği ve sevgisini veren çok değerli**

**aileme ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim**

**Kübra Akıncıoğlu'na en içten**

**dileklerle teşekkür ediyorum.**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	v
<b>ŞEKİLLER VE TABLOLAR</b> .....	vi
<b>ÖZET</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	5
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	8
1. KÖK HÜCRELER VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ.....	8
1.1.Kök hücre .....	8
1.2.Hematopoetik kök hücre nakli .....	11
1.3.HKHN çeşitleri.....	12
1.4.HKHN hazırlama rejimleri.....	15
1.5.HKHN komplikasyonları .....	17
1.6.Graft versus host hastalığı.....	18
2. DEMİR METABOLİZMASI, BİRİKİMİ VE TOKSİSİTESİ .....	19
2.1.Demir metabolizması.....	19
2.2.Demir homeostazisi.....	22
2.3.Demir toksisitesi.....	24
2.4.Demir birikimi klinik belirti ve bulguları .....	26
3. HKHN, DEMİR BİRİKİMİ .....	28
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	33
<b>BULGULAR</b> .....	36
<b>TARTIŞMA</b> .....	47
<b>SONUÇLAR</b> .....	54
<b>KAYNAKLAR</b> .....	57
<b>TEZ ONAY SAYFASI</b> .....	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AA</b>	Aplastik anemi
<b>AKHN</b>	Allojenik kök hücre nakli
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>ALP</b>	Alkalen fosfataz
<b>BMDW</b>	Dünya Kemik İliği Bankası
<b>Bu-Cy</b>	Busulfan ve siklofosamid
<b>CMV</b>	Sitomegalovirus
<b>CPS1</b>	Karbamoil fosfat sentetaz 1
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DMT1</b>	Divalent metal transporter 1 protein
<b>FPN</b>	Ferroportin
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>HCC</b>	Hepatoselüler kanser
<b>HFE</b>	Hemokromatozis geni sembolü
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	Ferröz demir
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	Ferrik demir
<b>SDBK</b>	Serum demir bağlama kapasitesi
<b>GST</b>	Glutasyon-S transferaz
<b>GVHH</b>	Graft versus host hastalığı
<b>GVL</b>	Graft versus lösemi
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferaz
<b>HH</b>	Hereditör hemokromatozis
<b>HKHN</b>	Hematopoetik kök hücre nakli
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antijen (İnsan lökosit antijeni)
<b>HCV</b>	Hepatit C virusu
<b>HBsAg</b>	Hepatit B yüzey antijeni
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen peroksit
<b>İV</b>	İntravenöz (damar yolu ile)
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>MM</b>	Multiple myelom
<b>MDS</b>	Myelodisplastik sendrom
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>OGTT</b>	Oral glukoz tolerans testi
<b>OH<sup>-</sup></b>	Hidroksil radikali
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Süperoksit
<b>PAYA</b>	Poliansatüre yağ asitleri
<b>RES</b>	Retikuloendotelial sistem
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SD</b>	Serum demiri
<b>SOS</b>	Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu/Veno-oklüziv hastalık
<b>TDBK</b>	Total demir bağlama kapasitesi
<b>TfR</b>	Transferrin reseptör
<b>TBI</b>	Tüm beden ışınlaması
<b>TNF</b>	Tümör nekrozis faktör
<b>TS</b>	Transferrin saturasyonu
<b>UIBC</b>	Bağlanmamış demir bağlanma kapasitesi

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Kök hücreler ve farklılaşmaları .....	10
<b>Şekil 2.</b> Demir döngüsü metabolizması .....	23
<b>Şekil 3.</b> Demir ile reaktif oksijen türevlerinin oluşumu .....	25

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Kök hücre sınıflandırması.....	9
<b>Tablo 2.</b> Aşırı demir yüklenmesinin sebepleri.....	21
<b>Tablo 3.</b> Demir birikimi olan olgularda bulgu ve belirtilerin sıklığı .....	27
<b>Tablo 4.</b> Tüm hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	36
<b>Tablo 5.</b> Çalışmadaki bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların transferrin saturasyonu %, ferritin düzeyi, OGTT sonuçları.....	39
<b>Tablo 6.</b> Ferritin yüksek ve düşük gruptaki hasta sonuçlarının ortalama, standart sapma ve p değerleri .....	41
<b>Tablo 7.</b> Tüm hastaların test sonuçlarının değerlendirilmesi .....	44

## GRAFİKLER

<b>Grafik 1.</b> Uluslararası HKHN donör programı, kullanılan kök hücre kaynakları.....	12
<b>Grafik 2.</b> HKHN yapılan hastalarda ferritin düzeyleri, primer tanı ilişkisi .....	28

<b>Grafik 3.</b> Kök hücre nakli periodu ile transferrin saturasyonu ilişkisi.....	29
<b>Grafik 4.</b> Çalışmadaki hastaların ferritin düzeyi ile primer tanı arasındaki ilişki .....	37
<b>Grafik 5.</b> Tüm hastaların açlık kan şekeri ve ferritin düzeyi arasındaki ilişki .....	38
<b>Grafik 6.</b> Ferritin düzeyi ile OGTT sonuçları ilişkisi .....	40
<b>Grafik 7.</b> Serum ferritin düzeyi, tiroid fonksiyonları ilişkisi.....	42
<b>Grafik 8.</b> Serum ferritin düzeyi, gonad hormonları ilişkisi.....	43

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda, demir birikimine bağlı hipofiz ve pankreas gibi endokrin organların fonksiyonlarının bozulması sonucu meydana gelen hormonal değişikliklerin tespitine dayanmaktadır.

**Materyaller ve yöntem:** Bu çalışmaya allojenik kök hücre nakli yapılan hematolojik maligniteli 17 yaş ve üzeri 31 (% 58) erkek, 22 (% 42) kadın, toplam 53 hasta dâhil edildi. Daha önce bilinen diabetes mellitus tanısı olan, steroid kullanma hikâyesi olan, demir preparatı tedavisi alan hastalar yalancı pozitif sonuçları önlemek için çalışmaya dâhil edilmedi. Hastalar serum ferritin düzeylerine göre iki grup olarak belirlendi (500 ng/ml üzerinde ve 500 ng/ml altında). Gruplar için iki aşamalı test planlandı. İlk olarak OGTT sonrası hastaların serum glukoz düzeyleri (0. ve 120. dk.) kayıt altına alındı. Tüm hastalardan HbA1c düzeyi gönderildi. Sonuçlarla hastaların ferritin düzeyleri ve kan şekeri regülasyonları arasındaki ilişki değerlendirildi. Glukagon testi ile elde edilen verilerle hastaların kortizol ve büyüme hormonu değerleri (0, 90, 120, 150, 180, 210 ve 240. dk.) analiz edildi. Hastaların hipofizer hormon düzeylerindeki değişim değerlendirilmeye çalışıldı.

**Sonuçlar:** Hastaların 23'ünde (%43,3) ferritin düzeyinin 500 ng/mL üzerinde olduğu görüldü. Hastaların primer tanıları ile ferritin düzeyleri karşılaştırıldı. 11 hasta (% 20,8) AML, 6 hasta (% 11,3) ALL tanıları ile demir birikiminin en fazla olduğu gruplar olarak gözlemlendi. Ferritin yüksek tespit edilen gruptan 23 hastanın yedisinde (% 30,4) ve kontrol grubu 30 hastanın beşinde (% 16,6) bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında OGTT sonuçları açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,360$ ). Fakat bozulmuş glukoz toleransı ile uyumlu olan hastaların çoğunlukla ferritin yüksek grupta olduğu gözlemlendi (%58).

Ferritin düzeyi ile HbA1c arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,584$ ). Bazal ACTH, büyüme hormonu, IGF-1 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,467/p=0,185/p=0,753$ ). Total testosteron, estradiol, prolaktin düzeyleri ile yapılan karşılaştırmada yine anlamlı fark görülmedi ( $p=0,640/p=0,930/p=0,964$ ). Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında tiroid fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,523$ ). Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında gonad fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,691$ ). On dört hastada (% 26,4) glukagon testi pik büyüme hormonu düzeyleri referans aralıklarına göre düşük bulundu. Bu hastaların 8'i (%15) ferritin düzeyi yüksek gruptaydı. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında büyüme hormonu cevabı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,175$ ).

**Sonuç:** Bozulmuş glukoz toleransı ile uyumlu olan hastaların çoğunlukla ferritin yüksek grupta olduğu gözlemlendi (%58). İstatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte ferritin yüksek olan grupta sekonder hipotiroidi gözlenen hasta sayısı daha fazlaydı. Çalışmadaki primer hipogonadizm görülen hastaların 18'inde (% 33,9) myeloablative hazırlama rejimlerinin uygulanmış olması ile bu rejimlerin gonad fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi açıkça görülmüş oldu. Ferritin düzeyinden bağımsız olarak bu sonuçlar değerlendirildiğinde bu hasta grubunda büyüme hormonu eksikliği, tüm hastaların % 26,4 ünde görülmesi ile ne ölçüde sık görüldüğü belirlenmiş oldu. Mevcut bulgularla allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların hipofizer, gonadal hormon düzeylerinin ve tiroid fonksiyon testlerinin mutlaka her hastada çalışılmasının önemi açıktır.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli (AKHN), demir birikimi, diabetes mellitus gelişimi, hormonal bozukluklar.

**PREDISPOSITION TO DIABETES MELLITUS  
AND HORMONAL CHANGES BY IRON OVERLOAD  
IN PATIENTS UNDERWENT ALLOGENIC STEM CELL  
TRANSPLANTATION**

**ABSTRACT**

**Aim:** This study based on the determination of hormonal problems by iron overload in patients underwent allogeneic stem cell transplantation, owing to the disfunction of endocrine organs such as pituitary gland and pancreas.

**Materials and methods:** In this study over 17 years of age 31 male (58%) and 22 women (42%) underwent allogeneic stem cell transplantation, in a total of 53 patients were included. Patients who have been known previously diagnosed diabetes mellitus, with a history of steroid treatment or iron supplements, were not included in this study to prevent false positive results. The patients were defined in two groups by serum ferritin levels (greater than 500 ng / ml and lower than 500 ng / ml). And two stage test planned for the groups. Patient's serum glucose levels (0. and 120. minutes) were recorded after the OGTT. And HbA1c levels were studied in all patients. The association between patient's ferritin levels and glucose regulation determined. The data of patient's cortisol and growth hormone levels (0, 90, 120, 150, 180, 210. and 240. minutes) were analyzed by the glucagon test outcomes. Patient's pituitary hormone level changes were analyzed.

**Results:** In 23 of patients, serum ferritin levels were found greater than 500 ng / ml. Ferritin levels compared with primary diagnosis of patients. The highest iron overload were observed in 11 of patients with the diagnosis of AML (20.8%) and 6 of patients diagnosis of ALL (11.3%) in the groups. Seven of 23 patients (30.4%) in high level ferritin group and five of 30 patients (16.6%) in control group, impaired glucose tolerance was determined. The results of OGTT were not significantly different, between high and low ferritin groups ( $p=0,360$ ). However, patients with impaired glucose tolerance were mostly observed, in patients who have elevated

serum ferritin levels (%58). There was no significant correlation between serum ferritin levels and HbA1c ( $p=0,584$ ). Basal ACTH, growth hormone, IGF-1 levels were not significantly different between two groups ( $p=0,467/p=0,185/p=0,753$ ). Total testosterone, estradiol, prolactin levels also were not significantly different between two groups in comparison ( $p=0,640/p=0,930/p=0,964$ ). The thyroid functions were not significantly different between ferritin high and low groups ( $p=0,523$ ). And the gonad functions were not significantly different between ferritin high and low groups ( $p=0,691$ ). In 14 of patients (26.4%), peak levels of growth hormone were found lower than reference ranges after glucagon test. Eight of these patients (%15) were observed with high level ferritin group. Growth hormone response of the patient's were not significantly different, between ferritin high and low groups.

**Conclusion:** Patients with impaired glucose tolerance were mostly observed in high ferritin level group (%58). Although there was no significant statistical difference observed, in the high ferritin level group number of patients with secondary hypothyroidism was higher than low ferritin group. Primary hypogonadism seen in 18 of all patients whom myeloablative regimes applied (%33.9) in the study. Negative impact of myeloablative regimes on gonadal functions was demonstrated clearly. If considering these results with regardless of the ferritin levels; growth hormone deficiency excessively determined by % 26.4 of all patients. With these results it is clearly important that, in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation, gonadal hormone levels, thyroid function tests and gonad hormone levels must be studied for each patient.

**Key words:** Allogeneic stem cell transplantation (ASCT), iron overload, progress of diabetes mellitus, hormonal problems.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalıkta önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, uzun ve sorunları sık olan bu süreç hastalarda ciddi morbidite ve mortalite oranlarını da beraberinde getirmektedir. Nakil sonrası dönemde ortaya çıkan sistemik komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar hasta kaybına sebep olmanın yanında, uzun süren tedavi gereksiniminden dolayı artan maliyetler getirmektedir (1-2). Gerek kemoterapi süreçleri, gerekse allojenik kök hücre nakli (AKHN) süreci ciddi ve çok pahalı bir süreçtir. Allojenik kök hücre nakli sonrası kemoterapotik ajanların etkisine ve hastalara uygulanan yoğun immunsupresif tedaviye bağlı birçok olumsuz yan etkiler; özellikle enfeksiyonlar, şiddetli bulantı-kusma, beslenme problemleri, graft-versus host hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonlar nakil başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebeple, nakil öncesi dönemde enfeksiyon ve komorbid hastalık riski olan nakil aday hastaların tespit edilmesi, bu durumlar için önceden gerekli önleyici tedbirlerin alınmasına imkân verebilecektir.

Otolog (OKHN) ve allojenik (AKHN) kök hücre nakli yapılan hastalarda bu morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi de demir birikimidir. Kök hücre nakli planlanan hastalar nakil öncesi dönemde hem altta yatan primer hastalığın kemik iliğini baskılaması sebebiyle, hem de uzun ve yoğun şekilde planlanmış kemoterapötik tedaviler sonucu anemi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Doğal olarak

hastalara çok sayıda kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılması sonucunda hastaların çoğu artmış demir yükü ile karşı karşıya kalmaktadırlar (3). Demir birikiminin özellikle allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve hasta yaşam süresi üzerinde kesinleşmiş olumsuz etkileri vardır. Özellikle karaciğer graft-versus host hastalığı, nakil sonrası bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, mukozit ve idiyopatik pnömoni sendromu gibi komplikasyonlar, demir birikimi olan hastalarda sık görülmektedir (4-5). Organ düzeyinde birikimin olduğu durumlarda, özellikle endokrin sistemin etkilenmesi ile pankreas ve hipofizde biriken demir pankreastan insülin salınımını ve hipofizer hormon aksını olumsuz yönde etkileyerek özellikle ön hipofiz hormonlarının biyolojik ritminin bozulmasına ve yetersiz insülin salınımı sonucu kan şekeri regülasyon bozukluğu yaparak diabetes mellitus yatkınlığı oluşmasına sebep olabilir. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda demir birikimi ve gerekli önlemler alındığı takdirde hasta mortalitesi üzerine olabilecek olumlu yansımaları ile ilişkili veriler son derece kısıtlıdır. Jonathan A. Storey ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılmış 78 hematolojik maligniteli hastada, nakil sonrası hastalarda tespit edilen yüksek demir düzeyleri ile azalmış hasta sağkalımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda ferritin düzeyi > 1000 ng/ml olan hastalarda erken ölümlerin ve ölümcül enfeksiyonların daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum, serum ferritin seviyelerinin nakil öncesi ve sonrası dönemde yakın takip edilerek, erken bakteriyel enfeksiyon ve sağkalım üzerine olacak olumsuz etki açısından belirleyici bir gösterge olabileceğini göstermiştir (2). Böylece, nakil öncesi ve sonrası dönemde riskli hasta grupları tespit edilerek, hastalara uygulanan zamanında koruyucu tedavilerle komplikasyonlar azaltılarak allojenik kök hücre nakli başarısı artırılabilir.

Demir metabolizmasındaki bozukluklar ya da demir birikimine neden olan sekonder sebepler sonucu pankreas ve hipofizde birikim sonucu oluşan hormonal problemlerin şeker regülasyonunda bozulmaya yol açtığı bilinmektedir (6-7). Allojenik kök hücre nakli hastalarında artan demir yüküne bağlı gelişen hipofizer hormonal değişiklikler ve diabetes mellitus gelişimine yatkınlık konusu ile ilgili literatürde henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; hematolojik malignite nedeniyle allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonrası uzun dönemde vücutta hipofiz ve pankreas gibi hormonal metabolizmanın düzenlendiği

endokrin glandlarda demir birikimine bağlı gelişen hormonal problemler ve diabetes mellitus gelişimine yatkınlık oluŐmasının tespitine dayanmaktadır. Çalışmada demir birikiminin laboratuvar göstergesi olan ferritin dzeyelerinin takip edilmesiyle, serum ferritin düzeyi 500 ng/ml üzerinde ve 500 ng/ml altında tespit edilen hastaların iki grup halinde değerlendirilmesi planlanmıŐtır. Bu hasta gruplarına uygulanan OGTT ve glukagon testleri sonucunda elde edilen veriler ışığında, hastaların klinik takiplerinde ortaya çıkan hipofizer hormon aksındaki bozuklukların ve kan Şekeri regülasyon bozukluğunun etyolojisinde demir birikiminin muhtemel iliŐkisinin belirlenmesi hedef alınmıŐtır.

Allojenik kök hücre nakli sonrası komorbidite riski olan hastaların tespitinde kullanılacak göstergeler ciddi önem taşımaktadır. Çünkü nakil sonrası ortaya çıkan sistemik komplikasyonlar ve ek hastalıklar, kaybedilen hasta sayısının artmasına sebep olmanın yanında, uzun süren tedavi gereksiniminden dolayı yüksek maliyetler getirmektedir. Allojenik kök hücre nakli yapılmış hastalarda demir birikiminin hasta başarısı üzerine olan olumsuz etkileri bilinmektedir (2-3,8). Nakil sonrası immunsupresif tedavi alan bu hasta grubunda, hormonal metabolizmanın düzenlendiği endokrin organlarda demir birikimi ile (pankreas ve hipofizer birikim) kan Şekeri kontrolünün bozulması ve hormonal değişiklikler sonucu hastalarda çeşitli problemler ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hematolojik hastalığın tedavisindeki güçlüklerle beraber yeni başlayan diabetes mellitus gibi bağışıklık sisteminde zafiyete sebep olan ek hastalıklar sonucu bakteriyel ve fungal enfeksiyonların sıklığında artış olması ve septik sebeplere bağlı hasta mortalitesinin artmasında, pankreasta biriken demirin etyolojik rolü aydınlatılabilir. Nakil ncesi ve sonrası alınabilecek önlemlerle beraber verilecek koruyucu tedaviler ile demir birikimi engellenerek, hem enfeksiyon sıklığı azaltılabilecek, hem de komorbid gelişebilecek diğer komplikasyonların oranında önemli azalmalar sağlanabilir. Bu durum nakil sonrası dönemde hastaların morbidite ve mortalitelerinin azalmasını sağlayıp orta ve uzun dönemde nakil başarısını arttırabilir.

# GENEL BİLGİLER

## 1. KÖK HÜCRELER VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

### 1.1. KÖK HÜCRE

Kök hücreler, kendilerini yenilemek ve özel fonksiyonel hücreleri oluşturmak için, belirsiz aralıklarla bölünme kapasitesine sahip, farklılaşmamış hücre popülasyonu olarak tanımlanır. Değişik lokalizasyonlarda bulunan ve temelde farklı proliferatif özelliklere ve işlevlere sahip bulunan kök hücreler sınırsız bölünebilme, kendi kendini yenileyebilme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahip, vücudumuzda bütün dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir (9). Kök hücrelerin bu özellikleri, organizmada başka hiçbir hücrede bulunmamaktadır.

Kök hücreler, aşağıdaki özellikleri gösteren farklılaşmamış hücrelerdir:

- 1) Uygun büyüme ortamına yerleşebilen
- 2) Çoğalma yeteneği olan
- 3) Çok sayıda farklılaşmış kendisinin devamı niteliğinde türler üretebilen
- 4) Kendini yenileyebilen veya kendi popülasyonunun devamını sağlayabilen
- 5) Zedelenmeyi izleyerek işlevsel dokuyu rejenere edebilen hücrelerdir (9).

Kök hücrelerinin tanımında da yer alan kendini yenileme özelliği, organizmanın yaşamı boyunca bir hücrenin kendi kopyasını alacak şekilde çoğalması ve

gerektiğinde organ ve dokuya özgü öncü hücelere dönüşebilmesi anlamına gelir. Bu hüceler, totipotent, pluripotent ve unipotent kök hüceler olarak üç grupta incelenmektedir;

**Türleri:**

*a. Totipotent kök hüceler:* Sınırsız farklılaşma ve farklı hücre tiplerine değişebilme özelliğinde olan kök hücelerdir. Bu hüceler embriyo, embriyo-sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo-dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleri olarak tanımlanır.

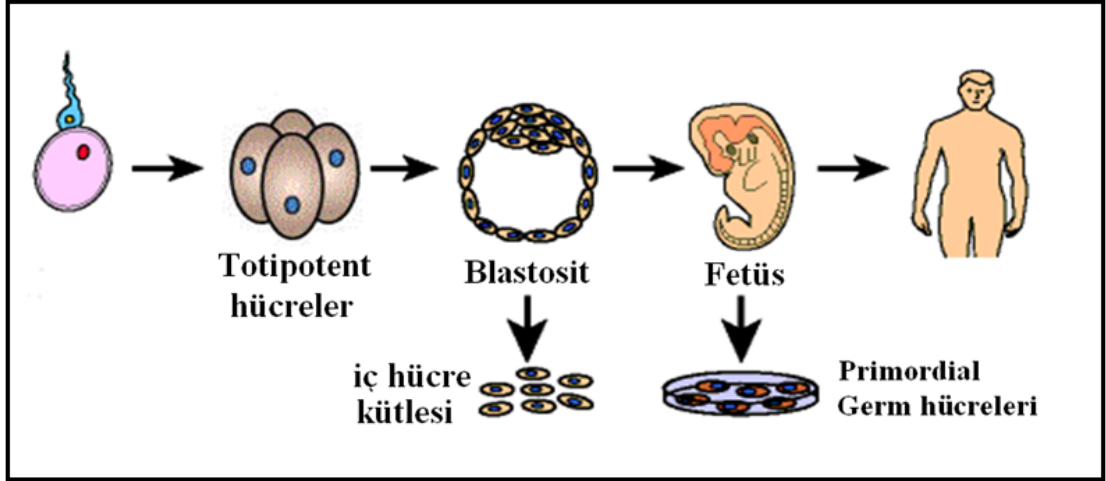
*b. Pluripotent kök hüceler:* Organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücelerdir. Çeşitli özelleşmiş hücre tiplerine dönüşebilme kapasitesine sahiptirler fakat totipotent hüceler gibi vücudun bütün hücelerine dönüşemezler.

*c. Multipotent kök hüceler:* Gelişmenin daha ileri evresine ait hücelerdir ve özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler. Örneğin, multipotent bir kan hücresi diğer özelleşmiş kan hücelerine dönüşebilme kabiliyetine sahiptir (9, 10) (Tablo 1).

Tablo 1: Kök hücre sınıflandırması (9)	
Kök hücre	Gelişimsel özellikler
Döllenmiş yumurta	-Totipotent -Sınırsız farklılaşma potansiyeli
Embriyonik kök hüceler	-Pluripotent -Çeşitli özelleşmiş hücre tiplerine dönüşme
Yetişkin somatik kök hüceler	-Multipotent -Belirli dokulara sınırlı özellikler

Döllenmiş yumurta (zigot), sınırsız farklılaşma potansiyeline sahip, fetal ve yetişkin organların gelişimi için gerekli tüm hücelere dönüşebilme kapasitesi olan totipotent kök hücreyi oluşturur. Blastosist içindeki hücelerden bir küme oluşturan

embriyonik kök hücreleri pluripotent hücrelerdir. Bu hücreler çeşitli özelleşmiş hücre tipleri üretebilirler ama fetüs gelişimini desteklemede yetersizdirler ve farklılaşma potansiyelleri sınırlıdır (Şekil 1). Multipotent kök hücreler ise erişkin dokularda bulunurlar. Buldukları doku ya da organda hasarı tamir ederek strese yanıt verme, çoğalma özelliğine sahip olgun hücreleri oluştururlar (9, 10).



Şekil 1. Kök hücreler ve farklılaşmaları (11)

Hematopoetik kök hücreler, yetişkin dokulardaki multipotent kök hücrelerin bilinen en iyi örneğidirler. Genellikle kaynakları kemik iliği olup çevre kanda, kordon kanında ve fetal karaciğerde bulunabilirler. Bir kaç yıl öncesine kadar hematopoetik kökenli kök hücreler, doku homeostazında bu hücrelerin rolünü anlamak isteyen ve nakil sonrası doku yenilenmesinde olağanüstü potansiyelini kullanmak isteyen bilim adamları ve klinisyenler tarafından sınırlı bir bakış açısı ile tanımlanmıştı. Son yıllardaki gelişmelerle, kök hücreler bilim insanlarının ve klinisyenlerin ilgisini çekerek, önemli dejeneratif hastalıklar ve normal yaşlanma süreci ile ilişkili bozukluklar için gelecekte kullanılabilecek çareler vaad ettiği görülmüştür (12).

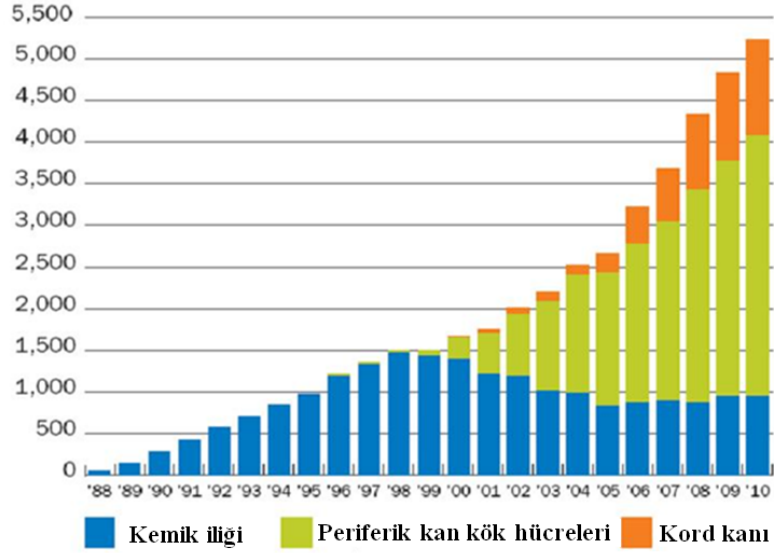
Kök hücrelerin in vivo belirlenmesi ve numaralandırılıp işaretlenmesindeki teknolojik ilerleme, çoğu memeli dokularında bulunan kök hücrelerin keşfine yol açarak; bu hücrelerin bölünüp çoğalmalarının, kendilerini yenilemelerinin ve kök

hücre homeostazisinin detaylı olarak tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Kök hücrelerin daha iyi anlaşılmasıyla tümör oluşumu ve sebatından sorumlu hücreler olarak kanser kök hücreleri kavramı ortaya çıkmıştır. Hematopoetik kök hücreler, en iyi anlaşılan ve ortaya konan, diğer kök hücrelerin aksine günümüzde üzerinde çalışılabilen, klinik olarak müdahaleye açık hücreler olarak, son yıllardaki gelişmelerle birlikte malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalığın tedavisinde gelecek için umut vermektedirler (12).

## 1.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

İliak kemikten aspire edilen kemik iliği uzun yıllar boyunca hematopoetik kök hücre nakli için temel kaynağı oluşturmuştur. Çevre kanında da kök hücre bulunduğunun gösterilmesi ile 1990'lı yılların sonunda, çevre kanından toplanan kök hücreler hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'nde kullanılmaya başlanmıştır (13). Kök hücreler *mobilizasyon* rejimleri (büyüme faktörü ve/veya kemoterapi) ile kemik iliğinden çevre kana yönlendirilmekte ve santrifüj esasına dayanan hücre ayırma cihazları ile (aferez yöntemi) toplanmaktadır. Kordon kanı hematopoetik kök hücrelerden zengin diğer bir kaynak olup allojenik kök hücre naklinde kullanılabilir (13).

Hematopoetik kök hücre nakli, pek çok hematolojik, immünolojik ve metabolik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (14). Özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapinin başarısız olduğu durumlarda hematopoetik kök hücre nakli hayat kurtarıcı olabilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli uygulaması ilk kez kemik iliği yetersizliği olan bir hastaya 1891 yılında oral yolla verilerek yapılmıştır (14-15). Hematopoetik kök hücre kaynakları "kemik iliği", "periferik kan" veya "kordon kanı" olabilmektedir (Grafik 1). Hematopoetik kök hücre üzerinde bulunan CD34 antijeni glikoprotein yapıda olup erken yönlendirilmiş progenitördür. Hematopoetik kök hücre naklinde işaretleyici olarak kabul edilir.



**Grafik 1.**Uluslararası HKHN donör programı, kullanılan kök hücre kaynakları (16)

Hematopoetik kök hücre nakli kemik iliği ve/veya immunsistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla pluripotent kök hücrelerin (CD34 + hücreler) alıcıya nakledilmesidir (17-18). Bu yöntem ile ilk uygulama 1939 yılında aplastik anemili bir hastaya damar yolu ile aynı kan grubundan kemik iliği verilmesi şeklinde yapılmıştır. 1957 yılında Thomas ve arkadaşları yüksek doz kemoradyoterapi sonrası ilk kez allojenik kök hücre naklini gerçekleştirmişlerdir. 1970'li yıllarda insan lökosit antijenlerinin (HLA) gösterilmesi ve ardından 1980 yılında siklosporin A'nın kullanıma girmesi nakil alanında önemli kilometre taşları olmuştur. Kök hücre nakli günümüzde kemik iliği yetmezliği, metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, hematolojik maligniteler ve solid tümörlerde şifa potansiyeli olan güncel bir tedavi seçeneğidir.

### 1.3. HKHN ÇEŞİTLERİ

*I. Allojenik HKHN:* Aynı tür arasında yapılır ancak alıcı ve verici arasında genetik ilişki yoktur (18). Kardeşler arasında, aile içindeki diğer bireylerden veya akraba dışı bireylerden kemik iliği bankaları aracılığı ile yapılır. Bu tip hematopoetik kök hücre naklinde alıcı ve verici arasında insan lökosit antijenlerinin (HLA) uyumu

aranır. Graft versus tümör etkisinin görüldüğü maligniteler ve malign olmayan hastalıklarda (Talasemi major, Aplastik Anemi vb) tercih edilmektedir.

*II. Otolog HKHN:* Hastanın kendisinden toplanan hematopoetik kök hücrelerin kemoterapi ve/veya radyoterapiden sonra geri verilmesi esasına dayanır (15, 18). Özellikle yüksek doz kemoterapiye daha çok cevap veren tümörlerde kullanılmaktadır.

*III. Singeneik HKHN:* Genetik olarak tam uyumlu bireyler arasında yapılır. Tek yumurta ikizleri buna örnek olarak verilebilir (19).

## **I. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, HLA uygun kardeş verici, akraba verici ya da akraba olmayan verici (Matched Unrelated Donor = MUD)'den yapılır. HLA'sı tam uyumlu, genellikle kardeş olan ve 60 yaş altındaki verici tercih edilmektedir. Bu tür ilik naklinin avantajı olarak düşük nüks oranı ve "graft versus lösemi etkisi" (GVL) gösterilebilir. Allojenik kök hücre nakli uygulanan hastalarda II.-IV. dereceden akut graft versus host hastalığı geçirenlerde, graft versus host hastalığı geçirmemiş olanlara göre nüks (hastalığın tekrar ortaya çıkması) oranı daha düşüktür. Bu durum graft versus lösemi etkisine bağlıdır. Dezavantaj olarak, hastalara uygun verici bulunması oranının düşüklüğü (% 25-30), sitomegalovirus (cytomegalovirus = CMV) enfeksiyonu ve yaşla artan risk bulunmaktadır (20-21).

Nakilden önce hastaya yüksek doz kemoterapotik ilaç ve/veya radyoterapi (tüm beden ışınlaması) uygulanması söz konusudur. Vericiden steril şartlar altında, genel veya epidural anestezi altında kemik iliği ürünü toplanabildiği gibi aferez ile periferik kandan ayırıştırma yoluyla veya kordon kanından da kök hücreler toplanabilir. Elde edilen hematopoetik kök hücreler, birkaç saatlik sürede hastaya intravenöz infüzyonla verilmektedir (22-23). Nakilden sonra, graft versus host reaksiyonunu engellemek ya da şiddetini azaltmak için immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır.

Uygun kardeş vericisi olmayan hastalarda akraba olmayan verici bulabilme şansı etnik özelliklere, HLA gruplarının sıklığına göre değişkenlik göstermekte ve uygun verici bulunması belirli zaman almaktadır. Dünya Kemik İliği Bankası (Bone Marrow Donor Worldwide = BMDW) havuzunda toplanan gönüllü verici sayısı günümüzde on milyon kişiyi geçmiştir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da beyaz ırka sahip bir kişinin uygun bir akraba olmayan verici bulabilme şansı % 60 – 70 olguda mümkünken, etnik azınlığa mensup bir kişinin kök hücre vericisi bulabilme şansı % 10'dan daha az olasılıktadır. Bulunan vericinin, akraba dışı verici olmasına bakılmaksızın uygulanan nakil süreci aynıdır (23-25).

## **II. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

Kemik iliğinde veya toplanan periferik kanda malign hücre bulunmayan hastalardan kendi hematopoetik kök hücreleri toplanır ve dondurulur. Daha sonra hastaya yüksek doz kemoterapi (sitotoksik ilaçlar, monoklonal antikorlar) tek başına veya radyoterapi ile birlikte uygulanır. Hazırlama rejimi adını verdiğimiz bu tedavi uygulandıktan sonra kök hücreler damar yoluyla hastaya geri verilir. Otolog kök hücre naklinde, avantaj olarak verici gerekmemesi, graft versus host hastalığı olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve sitomegalovirus enfeksiyonu riskinin az olması gösterilebilir. Otolog kök hücre nakli sonrası nüks görülme sıklığı allojenik kök hücre nakline göre daha yüksektir (26-27).

## **III. Kordon Kanı Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

Son yıllarda uygulanan bu yöntemde, doğum esnasında göbek kordonundan elde edilen hematopoetik kök hücreler kullanılmaktadır. Kordon kanının hematopoetik kök hücre açısından zengin olduğu ilk kez 1974 yılında gösterilmiştir. Kordon kanının yeni hematopoetik doku oluşturabildiği ilk kez farelerde 1984 yılında gösterilmiştir. Ardından 80'li yıllarda kordon kanının uygun toplanma ve saklanma yöntemleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. İnsanlarda ilk kordon kanı nakli 1988 yılında HLA uygun olan kardeşten gerçekleştirilmiştir. 1993 yılında ilk kez akraba

dışı bir vericiden kordon kanı nakli gerçekleştirilmiştir. Türkiye’de ilk kordon kanı nakli 1996 yılında yapılmıştır (28). Deneysel çalışmalarda kordon kanındaki mevcut kök hücrelerin kemik iliği kök hücreleri ile karşılaştırıldığında sayıca az olsalar da fonksiyonel olarak daha üstün özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca kordon kanındaki lenfositlerin daha naif olması nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedeni olan graft versus host hastalığı gelişiminin daha az olacağı düşünülmektedir (28).

#### **1.4. HKHN HAZIRLAMA REJİMLERİ**

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde geride kalan malign hücrelerin ortadan kaldırılması ve engrafman (nakil sonrası hematopoetik yeniden yapılanma) için hastanın immün sisteminin baskılanması amacı ile hazırlık rejimleri verilir. Hazırlama rejimleri çok çeşitli olup tek bir hazırlama rejiminin üstünlüğü gösterilememiştir. Hematopoetik kök hücre nakli tipine ve hastalığa göre değişiklik göstermektedir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi (RT) birlikte uygulanabilmektedir. Tüm beden ışınlaması (TBI) ve siklofosfamid (TBI-Cy) tercih edilen bir hazırlama rejimidir. Yüksek doz busulfan, etoposid gibi ajanlar da kullanılabilir. Dışarıdan verilen hematopoetik hücrelerin yerleşebilmesi için kemik iliği mikroçevresinde yer açmak, hazırlama rejimlerinin bir diğer amacı olagelmıştır. Bu hedef, çoğu zaman diğer hedeflere de (tümör sitoreduksiyonu, immünsüpresyon) hizmet edecek özellikleri olan, medüller süpresyon yapan ilaç ve/veya radyasyon uygulamalarının geliştirilmesinde ana etmenlerden birisi olmuştur (29). Otolog transplantlarda malignitenin en üst düzeyde azaltılması için kemik iliği toksisitesinden çekinmeden yüksek dozda tedavi uygulanması, allojenik transplantlarda da kemik iliği mikroçevresinde yer açma amacına uygun myelotoksik ajanların tercih edilmesi, hazırlama rejimlerinin çoğunlukla myeloablatif özellikleri olmasına yol açmıştır. Bu amaçla uygulanan rejimler “*myeloablatif*” rejimler olarak adlandırılmaktadır (30). En çok bilinen myeloablatif tedavi tüm beden ışınlamasıdır (TBI). Etkin immünosüpresif özelliği, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi yerlere de ulaşabilmesi, pek çok maligniteye karşı etkili olması ve ilik dışı toksisitesinin nispeten azlığı en önemli özellikleridir. Tek başına kullanılabildiği gibi sinerjistik sitotoksite için genellikle diğer ajanlarla birlikte kullanılır. Bilinen diğer

myeloablatif ajanlar busulfan, melphalan, nitrozoüreler (BCNU, CCNU) ve thiotepa'dır. TBI ve bu ajanlar, multipotansiyel hematopoetik kök hücreleri ve mikroçevreyi etkileyerek mutlak hücre desteği gereksinimini ortaya çıkarırlar. Tüm bu myeloablatif ajanların teker teker baz alındığı hazırlama rejimlerinde, myeloablatif olmayan cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, doxorubicine, cisplatin, carboplatin veya cytarabine gibi ajanların yüksek dozları; immünoşüpresif veya tümör spesifik özellikleri göz önüne alınarak ek ajan olarak kullanılır. Myeloablatif olmayan bu ajanların yüksek dozları, myeloablatif ajan olmaksızın uygulandıklarında progenitör hücre kompartmanını etkilerler ve kök hücre desteği yapılmasa bile genellikle uygulanmalarından sonraki 4-6 haftalık sürede otolog engrafman gerçekleşebilir. Halen kullanılan çoğu kombinasyon, toksisite artışı ve antitümör etkinliğin artışı dikkate alınarak tasarlanmış ampirik uygulamaların; ajanların uygun doz, verilme şekli ve sırasının belirlendiği takipleri ile oluşmuştur (31-32).

Hazırlama rejiminin yoğunluğu lösemik yeniden artışı önlemekte, fakat yüksek toksik etkiler nedeni ile bu durum her zaman sağkalıma yansımamaktadır. Bununla birlikte malign hücrelerin öldürülmesinde yüksek doz tedavinin esas olduğu düşüncesi, zaman içinde allojenik naklin malignite eradikasyonundaki asıl etkisinin verici T hücrelerine ait olduğu şeklinde değişikliğe uğramıştır (graft versus lösemi - GVL- etkisi). Graft versus host hastalığı olanlarda lösemi nüksü insidansının daha az olması, singeneik nakillerdeki veya T hücre arındırılması yapılanlardaki yüksek nüks oranı, nakil sonrası nükste verici lökosit infüzyonları ile sitotoksik kemoterapi olmaksızın remisyon sağlanması, bu değişikliğe yol açan klinik gözlemlerin en önemlileridir (33). Bu durumda beklenti, verilen hematopoetik hücrelerle oluşan yeni immün sistemin kür sağlamasıdır. Bu buluşlar, nakil uygulama şeklinin sorgulanmasına yol açmıştır. Kür sağlayan gerçek etkinin yüksek doz tedaviye ait olmaması, verici hücrelerine yer açmak için kemik iliğinin ortadan kaldırılmasının gerekmediğinin anlaşılması, nakil öncesi hazırlama rejimlerinde önemli değişikliklerin yapılmasını sağlamıştır. Çok daha az toksik, yeterli immünsüpresyonu ve graftı içeren uygulamalarla graft versus lösemi etkisini sağlayan başarılı nakiller yapılmaya başlanılmıştır (34-35). Bu farklı hazırlama anlayışı "nonmyeloablatif"; diğer bir ifade ile myeloablasyon yapmayan hazırlama rejimi şeklinde isimlendirilmiştir. Eski rejimlerdeki göre minimal lökopeni ve azalmış enfeksiyon

riski, trombosit ve eritrosit desteği gereksiniminde azalma, mukozit ve diğer toksik semptomlarda azalma, immun toleransın daha kolay oluşturulması, doku yıkımının daha az olması ile graft versus host hastalığında azalma, ayrıca yüksek doza bağlı geç etkilerde azalma beklentileri bu t rejimlerle ortaya çıkmıştır. Nonmyeloablatif hazırlama yapılan nakiller önceleri standart allojenik nakil uygulamalarının yaş ve performans durumu gibi sınırlarının dışında kalan ve toksisiteden kaçınılan hastalarda gerçekleştirilmiştir (34). Allojenik nakilden beklenen etkiyi, alıcıyı yıpratmadan sağlayabilmesi sayesinde standart allojenik nakil uygulamalarına iyi bir alternatif olabileceği, yaş ve organ toksisitesi sınırlamalarını genişletebileceği, hatta allojenik nakil uygulamalarının endikasyonlarını artırabileceği zaman içinde anlaşılmıştır (34-35).

## 1.5. HKHN KOMPLİKASYONLARI

**HKHN erken komplikasyonları:** Hematolojik komplikasyonlar, hazırlık rejimine bağlı ve immünolojik komplikasyonlar olarak üç başlıkta incelenebilir (36, 37). Hematolojik komplikasyonlar; kemoterapi/radyoterapiye bağlı kemik iliği aplazisi sonucu gelişir. Anemiye bağlı belirtiler, trombositopeniye bağlı kanamalar, nötropeniye bağlı enfeksiyonlar bu komplikasyonlar arasında sayılabilir (37). Hazırlık rejimine bağlı komplikasyonlar arasında ise, bulantı, kusma, mukozit, alopesi, hemorajik sistit, idiyopatik pulmoner sendrom, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu vardır. İmmünolojik komplikasyonlar ise akut graft versus host hastalığı (GVHH), graft reddi, graft versus lösemi etkisi olarak sayılabilir (37). Bu komplikasyonlardan graft versus host hastalığı, donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu oluşan organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendromdur. Bir diğer komplikasyon olan graft reddi, önemli bir sorun olarak sıklıkla aplastik anemide karşımıza çıkmaktadır. Hematopoetik hücrelerin T hücreleri veya doğal ldrc (NK) hücreler tarafından reddedilmesi söz konusudur. Hastaya kan ve kan ürünlerinin transfüzyonlarının aile üyelerinden yapılması, onun immünolojik olarak duyarlılaşmasına neden olur ve bu durum ilik reddinin en önemli sebeplerindendir (38). Erken immünolojik komplikasyonlardan biri olan graft versus

lösemi etkisi ise verici kaynaklı immün sistemin güçlü anti-lösemik etkisi ile alıcının kemik iliği kökenli lösemik hücrelerinin yok edilmesidir (38).

***HKHN gec komplikasyonları:*** Hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 80-100. günden sonra gelişen komplikasyonlardır. Kronik graft versus host hastalığı, malignitenin nüks etmesi, avasküler kemik nekrozu, sterilite, hipotiroidi ve hipogonadizm gibi hormonal kusurlar, ikincil maligniteler bu grupta sayılabilir ( 39).

## **1.6. GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI**

Graft versus host hastalığı'nda, hastanın yeniden yapılanan bağışıklık sistemi (vericiden alınan kök hücreler tarafından oluşturulan), hastanın bazı organ ya da dokularını yabancı olarak algılamaktadır ve bu yüzden tepki vermektedir. Kemik iliği graftı, yeterli lenfositleri içermektedir. Nakil hastalarında ortaya çıkan bu durum T hücrelerinin alıcının organ ya da dokularına saldırısıdır. Graft versus host hastalığı görülme sıklığı çeşitlidir. Aplastik anemisi ve immün yetmezliği olan hastalarda %10-35 oranında görülürken, akut lösemide görülme sıklığı % 45-50 oranındadır. Graft versus host hastalığı klinik seyri ve zamana göre akut ve kronik GVHH olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (40-41).

### ***a. Akut Graft Versus Host Hastalığı (aGVHH)***

Akut graft versus host hastalığı, hematopoetik kök hücre nakli sonrası genelde ilk 90-100 günde ortaya çıkmaktadır. Hedef organlar, deri, karaciğer ve gastrointestinal sistem mukozasıdır. Organdaki tutulumuna göre 1 ile 4 arası evreleme ile değerlendirilmektedir. Akut graft versus host hastalığı, özellikle donör T lenfositlerinin cevabı ile ilişkilidir. T hücresindeki bu cevap sonucu (4-7 günlük proliferasyon gerekmektedir; dolayısıyla graft versus host hastalığı ancak hematopoetik kök hücre naklinin 7-10. gününden sonra gelişebilmektedir), infeksiyon oluşma riski, B hücre yenilenmesinde gecikme, timositlerde hücre fonksiyonunda azalma gibi etkiler belirlenmiştir. Doku hasarında NK (doğal öldürücü=natural killer) hücrelerinin lezyonların oluşumunda etkisi olduğu kabul edilirken, IL-1, IL-2 ve TNF $\alpha$  nın rolünün de olduğu düşünülmektedir (41).

## ***b. Kronik Graft Versus Host Hastalığı (kGVHH)***

Kemik iliği engrafmanından (nakil sonrası hematopoetik yeniden yapılanma) sonra 3-6 aylık (genellikle 100 günden sonra) sürede oluşmaktadır. Hasta kaybının en önemli sebeplerinden biridir. Akut graft versus host hastalığı ilerlemesi sonucu (yaklaşık %20 oranında) görülebileceği gibi akut GVHH belirtilerine rastlanmadan da görülebilmektedir. Kronik graft versus host hastalığı görülmekte olan hastalar enfeksiyon tehdidi altındadır. Hedef doku mezankimal hücrelerdir. Hastanın T hücrelerinde INF- $\alpha$  ve IL-4 yapılması sonucu, otoantikor üretiminde artış görülür. Dolayısıyla otoimmün reaksiyonların da olduğu bir süreçtir. Kronik graft versus host hastalığı, tutulumun yaygınlığına göre iki gruba ayrılmaktadır. Sınırlı tipte (bir bölgeye sınırlı deri tutulumu ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi) genellikle tek organda tutulum vardır. Yaygın tipte ise (yaygın deri tutulumu veya sınırlı deri tutulumu ve/veya karaciğer bozukluğu ve/veya kronik şiddetli hepatit veya salgı bezlerinde tutulum), daha çok organ tutulumu görülmektedir (41).

## **2. DEMİR METABOLİZMASI, BİRİKİMİ VE TOKSİSİTESİ**

### **2.1. DEMİR METABOLİZMASI**

Demir birikimi ve metabolizması, ilk defa 19. yüzyılın sonlarında tanımlanmıştır. 1935 yılında yazılan hemokromatozis ile ilgili ilk yazıda fazla demir yükü ve demirin organlarda birikimine bağlı toksisite ve organ yetmezliklerine yol açtığı belirtilmiştir. Başlangıcı nonspesifik olup hastalık ilerledikçe artropati, diabetes mellitus, hipogonadizm, hipotiroidi ve diğer endokrinopatiler, ciltte pigmentasyon artışı, karaciğerde siroz ve hepatosellüler kanser oluşmaktadır.

Demir, DNA-RNA ve protein sentezi, oksijen taşınması, elektron transportu, oksidatif fosforilasyon, pek çok enzimin yapı ve fonksiyonuna katkıda bulunmak gibi vücutta ana hücrel fonksiyonlar için gerekli bir elementtir. Yetişkin erkekte yaklaşık 35–45 mg/kg ve premenopozal kadınlarda yaklaşık 35 mg/kg toplam vücut

demiri bulunur. Vücuttaki demirin yaklaşık % 70'i hemoglobin içinde bağlı durumda iken, % 25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde, % 3'ü miyoglobinde, % 2'si hücreler arası sıvıda, % 0,1'i sitokromlarda, % 0,1'i demir-enzim komplekslerinde, % 0,1'i plazmada transferrine bağlı olarak bulunur (42-43). Diyetle alınan demirin ancak % 10'u (~1-2 mg) günlük kayıpları dengelemek veya vücudun ihtiyacına göre ferritin şeklinde depolanmak üzere duodenal enterositlerden emilir. Demirin bir başka kaynağı olan makrofajlardan, eritrosit yıkımı sonrası demir yeniden dolaşıma verilerek transferrine bağlanır ve yeni kırmızı hücre öncülerinin yapısına katılmak üzere primer olarak kemik iliğine dağılır (Kemik iliğinin ihtiyacı olan yaklaşık 20 mg/gün'dür). Kalan yaklaşık 1000 mg'lık vücut demiri ise esas olarak hepatositlerde depolanır (44). Hemostaz durumunda günlük 1-2 mg demir, diyetle alınan demiri dengede tutmak için terlemeyle, derideki ve ince bağırsak mukozasındaki epitel hücre dökülmesiyle ve kadınlarda menstrüasyon ile kaybedilir. İnsanlarda aşırı demiri atacak etkili fizyolojik yollar olmadığı için (kadınlarda menstrüasyon dışında), demir metabolizmasında bilinen en önemli düzenleme basamağı, intestinal demir emilim aşamasındadır (45).

Demir emiliminin düzenlenmesi ile ilgili iki model ileri sürülmüştür (46). Bu modellerden ilki olan kript programlanma modelinde, vücut demir düzeyine duyarlı kript hücrelerinin diyetle alınan demirin villus enterositleri tarafından emilimini düzenlemek için bu hücrelere dönüştüğü ileri sürülmüştür. Diğer model olan hepcidin modelinde ise, karaciğer demir düzeyi, inflamasyon, hipoksi ve anemi gibi birçok faktörle ekspresyonu düzenlenen karaciğer hepcidininin, kan dolaşımına verildikten sonra villus enterositleriyle etkileşime girerek demir emilim oranını düzenlediği ileri sürülmüştür. Her iki modeli de destekleyen kanıtların varlığı bu iki modelin de demir emiliminin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Demirin fazla biriktiği metabolizma bozuklukları iki şekilde sınıflanabilir;

- I. *Herediter hemokromatozis (HH):*** Otozomal resesif geçiş göstermektedir. Koruyucu genetik mekanizmaların bozulmasından dolayı gastrointestinal mukoza hücreleri tarafından ihtiyaçtan fazla demirin emilimi ile karakterize genetik bir hastalıktır (47).

**II. İkincil demir birikimi:** Demir birikiminin genetik olmayan nedenlerinden kaynaklanmaktadır. Diyetle fazla demir alınması, demir yüküne neden olan anemiler, kronik karaciğer hastalıkları (hepatit C, nonalkolik steatohepatit), fazla kan transfüzyonu, porfiriya, uzun dönem hemodiyaliz yapılan hastalar, hematolojik maligniteler ikincil demir birikiminin sık gözlendiği hastalıklardır (48-50) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Aşırı demir yüklenmesinin sebepleri (51):

Artmış demir emilimi
Demir biyoyararlanımı normal olan diyetler
Hereditör Hemokromatozis
Demir yüklenen anemiler (hiperselüler eritroid kemik iliği ile refrakter anemi)
Kronik karaciğer hastalığı (siroz, portakaval şant)
Porfiriya kutanea tarda
Konjenital defektler (atransferrinemi, vs.)
Demir biyoyararlanımı yüksek olan diyetler
Medikal demir preparatı kullanımı
Parenteral demir yüklenmesi
Transfüzyona bağlı
Tedavi için yapılan enjeksiyonlara bağlı
Perinatal demir yüklenmesi
Hereditör tirozinemi
Serebrohepatorenal sendrom
Perinatal hemokromatozis
Fokal demir sekestrasyonu
İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
Renal hemosiderozis
Hallervorden-Spatz sendromu

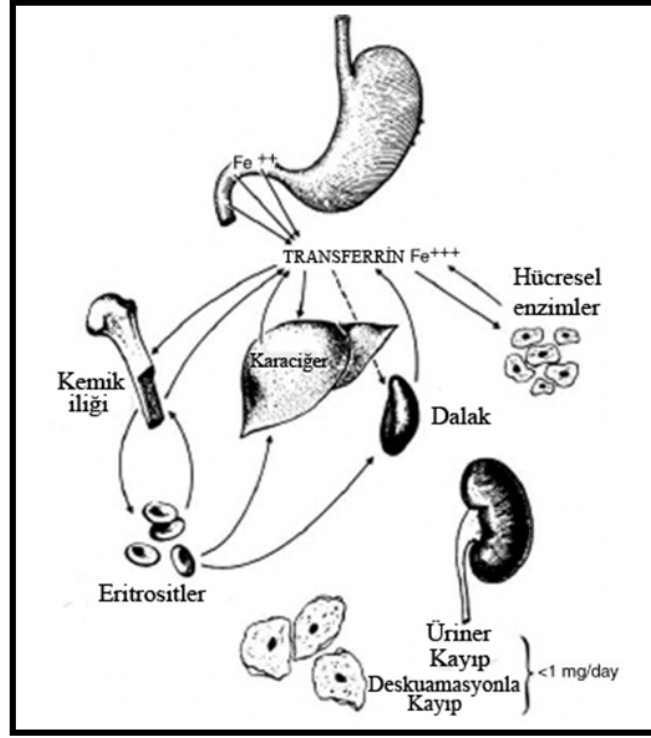
Demir, tüm hücrelerin fonksiyonlarına katılmakta, oksidasyon durumuna göre (ferröz demir;  $Fe^{+2}$  ve ferrik demir;  $Fe^{+3}$ ) elektron alıp verebilmektedir (52-53). Bu özellik hemoglobin ve myoglobin gibi oksijen bağlayan moleküllerin özellikle demir içeren mitokondrial sitokrom enzimleri için önemlidir. Demir olmadan hücreler elektron taşıma kapasitelerini yitirirler (54). Öte yandan ortamda fazla bulunan demir hidroksil radikalleri oluşumunu katalizleyerek hücre membranında, proteinlerde ve DNA'da hasar meydana getirir. Demir ilişkili hasardan korunmak için demir vücutta proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Plazmada demir *transferrine* bağlı olarak dolaşır ve hücrelere yüksek çözünürlüklü ferrik demiri *transferrin reseptörü* (TfR) aracılığı ile ulaştırır. Hücre içerisinde ise *ferritin* ve *hemosiderin* olarak depolanmaktadır (52-53, 55). Kullanılmayıp depolanan demirin büyük kısmı hepatositte ve retikuloendotelial makrofajlarda bulunur.

## 2.2. DEMİR HOMEOSTAZİSİ

Demirin aktif bir atılımı olmadığı için vücudun demir dengesi büyük oranda bağırsaklardan demir emilimi ile sağlanır. Duedonal epitel hücreleri vücut demir homeostazisinde temel göreve sahiptirler. Demir emilimi bu hücrelerde gerçekleşir (56-57). Emilim sırasında birçok basamak vardır; bu basamaklar demirin ferröz ( $Fe^{+2}$ ) forma indirgenmesi, apikal alım, hücre içi depolama ve bazolateral salgılamadır. Demirin ferrik ( $Fe^{+3}$ ) formdan ferröz forma ( $Fe^{+2}$ ) indirgenmesi enterosit mukozasında *duedonal ferrik redüktaz* ile olmaktadır. Daha sonra ferröz demir *divalan metal transporter 1* (DMT1) ile enterositin apikal membranına taşınmaktadır. Enterosite giren demir, içeride ferritin olarak depolanabilmekte veya bazolateral membrandan plazmaya geçmektedir. Dolaşıma verilen demir, kullanılacak ve depolanacak bölgelere transferin ile taşınır. Enterositte ferritin olarak depolanan demir bu hücrelerin ömrünü tamamlaması ile onlarla birlikte lümene dökülür (57).

Demir depolarının azalması, eritropoetik aktivitenin artması, anemi veya hipoksi ile bağırsaklardan demir emilimi artar. Öte yandan, infeksiyonla, demir emilimi azalır (58-59). Vücuttaki demir içeriği 3-4 gram arasında olup bu denge bağırsaklardan demir emilimi ile demir kaybı arasında dengededir. Bu denge

erkeklerde yaklaşık olarak 1mg/gün ve kadınlarda 1,5 mg/gün demir gereksinimi yaratır. Demir birikimine yol açan durumlarda ise demir emilimi vücudun ihtiyacından fazla olup 4 mg/gün'ü geçebilmektedir (59).



Şekil 2: Demir döngüsü metabolizması (60).

Demir emilimi hüresel düzeyde ve sistemik olarak kontrol edilir. Kriptik hücrelerdeki HFE (Hemokromatozis geni), vücut demir ihtiyacına göre TfR (Transferrin reseptör) ile etkileşerek geri besleme (feedback) mekanizması ile ne kadar demirin emileceğini belirler. Demir, dolaşımda transferrin ile taşınarak kript hücrelerine geldiğinde TfR ile etkileşip hücre içine sinyal gönderir ve HFE aktivasyonu olur. Bu etkileşim sayesinde demir yükü ve ihtiyacı anlaşılabilir ve demir emilimi düzenlenmektedir. Hepsidin, karaciğerden sentezlenen 25 amino asitlik bir peptiddir ve demir emiliminde önemli işlevi vardır (61). Hepsidin negatif düzenleyicidir, yani seviyesi arttığı zaman duodonal demir emilimi ve makrofajdan demir salınımı azalır. Hepsidin genellikle inflamasyona yanıt olarak artmaktadır ve kronik demir eksikliğinde gözlenen anormal demir parametrelerinin nedenidir. Hepsidin bu yükselişinin bireyin defans mekanizması olduğu, yayılan mikroorganizmalar ve malign hücreler için gerekli demirin azaltıldığı

düşünülmektedir. Demirin fazla biriktiği metabolizma bozukluklarında hepsidin seviyesi düşüktür ve demir birikimi olmaktadır (61).

Sistemik olarak düzenlenen demir emilim dengesinde ya da hücresele düzeyde bu dengenin bozulmasıyla demir emiliminin artması sonucunda transferrin saturasyonu ve ferritin artar. Normal şartlar altında, demir transferrinin demir bağlayan bölgelerinin %33'ü veya 1/3'üne bağlıdır. Bu doluluk oranı transferrin saturasyonu ile hesaplanır. Transferrin saturasyonu; serum demirinin, toplam serum demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile elde edilen bir değerdir, % olarak ifade edilir. Transferrin saturasyonu, demir az ise düşer, fazla ise yükselir ve transferrinin bağlanma kapasitesini aşan demir dolaşımında serbest demir olarak bulunur ve bu demir toksiktir. Demir birikimi olan hastalarda transferrin saturasyonu ile transferrine bağlı olmayan demir arasında korelasyon vardır (62).

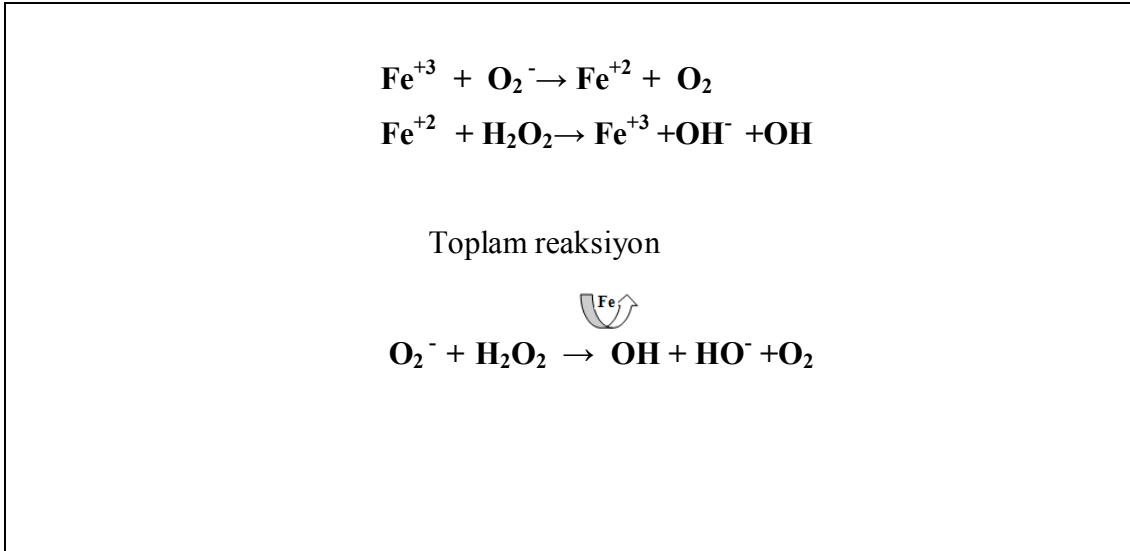
Demirin fazla biriktiği metabolizma bozukluklarında tanı için en sık kullanılan test transferrin saturasyonudur. Transferrin saturasyonu yükselmesi demir birikiminin en erken laboratuvar göstergesidir (61-62). Transferrin saturasyonunun sensitivitesi %94-98 ve spesifitesi %70-90'dır. Normal transferrin saturasyonu %45'in altındadır. Serum ferritin seviyesi doğrusal olarak serum depo demiri ile orantılıdır. Serum ferritin değeri normalde erkekte ve postmenapozal kadında <300µg/L ve premenapozal kadında <200µg/L'dir (62). Bazı çalışmalarda serum bağlanmamış demir bağlanma kapasitesinin de (UIBC) transferrin saturasyonu kadar değerli olabileceği öne sürülmektedir fakat henüz bunun için bir eşik değeri belirlenmemiştir (63).

### **2.3. DEMİR TOKSİSİTESİ**

Vücutta aşırı demir varlığında retikuloendotelial sistem hücreleri, makrofajlar, mikrogliya hücreleri, endotel hücreleri ve miyositlerde demir birikimi olur. Demir hepatosit ve miyosit hücrelerinde oldukça toksiktir. Membran poliansature yağ asitlerinin (PAYA) içeriğini azaltır. Mitokondride tiol bağımlı enzim aktivitelerinde kayıp olur. Süksinat dehidrogenaz ve NADH-sitokrom c oksidoredüktaz enzimleri

inaktive olur. ATP miktarı azalır. Lizozomal hasar sonucu sindirim enzimleri serbest kalır hücre yıkılır ya da DNA hasarı sonucu hücre yaşlanması oluşur (64).

Reaktif oksijen türleri (ROS); hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), singlet oksijen ( $O_2$ ), Hidroksil iyonu ( $OH^\cdot$ ), süperoksit ( $O_2^-$ ) gibi çeşitli moleküllerden oluşmaktadırlar (65). Mitokondriyal solunum, sinyal taşıma yolları, transkripsiyon faktör aktivitesi, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi hücre aktivitelerinde ROS'un önemli görevleri vardır. Demir yüklenmesi oluştuğunda (örn; talasemi, hemokromatozis) transferrin ile bağlı olmayan demir dolaşımında ortaya çıkmaktadır (65). Ortamda serbest olarak bulunan demir, katalitik özelliği nedeni ile serbest radikaller ile reaksiyona girerek hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen türevleri oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Demir ile reaktif oksijen türevlerinin oluşumu ( $Fe^{3+}$ : Ferröz demir,  $Fe^{+2}$ : Ferrik demir,  $OH^\cdot$ : Hidroksil radikali,  $H_2O_2$ : Hidrojen peroksit,  $O_2^-$ : Süperoksit,  $OH^-$ : Hidroksil anyonu) (65, 68)

Normalde hücre içinde serbest oksijen radikalleri sabit miktarda tutulmaya çalışılır. Eğer kontrolsüz olarak fazla üretilirse, önemli hücresel yapılarla (epitel ve endotel hücreleri başta olmak üzere) etkileşime girer ve bu hücrede hasar meydana getirirler. Bu duruma “*oksidatif stres*” adı verilmektedir (65-67). Oksidatif stres de özellikle üretilen hidroksil radikali, lipid peroksidasyonu, mutagenез, DNA kırıkları,

onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin inhibisyonuna neden olan kuvvetli bir oksidan ajandır. Hücreler oksidatif strese antioksidan düzeylerini arttırarak ve/veya yeni gen ekspresyonunu arttırarak yanıt verirler. Antioksidan mekanizmalar enzimatik veya nonenzimatik olarak ikiye ayrılabilir (68-69). Nonenzimatik olanlar arasında vitamin E, vitamin C, β-karoten, glutatyon sayılabilir. Enzimatik mekanizmalar arasında da katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S transferaz (GST) sayılabilir (68-69). Artmış demir düzeyleri, vitamin E, glutatyon gibi koruyucu sistemleri radikallerin ortadan kaldırılması için tüketirler. Demir, bazı dokularda birikerek, bu birikimin görüldüğü organlarda oksidatif stres nedeni ile hasara sebep olur. Karaciğer, demirin biriktiği temel organ olduğu için demir toksisitesi özellikle karaciğerde izlenmektedir. Karaciğerde biriken demir hepatositlerde hasar oluşturduktan sonra başlayan inflamatuvar süreç nedeni ile karaciğerde ekstraselüler matrikste artışa yani fibrozise neden olmaktadır. Karaciğerde oluşan fibrozis dinamik bir süreç olup kronik karaciğer hasarında siroza kadar ilerleyebilmektedir (69).

#### **2.4. DEMİR BİRİKİMİ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI**

Demir birikimi ile birlikte erken dönemde genellikle nonspesifik belirtiler ön plandadır. Açıklanamayan yorgunluk, eklem ağrısı, kilo kaybı, ciltte bronzlaşma, karın ağrısı veya libido kaybı ile başlayan belirtiler, uç organ hasarına kadar ilerler (70-71). Karaciğer fonksiyon anormallikleri, diabetes mellitus, erkeklerde impotans, zayıflık ve letarji, cilt hiperpigmentasyonu görülebilir (Tablo 3).

Demir birikimi olan hastaların % 95'inden fazlasında artmış karaciğer enzimleri, hepatomegali veya siroz bulunmaktadır. Semptomatik hastalarda hepatomegali en sık rastlanılan bulgudur (72, 73). Serum bilirubin ve transaminazları normal veya hafif artmış olabilir ancak normalin iki katını genellikle geçmez. Hepatoselüler kanser riski genel popülasyona göre 200 kat artmıştır. Demir yükü yüksek hastaların takiplerinde görülen bir diğer önemli durum ise diabetes mellitus gelişimidir. Demir iki farklı mekanizma ile diabetes mellitus (% 10–50) gelişimine yol açar. Birincisi, pankreas β hücrelerinde demir birikimi ile insülin üretiminde azalma, ikincisi ise insülin duyarlılığının bozulmasıdır (74). Bu hastalarda tip 2 diyabettekine benzer şekilde yüksek

insülin düzeyleri vardır ve bu durum insülin rezistansının varlığını gösterir. Son zamanlarda sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışma, bilinen diabet risk faktörlerinden bağımsız olarak aşırı demir birikiminin, Tip II diabetes mellitus için artmış risk oluşturduğunu göstermiştir (75). Hastalarının klinik takiplerinde kardiyomyopatiler ve aritmiler gözlenebilir. Miks tip dilate-restriktif kardiyomyopati veya yalnızca dilate kardiyomyopati görülebileceği gibi hasta sinüs sendromu, atrial fibrilasyon gibi ileti problemleri de görülebilir (76-77). Hipogonadizm, bu hastalarda diabet dışındaki en yaygın endokrinopatidir ve impotans (% 27–45), seksüel disfonksiyon (% 10–40), amenore, libido kaybı, prematür menapoz, infertilite veya osteoporoz ile ortaya çıkabilir. Nadiren primer hipogonadizm gözlenirse de, genellikle pitüiter bezde demir birikimine bağlı bozulmuş gonadotropin sekresyonu nedeniyle sekonder hipogonadizm görülür (78). Bu hastalarda tiroid disfonksiyonu görülme sıklığı genel popülasyondaki insanlara göre yaklaşık 80 kat artmıştır. Tiroid dokusunda demir birikimi fibrozise sebep olur ve bu da antitiroid antikörlerin gelişmesine yol açarak hipotiroidizm tablosu ortaya çıkarır (79). Adrenaller ve paratiroidler de tutulabilmekle beraber genellikle fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaz.

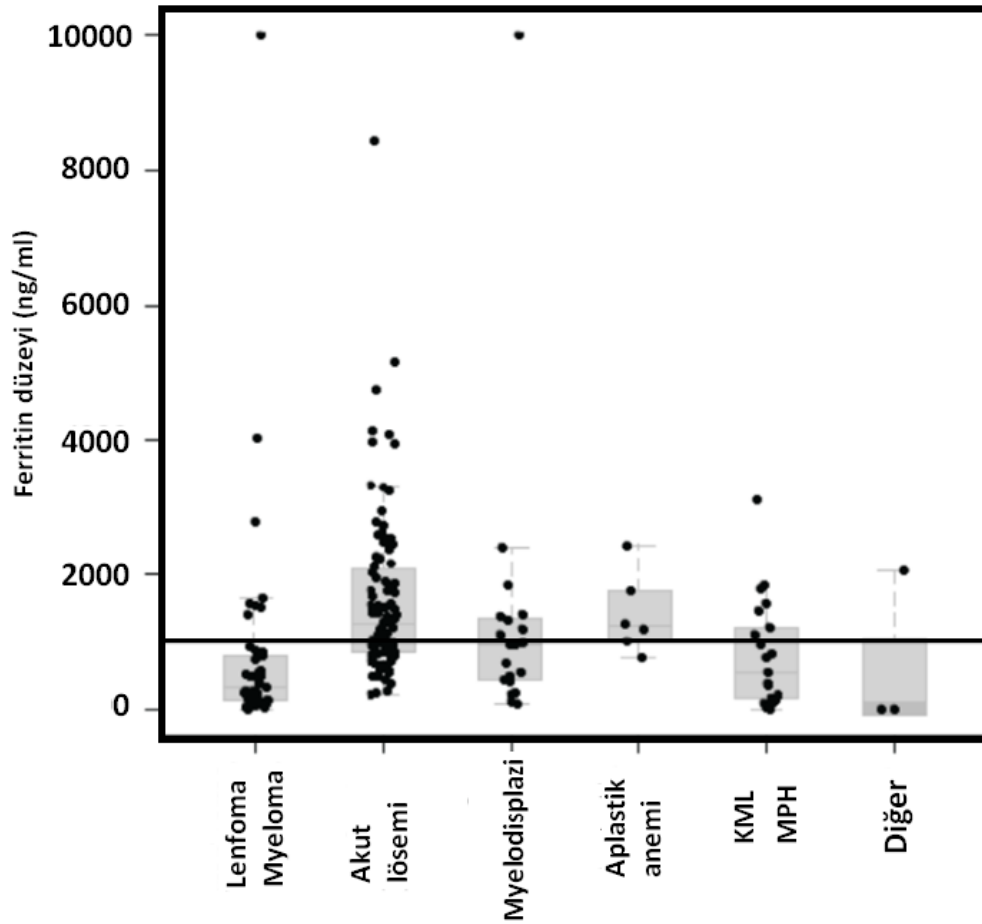
**Tablo 3.** Demir birikimi olan olgularda bulgu ve belirtilerin sıklığı :

<b>Klinik teşhis öncesi</b>	<b>Sıklık (%)</b>	<b>Klinik teşhis anında</b>	<b>Sıklık (%)</b>
-Yorgunluk	46	-Karaciğer fonksiyon anormallikleri	75
-Artralji	44	-Zayıflık ve letarji	74
-Ciltte bronzlaşma	26	-Cilt hiperpigmentasyonu	70
-Libido kaybı	26	-Diabetes mellitus	48
		-Erkeklerde impotans	45
		-Artraljiler	44
		-EKG anormallikleri	31

### **3. HKHN, DEMİR BİRİKİMİ**

Hematopoetik kök hücre naklinde demir birikimi pek çok faktöre bağlı gelişebilmektedir (80-81). Hastaların hem tedavinin başlangıcında hem de nakil sonrası dönemde fazla kan ürünü transfüzyonuna maruz kalmaları en önde gelen

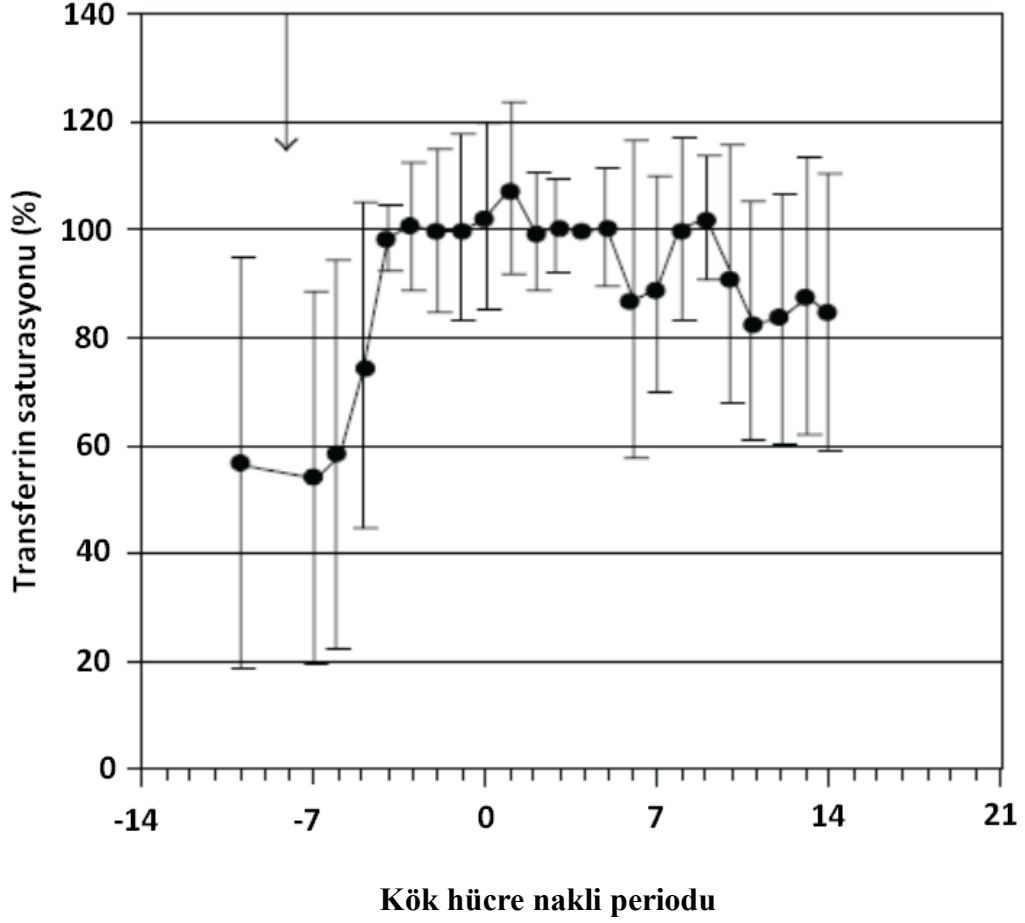
sebebi oluşturmaktadır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu 200-250 mg demir içermekte olup 10-20 ünite transfüzyon alanlarda ciddi demir yüklenmesi oluşmaktadır. Bununla birlikte inefektif eritropoez ve hemoliz durumlarında kan hemoglobin değeri düşük olduğu için gastrointestinal sistemden demir emilimi devam etmektedir (81). Ayrıca, kemoterapiden sonra parçalanmış hücrelerden (özellikle kemik iliği ve karaciğer) demir açığa çıkması, mukozit nedeni ile gastrointestinal mukozalardan fazla demir emilimi de demir yüklenmesine katkıda bulunmaktadır (82). Farklı primer tanı ile hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonrası dönemde tespit edilen ferritin düzeyleri grafik 2 de gösterilmiştir.



**Grafik 2.** HKHN yapılan hastalarda ferritin düzeyleri, primer tanı ilişkisi (82).

Hematopoetik kök hücre nakli öncesi ve sonrasını kapsayan süreçte erken dönemde yüksek transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyinin, erken dönem nakil

ilişkili mortalitede yüksek risk oluşturduğunu gösteren retrospektif çalışmalar da bulunmaktadır. Grafik 3'te kök hücre nakli sonrası transferrin saturasyonu düzeylerinin nakil öncesi düzeylerine oranla anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir. Erken dönemdeki birikime bağlı bu yükselmenin nakil ilişkili mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (83-85).



**Grafik 3.** Kök hücre nakli periyodu, transferrin saturasyonu ilişkisi (82)

Hematopoetik kök hücre naklinde ve öncesinde birçok kemoterapötik ajan kullanılmaktadır. Kemoterapi için kullanılan pek çok ajanın bizzat kendisi serbest radikaller üretmektedirler ve bunların ortadan kaldırılması için kullanılan antioksidanlar tüketilmektedir. Demirin ortamda bulunması halinde radikallerle reaksiyona girerek reaktif oksijen türleri, özellikle hidroksil radikali ( $\text{OH}^\cdot$ ) üretilmekte ve antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, glutatyon vb.) azalmaktadır. Karaciğer hücreleri ile yapılmış in vitro bir çalışmada reaktif oksijen radikallerine

bağlı oksidatif stresin hücrede glutasyon bittikten sonra hasara yol açtığı ve ortama antioksidan konulması ile bu hasarın ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle kemoterapi, radyoterapi ile glutasyonun azalması ve kök hücre nakli sırasında ortamda fazla demir bulunması yan etkilerin artmasına neden olmaktadır (86).

Demir yükü ile ilgili erken komplikasyonlar içerisinde enfeksiyonlar, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve SOS (sinuzoidal obstrüksiyon sendromu) bulunmaktadır. Geç komplikasyonlar ise başlıca kalp ve karaciğeri ilgilendirmektedir. Talasemili hastalarda kardiyomyopati, karaciğerde fibrozis ve siroz geliştiği gösterilmiştir (87). Hematopoetik kök hücre naklinden sonra karaciğer işlev bozukluğu, % 45-55 hastada görülebilen bir komplikasyondur (88-89). Hematopoetik kök hücre naklinden sonra görülen kronik karaciğer hastalığının önemli nedenlerinden birisi de artmış demir yüküdür (87-90).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılan bir çalışmada allojenik kök hücre nakli öncesi ferritin düzeyleri ile nakil sonrası sağkalım ve komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Allojenik kök hücre nakli yapılan 84 hasta, nakil sürecinde ferritin düzeyleri  $\geq 1000$  ng/ml olan ve ferritin düzeyleri  $< 1000$  ng/ml olan hastalar olmak üzere iki grup halinde değerlendirilerek hasta verilerinin retrospektif analizi yapılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda, allojenik kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içerisinde en az bir enfeksiyon problemi ile karşılaşılacak hastalarda hiç enfeksiyonla karşılaşmayan hastalara kıyasla serum ferritin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0.023$ ). Bu hastalarda nakil sürecinde ferritin düzeyi düşük olan hastalara kıyasla sağkalım oranlarının oldukça düşük olduğu, yüksek ferritin düzeylerinin artmış mortalite ve graft versus host hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91).

EÜTF Hematoloji Bölümü tarafından yapılan başka bir çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılmış hastalarda, nakil sonrası dönemde pnömoni ile karşılaşılacak hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilerek, invaziv fungal pnömoni vakalarında hiperferritinemi ve demir yüklenmesinin rolü araştırılmıştır. Nakil öncesi 100 günlük dönemde serum ferritin düzeyleri ölçülerek, fungal pnömoni ve fungal etyolojinin olmadığı pnömoni vakaları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Nakil öncesi yüksek ferritin seviyelerinin, özellikle ferritin düzeyi 1550 ng/ml üzerinde

olan allojenik kök hücre nakli yapılmış hastalarda invaziv fungal pnömoni ile ilişkili olduğu kanıtlarla desteklenmiştir (92). Bu durum ferritin düzeyi yüksek seyreden hastalardaki morbidite sıklığına örnek teşkil etmiştir.

Çeşitli maligniteleri nedeni ile hematopoetik kök hücre nakli yapılan 88 hastada Evens ve arkadaşları nakil öncesi serum demir, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeylerinde anlamlı bir yükselik saptamışlardır (93). Seattle’da nakil sonrası ilk 50-100 günde ölen hastalarda yapılan otopsilerde karaciğerde herediter hemokromatoziste olduğu kadar demir biriktiği saptanmıştır. Birçok kez eritrosit transfüzyonu almak buna neden olabilmektedir fakat tek sebep olarak görülmektedir. Seattle raporunda alınan eritrosit sayısı ile doku demir içeriği arasında korelasyon bulunmamıştır. Sucak ve arkadaşları hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç dönemde karaciğer enzimlerinde yükselik saptanması nedeni ile biyopsi yapılan 24 olguda en sık histopatolojik tanıyı demir yüklenmesi olarak bulmuştur. Aynı çalışmada, ferritin seviyesi >1000 ng/ml olan 14 hastanın 13’ünde histolojik olarak demir yüklenmesi gösterilmiştir (94).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası uzun dönem yaşayan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların % 57’sinde kronik karaciğer hastalığı gelişmiştir. Bu hastaların % 52’sinde demir yüklenmesi, % 47’sinde Hepatit C enfeksiyonu, % 37’sinde graft versus host hastalığı, % 7’sinde Hepatiti B enfeksiyonu, % 5’inde steatohepatit, % 5’inde de otoimmün hepatit saptanmıştır. Aynı çalışmada HFE mutasyonlarının demir yükünü arttıran önemli bir faktör olduğu ve bu hasta grubunda bakılması önerilmektedir (95). Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında demir havuzunda progresif bir artış ile özellikle karaciğer, kalp, pankreas ve hipofiz gibi endokrin organlar başta olmak üzere parankimal organlarda aşırı demir birikimi görülür. Kronik karaciğer hastalığı sıktır ve demir birikimi en sık rastlanılan etyolojik faktörlerden birisidir. Biriken demir eğer endokrin glandları hedef almışsa, birçok hormonal metabolizmayı birlikte etkileyeceğinden çok çeşitli klinik yansımaların ortaya çıkması muhtemeldir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda endokrin organlarda yerleşen böylesine bir demir birikimi tablosu çok ciddi sonuçlara sebep olabilir.

Bu çalışmada allojenik kök hücre nakli hastalarında demir yükünün artması sonucu pankreas ve hipofiz bezinde birikmesi muhtemel demirin pankreastan insülin salınımı ve hipofizer hormon aksı üzerine olan etkisini değerlendirmek istedik. Özellikle n hipofiz hormonlarının biyolojik ritminin demir birikiminden nasıl etkilendiğini ve yüksek ferritin düzeylerinin kan şekeri regülasyonu üzerine olan etkisini objektif kanıtlarla belirlemeye çalıştık. Demir birikiminin diabetes mellitus ve hormonal problemlere yatkınlık oluşumuna katkısını araştırmak için serum demir, SDBK, ferritin, transferrin saturasyonu gibi parametrelerin yakın takibi ve OGTT, glukagon testleri ile hastaları değerlendirerek elde edilen veriler ışığında, uluslararası tıp dünyasının kullanımına sunulan bilimsel bir kanıt ortaya koymak istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Temmuz 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji polikliniğine başvuran allojenik kök hücre nakli yapılan hematolojik maligniteli 17 yaş ve üzeri 31(% 58) erkek, 22 (% 42) kadın, toplam 53 kişi dâhil edildi. Çalışmadaki erkeklerin yaşları 17–62 arasında, kadınların yaşları 17–51 arasında değişmekteydi. Hastalar nakil sonrası gerekli muayene, konsültasyon ve rutin tetkikleri yapılarak, kendisi ve hasta yakını nakil sonrası karşılaşılabilecek sorunlar ve alınacak tedbirler hakkında bilgilendirildiler. Çalışmaya alınan her hastadan araştırma öncesi imzalanmış hasta onam formu alındı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı ve Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TSA-12-4246). Daha önce bilinen hemokromatozis hastalığı olanlar, talasemi, orak hücreli anemi, sideroblastik anemi, porfiria cutanea tarda, malignite, diabetes mellitus gibi daha önceden bilinen kan şekeri regülasyonu bozukluğuna sebep olabilecek bir hastalığı olan ve hastalık ya da tedavi komplikasyonlarına bağlı olarak transferrin saturasyonu değeri yüksek çıkabilecek olan hastalar, steroid kullanma hikâyesi olanlar, demir preparatı tedavisi alan hastalar yalancı pozitif sonuç elde edilebileceği için çalışmaya dâhil edilmedi.

Poliklinik takibinde nakil sonrası 6 aylık süreçte çalışma kapsamındaki kişilerden alınan serum örneklerinde, EÜTF Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro, USA cihazı ile Sentinel kitleri kullanılarak kolorimetrik yöntemle serum demiri (SD) ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin seviyeleri aynı gün içinde ölçülerek kayıt edildi. Her

serum örneği için transferrin saturasyonları (TS) hesaplandı ( $SD/TDBK \times 100 = TS$ ). Transferrin saturasyonu, ferritin değerleri referans alınan değerlerden yüksek çıkan hastalar EÜTF Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro USA cihazı ile LX20 diagnostic kitleri kullanılarak fotometrik yöntemle bakılan laboratuvar tetkikleri olan Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Alkaleen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), açlık kan şekeri, kreatinin gibi laboratuvar parametreleri ve fizik muayene ile olası demir birikimi komplikasyonları ve bulguları (hepatomegali, periferik siroz bulguları, eklem deformitesi, hipogonadizm, hipotiroidi, kan şekeri yüksekliği- diabetes mellitus, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu) yönünden değerlendirildi.

Kişiler ileri tetkikler için bilgilendirilerek planlanan iki aşamalı testin ilki olan OGTT için alınan kan örneklerinde 0. ve 120. dk glukoz düzeyleri kayıt altına alındı. Elde edilen sonuçlarla hastaların ferritin düzeyleri ve kan şekeri regölasyonları arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm hastalardan HbA1c düzeyi gönderildi. Hastaların ferritin düzeyleri ile HbA1c değerleri arasında bozulmuş glukoz metabolizması adına anlamlı sayılabilecek değişim ve korelasyon değerlendirilmeye çalışıldı. Bir sonraki test aşamasına geçildi. Endokrinoloji Bilim Dalı'nın yardımıyla yapılan glukagon testi ile elde edilen kan örneklerinin plazmaları ve bazal hormonlar (FSH, LH, prolaktin, büyüme hormonu, IGF-I, tiroid hormonları, kortizol, ACTH, total testosteron, östradiol) için elde edilen kan örneklerinin plazmaları ayrıştırılarak -80 derece dondurucuda saklandı. Daha sonra elde edilen bütün serum örnekleri aynı gün merkez laboratuvarında Siemens İmmulite 2000 XP cihazında çalışılarak her hastanın bazal hormon değerleri ile test sonrası değerleri tespit edildi. Glukagon testi sonuçları ile elde edilen verilerle hastaların 0, 90, 120, 150, 180, 210 ve 240. dk kortizol ve büyüme hormonu değerleri analiz edildikten sonra, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinin pik değerleri ile hastaların serum ferritin düzeyleri arasındaki bağıntı kurularak hipofizer hormon aksındaki değişim değerlendirilmeye çalışıldı. Erciyes üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından hipofizer hormon aksı üzerinde yapılan bir çalışma ile ülkemizde belirlenen GH ve kortizol cut-off değerleri (GH:1,18/Kortizol:10,7) referans alınarak hastaların hipofizer hormonları değerlendirildi (107).

Hastaların en az 6 aylık takipleri sonucunda hematolojik ve biyokimyasal takiplerinin yanında; graft versus host hastalığı, hastalısız yaşam, progresyon ve sağkalım gibi parametreleri de kayıt altına alınarak saklandı. Aynı işlemler kontrol grubu olarak belirlenen hastalar için de uygulandı. Toplanan sonuçlar hasta verileriyle karşılaştırıldıktan sonra serum ferritin seviyeleri referans alınarak, ferritin düzeyi 500 ng/ml üzerinde ve 500 ng/ml altında seyreden hastalar iki grup olarak belirlendi. Yüksek ferritin düzeylerinin hormon metabolizması hastalıkları ile olan ilişkisi, sonuçların istatistiksel analizi için SPSS 15.0 software kullanılarak değerlendirildi. Ölçülen verilerde dağılım ortalama  $\pm$  standart hata olarak belirtildi. Prevalanslar hesaplandı. Değişkenler arasındaki ilişkiye Pearson, Spearman korelasyon katsayıları hesaplanarak bakıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

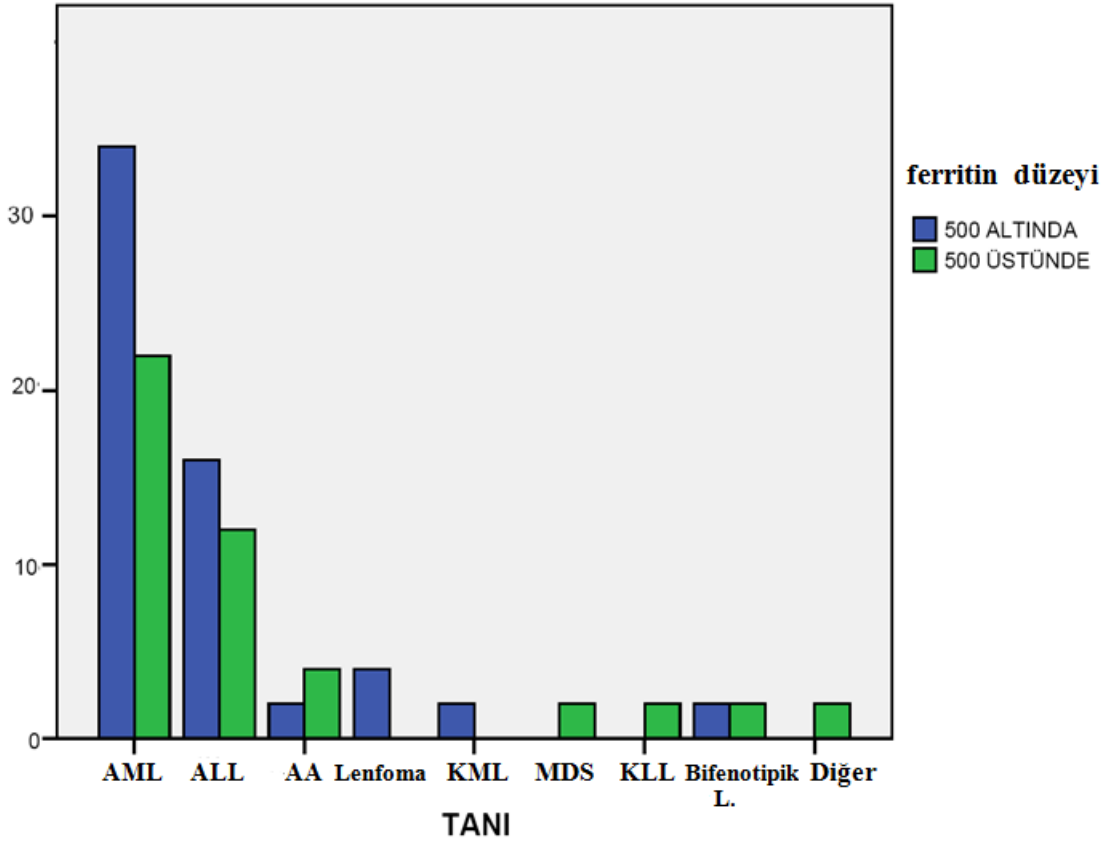
Çalışmaya 31 (% 58,4) erkek, 22 (% 41,6) kadın, toplam 53 kişi katıldı. Çalışma kapsamındaki erkeklerin yaşları ortalaması =  $33,3 \pm 1,7$  / median değeri: 32 (20–61 yaş arasında) ve kadınların yaşları ortalaması =  $34,1 \pm 1,9$  / median değeri: 35,5 (16–54 yaş arasında) değişmekteydi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Tüm Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı:

Yaş aralığı	Erkek	Kadın
20 yaş ve altı	1 (% 1,8)	2 (% 3,6)
20-40 yaş arası	25 (% 47,1)	16 (% 30,1)
40 yaş ve üzeri	5 (% 9,4)	4 (% 7,5)
<b>Toplam</b>	31 (% 58,4)	22 (% 41,6)

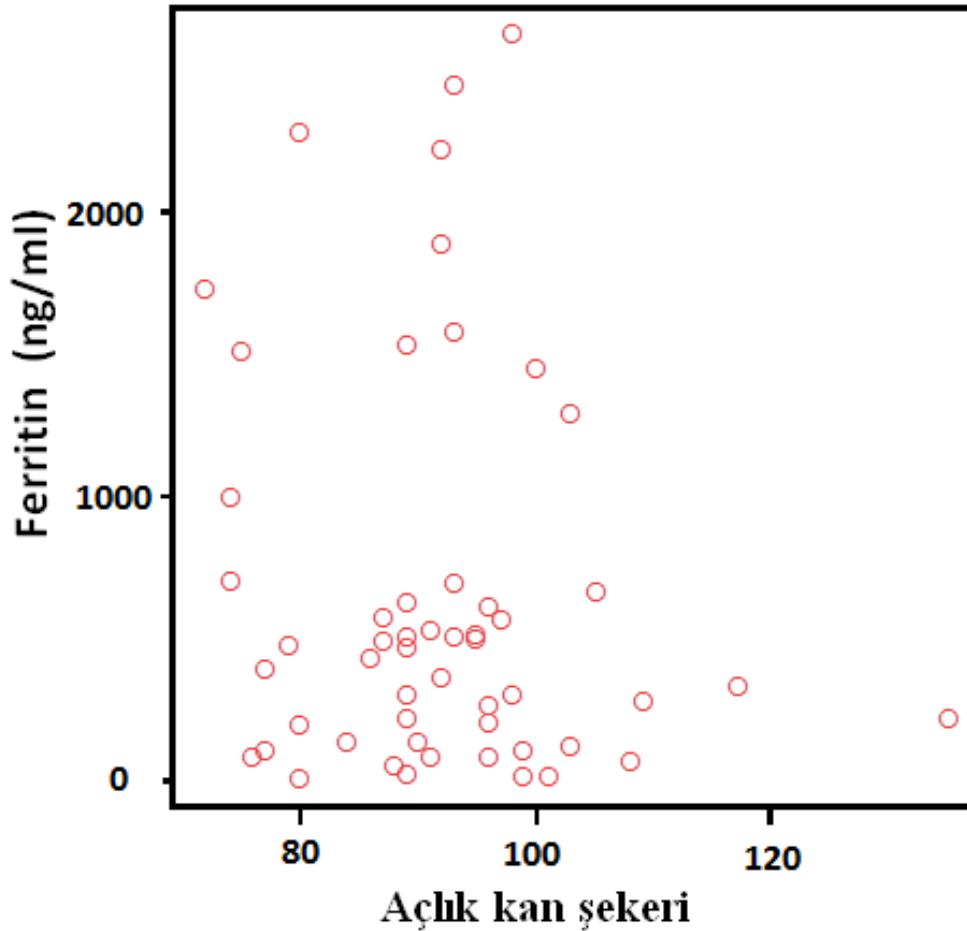
Çalışma kapsamındaki kişilerden alınan spot serum örneklerinde serum demiri, TDBK ve ferritin düzeyi çalışıldı. Her serum örneği için transferrin saturasyonu % olarak hesaplandı. Ortalama serum demiri erkeklerde;  $91,96 \pm 9,19 \mu\text{g/dl}$  (15–250

$\mu\text{g/dL}$ ) ve kadınlarda;  $78,59 \pm 8,36 \mu\text{g/dl}$  (26–195  $\mu\text{g/dl}$ ) olarak bulundu. Ortalama transferrin saturasyonu değeri erkeklerde;  $\% 29,32 \pm 19,15$  (%4–89) ve kadınlarda;  $\% 23,68 \pm 12,80$  (% 8–86) olarak bulundu. Hastaların 9 'unda (% 16,9) transferrin saturasyonu değeri % 40 ve üzerinde görüldü. Yaş ile transferrin saturasyonu düzeyi arasında ilişki görülmedi (  $p = 0.124$ ). Ortalama ferritin düzeyi  $645,50 \pm 94,79$  (17,7-2614,0 ng/ml) olarak bulundu. Hastaların 23'ünde (%43,3) ferritin düzeyi 500 ng/mL üzerinde olduğu görüldü. Yaş ile ferritin düzeyi arasında ilişki görülmedi ( $p=0.104$ ). Ayrıca cinsiyet ile de ferritin düzeyleri arasında ilişki görülmedi ( $p=0,799$ ). Fakat erkek hastaların % 42'sinde (13 hasta) ferritin yüksekken, kadın hastaların % 45'inde (10 hasta) ferritin 500 ng/ml üzerinde bulundu. Kadın hastalarda az farkla daha fazla demir birikimi olduğu görüldü. Ferritin düzeyi yüksek olan 4 hastanın TS değeri %20'nin altında olduğu görüldü. Bu hastalarda inflamasyona ikincil akut faz reaktanı olan ferritin yüksekliği ekarte edilemedi. Hastaların primer tanısı ile ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında 11 hasta (% 20,8) AML, 6 hasta (% 11,3) ALL tanıları ile demir birikiminin en fazla olduğu gruplar olarak gözlemlendi (Grafik 4).



**Grafik 4.** Çalışmadaki hastaların ferritin düzeyi ile primer tanı arasındaki ilişki

Ferritin değerleri belirlenen sınır değerine (500 ng/mL) eşit veya yüksek çıkan bu 23 hastaya (13 erkek, 10 kadın) yeniden ulaşılarak bir gecelik açlık sonrası OGTT yapıldı. Aynı işlemler kontrol grubu olan ferritin düzeyi 500 ng/mL altında olan hastalara da yapıldı. Tüm hastalardan HbA1c düzeyi gönderildi. Ferritin yüksek tespit edilen gruptan 23 hastanın yedisinde (% 30,4) ve kontrol grubu 30 hastanın beşinde (% 16,6) bozulmuş glukoza tolerans, 1 hastada bozulmuş açlık glukoza tespit edildi (alışmadaki bozulmuş glukoza tolerans olan hastaların değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir). Toplam 13 hastada kan şeker regülasyon problemi görüldü. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında açlık kan şekeri düzeyi ve OGTT sonuçları açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,360$ ) (Grafik 5'te tüm hastaların açlık kan şekeri düzeyi ile serum ferritin değerleri arasındaki ilişki gösterilmiştir). Fakat bozulmuş glukoza tolerans ile uyumlu olan hastaların çoğunlukla ferritin yüksek grupta olduğu gözlendi (%58) (Grafik 6). Bu gruptan bir hastada hem bozulmuş glukoza tolerans hem de bozulmuş açlık glukoza ile uyumlu sonuç görüldü.

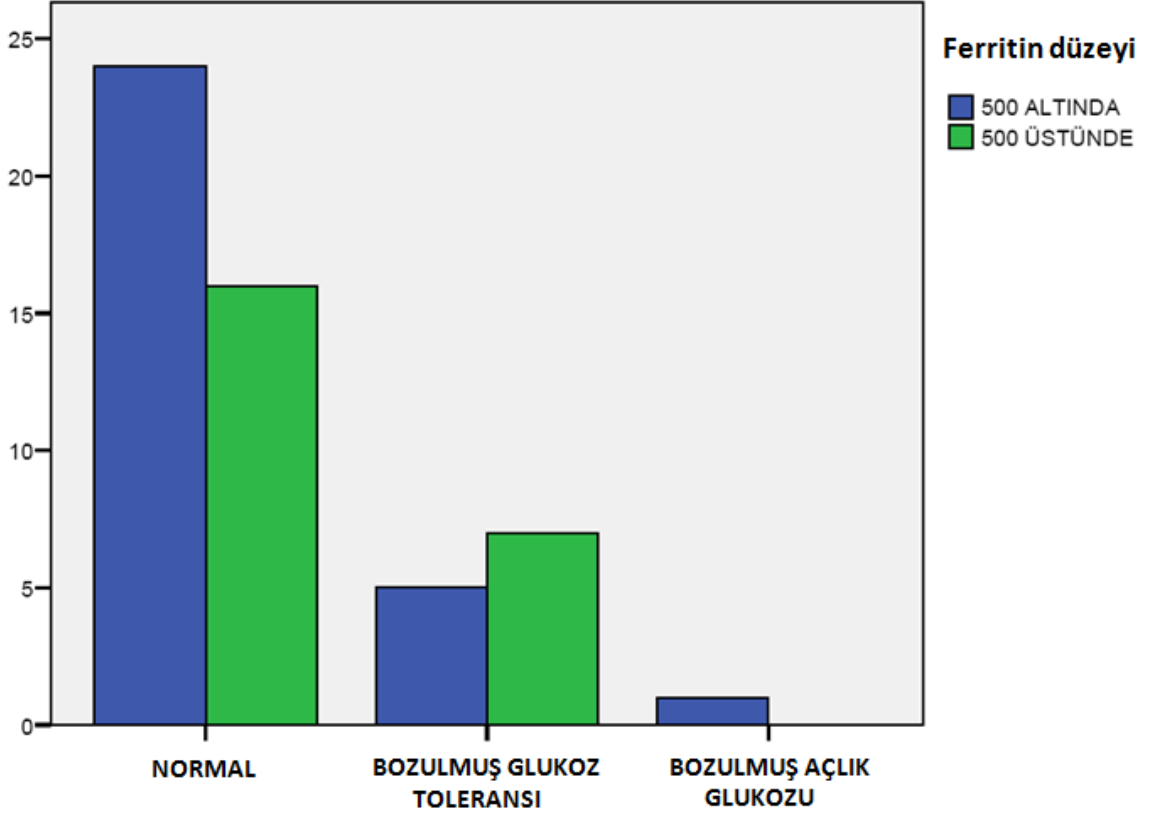


**Grafik 5.**Tüm hastaların açlık kan şekeri ve ferritin düzeyi arasındaki ilişki

**Tablo 5.** Çalışmadaki bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların transferrin saturasyonu %, ferritin düzeyi, OGTT sonuçları

Hasta	Yaş	SD	TDBK	TS	Ferritin	HbA1c	OGTT.0.	OGTT.120.
E	23	181,00	375,00	48,00	17,70	4,30	101,00	116,00
E	39	49,00	267,00	18,00	605,90	3,70	96,00	141,00
K	54	79,00	305,00	25,00	654,30	6,60	105,00	150,00
E	39	144,00	396,00	36,00	513,20	6,30	95,00	167,00
E	37	77,00	376,00	20,00	221,50	4,10	135,00	122,00
K	48	46,00	374,00	12,00	2269,00	5,30	80,00	159,00
E	40	87,00	324,00	26,00	1525,20	6,30	89,00	143,00
E	42	61,00	267,00	22,00	196,70	4,90	96,00	153,00
K	33	171,00	400,00	42,00	2435,00	3,60	93,00	170,00
K	43	63,00	298,00	21,00	353,70	5,60	92,00	164,00
K	36	74,00	326,00	22,00	1435,10	5,90	100,00	145,00
E	57	64,00	316,00	20,00	96,90	5,00	77,00	152,00
K	38	46,00	331,00	13,00	278,90	5,70	109,00	154,00

HbA1c için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. Ferritin düzeyi ile HbA1c arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,584$ ). Bozulmuş glukoz toleransı olan bu hastalar içerisinde HbA1c değeri 6,0 ve üzerinde olan hastaların tümünde ferritin düzeyinin 500 ng/ml 'den yüksek olduğu görüldü.



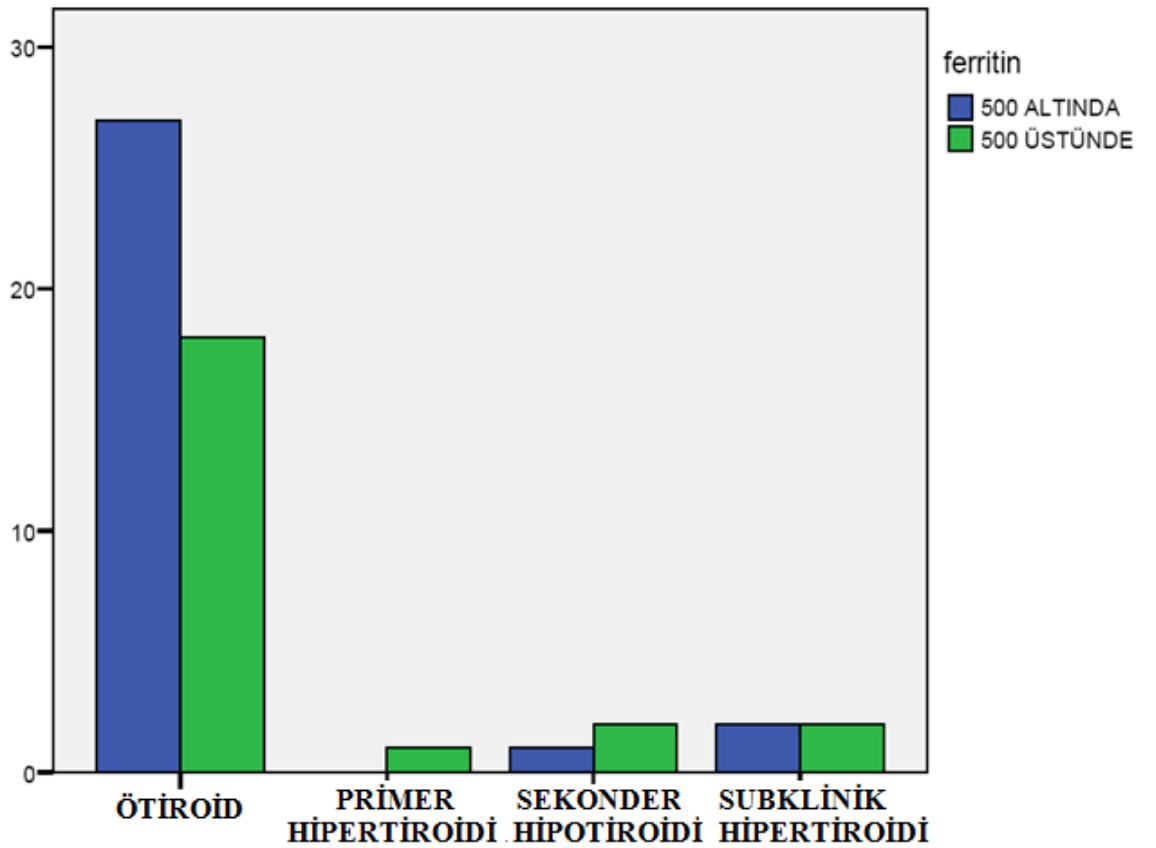
**Grafik 6.** Ferritin düzeyi ile OGTT sonuçları arasındaki ilişki

Demir birikim parametreleri ile hipofizer hormon aksındaki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla hasta ve kontrol grubunun tamamından hipofizer bazal hormonlar, tiroid hormonları ve gonadal hormonlar çalışıldı. Ayrıca bütün katılımcılara muhtemel demir birikimine bağlı hipofizer yetersizlik bulgularının tespiti için glukagon testi yapıldı. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Bazal ACTH, büyüme hormonu, IGF-1 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,467/p=0,185/p=0,753$ ). Total testosteron, estradiol, prolaktin düzeyleri ile yapılan karşılaştırmada yine anlamlı fark görülmedi ( $p=0,640/p=0,930/p=0,964$ ) (Tablo 6'da gruplar arası ortalama, standart sapma ve p değeri gibi tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir).

**Tablo 6.** Ferritin yüksek ve düşük gruptaki hasta sonuçlarının ortalama, standart sapma ve p değerleri:

	<b>FERRİTİN DÜZEYİ 500 ng/ml üzerinde</b>	<b>FERRİTİN DÜZEYİ 500 ng/ml altında</b>	
<b>Ölçülen parametre</b>	Ortalama/ Standart sapma	Ortalama/ Standart sapma	P değeri
<b>YAŞ</b>	36,0870 ± 1,91511	31,8667 ± 1,67931	0,104
<b>FERRİTİN</b>	1210,534 ± 147,9820	212,310 ± 28,59064	0,000
<b>TRANSFERRİN S.</b>	32,5217 ± 4,62630	22,7333 ± 1,78688	0,124
<b>AÇLIK KAN ŞEKERİ</b>	90,000 ± 1,93061	93,1667 ± 2,32828	0,666
<b>OGTT 120. DK</b>	119,4348 ± 5,93969	114,9667 ± 4,57567	0,634
<b>HbA1c</b>	5,3130 ± 0,34033	5,0033 ± 0,17324	0,584
<b>ACTH</b>	39,9100 ± 19,10338	35,9403 ± 13,35307	0,467
<b>IGF-1</b>	183,000 ± 14,85887	180,4700 ± 14,27366	0,753
<b>BÜYÜME HORMONU(bazal)</b>	1,0170 ± 0,32128	1,0147 ± 0,52280	0,185
<b>Prolaktin</b>	6,1052 ± 0,49208	6,5400 ± 0,64215	0,964
<b>FSH</b>	38,7152 ± 8,46664	33,5883 ± 6,71697	0,686
<b>LH</b>	21,6613 ± 5,42940	13,1250 ± 2,78095	0,328
<b>ESTRADIÖL</b>	21,9057 ± 4,70043	24,5637 ± 8,40431	0,930
<b>T.TESTOSTERON</b>	255,7391 ± 63,86036	339,4100 ± 74,88864	0,640
<b>TSH</b>	1,2580 ± 0,19041	1,6676 ± 0,17495	0,067
<b>ST3</b>	3,1400 ± 0,42195	2,9523 ± 0,06629	0,058
<b>ST4</b>	1,1504 ± 0,12901	1,0317 ± 0,02682	0,829
<b>KORTİZOL (bazal)</b>	12,6465 ± 1,20657	12,4807 ± 1,22258	0,328
<b>Glukagon T. sonrası pik kortizol düzeyi</b>	15,4809 ± 1,02109	17,2043 ± 0,91984	0,146
<b>Glukagon T. sonrası pik büyüme h. düzeyi</b>	2,7198 ± 0,4732	2,1566 ± 0,3927	0,175

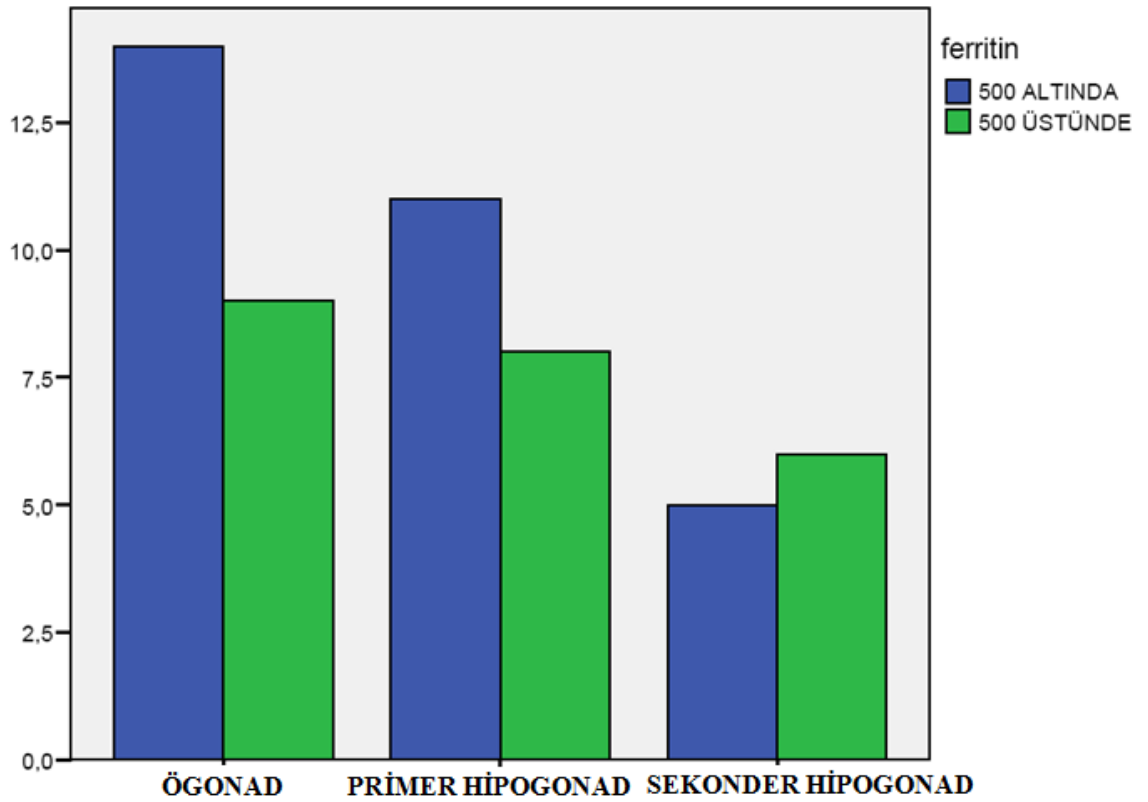
Tüm hastaların % 85'i (45 hasta) ötiroid olarak görüldü. Ferritin yüksek grupta 1 hastada (% 1,8) primer hipertiroidi, 2 hastada (% 3,6) sekonder hipotiroidi, 2 hastada (% 3,6) subklinik hipertiroidi tespit edildi. Primer hipotiroidi görülmedi. Ferritin düşük grupta ise, 27 hastada (% 50,9) normal tiroid fonksiyon testleri, 2 hastada (% 3,6) subklinik hipertiroidi, 1 hastada (% 1,8) sekonder hipotiroidi görüldü. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında tiroid fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,523). İstatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte ferritin yüksek olan grupta sekonder hipotiroidi gözlenen hasta sayısı daha fazlaydı (Grafik 7).



**Grafik 7.** Serum ferritin düzeyi, tiroid fonksiyonları ilişkisi

Tüm hastaların 23'ünde (% 43,3) ögonadizm, ferritin yüksek gruptaki hastaların 8'inde (% 15) primer hipogonadizm, 6'sında (% 11,3) sekonder hipogonadizm; ferritin düşük gruptaki hastaların ise 11'inde (% 20,7) primer hipogonadizm, 5'inde (% 9,4) sekonder hipogonadizm görüldü. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında gonad fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,691) (Grafik 8'de

hastaların gonad fonksiyonları ile ferritin düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir). Hastalara uygulanan hazırlama rejimlerindeki farklılıklar ve bu rejimlerin gonad fonksiyonları üzerine olan etkileri, kullanılan rejimin myeloablatif ya da nonmyeloablatif olması ile yakından ilişkilidir. Myeloablatif hazırlama rejimi uygulanan hastalarda primer hipogonadizm görülme olasılığı çok yüksektir. Çalışmadaki hastaların 19'unda (% 35) primer hipogonadizm görülmekle beraber bu hastaların 4'ünde (% 7,5) cyclophosphamide-TBI, 14'ünde (% 26,4) cyclophosphamide-busulfan gibi myeloablatif hazırlama rejimlerinin uygulanmış olması ile myeloablatif rejimlerin gonad fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi açıkça görülmüş oldu. Nakil sürecinde toplam 44 hastaya (% 83,0) myeloablatif rejim kullanılmıştır. Bu hastaların 17'si (% 32,1) ferritin düzeyi yüksek olan grupta, 27'si (% 50,9) ferritin düzeyi düşük olan grupta olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte sekonder hipogonadizmle uyumlu gonad fonksiyon bozukluğu, ferritin yüksek grupta daha fazla görülmüştür.



**Grafik 8.** Serum ferritin düzeyi, gonad hormonları ilişkisi

Hastalara hipofiz hormonları endokrin yetersizliğini belirlemek için uygulanan glukagon testi sonucu 4 hastada IGF-1 düşüklüğü görülmesi ile beraber 14 hastada (% 26,4) hipofiz yetmezliği ile uyumlu olarak glukagon testi pik büyüme hormonu düzeyleri referans aralıklarına göre düşük bulundu. Ferritin düzeyinden bağımsız olarak bu sonuçlar değerlendirildiğinde allojenik kök hücre nakli yapılan bu hasta grubunda hipofizer hasara bağlı büyüme hormonu eksikliği, tüm hastaların % 26,4 ünde görülmesi ile ne ölçüde sık görüldüğü belirlenmiş oldu. Bu hastaların 8'i (%15) ferritin düzeyi yüksek gruptaydı. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında büyüme hormonu cevabı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,175$ ). Ayrıca 4 hastanın (% 7,5) glukagon testi pik kortizol değerleri referans değerleri altında düşük tespit edildi. Bu hastaların 2'si (% 3,5) ferritin düzeyi yüksek gruptaydı. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında kortizol cevabı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,146$ ). Bu hastaların 3'ünde eş zamanlı glukagon testi büyüme hormonu cevabı da düşük olduğu görüldü. En az bir hipofiz hormonu problemi olan toplam 26 hastanın (%49) 12'sinde ferritin düzeyi 500ng/ml'den yüksek olduğu, en az bir pankreas ya da hipofiz hormonu problemi olan 30 hastanın (% 56,6) 13'ünde ferritin düzeyi 500ng/ml'den yüksek olduğu görülmüştür (Tablo7).

<b>Tablo 7.</b> Tüm hastaların test sonuçlarının değerlendirilmesi							
	HASTA (cinsiyet)	FERRİTİN GRUP (sınır 500ng/ml)	TİROİD DURUM	GONAD DURUM	OGTT SONUCU	GLUKAGON TESTİ GH	GLUKAGON TESTİ KORTİZOL
1	E	DÜŞÜK	ÖTİROİD	ÖGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
2	E	DÜŞÜK	ÖTİROİD	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
3	E	DÜŞÜK	ÖTİROİD	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
4	E	YÜKSEK	SUBKLİNİK HIPERTİROİDİ	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
5	E	YÜKSEK	ÖTİROİD	SEKONDER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
6	K	YÜKSEK	ÖTİROİD	PRİMER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	DÜŞÜK	NORMAL
7	K	YÜKSEK	ÖTİROİD	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
8	K	YÜKSEK	ÖTİROİD	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
9	K	DÜŞÜK	ÖTİROİD	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
10	E	YÜKSEK	ÖTİROİD	ÖGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	DÜŞÜK
11	E	YÜKSEK	ÖTİROİD	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
12	E	DÜŞÜK	ÖTİROİD	ÖGONAD	BOZULMUŞ ACLIK GLUKOZU	NORMAL	NORMAL
13	K	YÜKSEK	ÖTİROİD	SEKONDER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
14	K	DÜŞÜK	ÖTİROİD	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL

	HASTA (cinsiyet)	FERRİTİN GRUP (sınır 500ng/ml)	TİROİD DURUM	GONAD DURUM	OGTT SONUCU	GLUKAGON TESTİ GH	GLUKAGON TESTİ KORTİZOL
15	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
16	E	YÜKSEK	ÖTİROID	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
17	K	YÜKSEK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
18	E	YÜKSEK	ÖTİROID	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	DÜŞÜK
19	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
20	E	YÜKSEK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
21	K	YÜKSEK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
22	E	YÜKSEK	SEKONDER HIPOTİROİDİ	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
23	E	YÜKSEK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
24	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
25	E	YÜKSEK	SUBKLİNİK HIPERTİROİDİ	SEKONDER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
26	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	DÜŞÜK	NORMAL
27	E	YÜKSEK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
28	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
29	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
30	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
31	K	YÜKSEK	SEKONDER HIPOTİROİDİ	PRİMER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
32	E	DÜŞÜK	SUBKLİNİK HIPERTİROİDİ	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
33	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
34	E	DÜŞÜK	SUBKLİNİK HIPERTİROİDİ	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
35	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
36	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
37	K	DÜŞÜK	SEKONDER HIPOTİROİDİ	PRİMER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	DÜŞÜK	NORMAL
38	E	YÜKSEK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
39	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
40	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
41	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
42	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
43	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
44	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
45	K	YÜKSEK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
46	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	SEKONDER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
47	E	DÜŞÜK	ÖTİROID	ÖGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	DÜŞÜK	DÜŞÜK
48	K	YÜKSEK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	NORMAL
49	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	NORMAL	NORMAL
50	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
51	E	YÜKSEK	ÖTİROID	ÖGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
52	K	YÜKSEK	PRİMER HIPERTİROİDİ	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
53	K	DÜŞÜK	ÖTİROID	PRİMER HIPOGONAD	NORMAL	DÜŞÜK	DÜŞÜK

Elde edilen bulgularla çalışmaya katılımcı olan allojenik kök hücre nakli hastalarında birçok endokrin sistem fonksiyonunun etkilendiği görüldü. Ferritin yüksek bulunan tüm hastalar muhtemel demir birikiminin riskleri hakkında bilgilendirildi. Ferritin düzeyi poliklinik takiplerinde yüksek seyreden hastalara demir şelatör tedavisi (deferasirox) başlandı. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tespit edilen hastalar, sekonder hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi görülen hastalar endokrinoloji poliklinik takibine alındı.

## TARTIŞMA

Artmış demir yükü hematopoetik kök hücre nakli hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Transplantasyon sonrası erken dönemde enfeksiyon, graft versus host hastalığı ve karaciğer disfonksiyonu riski artmakla beraber (96-97), uzun dönemdeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Talasemi ve orak hücre anemili hastalardan elde edilen deneyim uzun süregelen demir birikiminin kalp ve karaciğer gibi parankimal organların fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Demir birikimi bu hastaların kalp yetmezliği ve siroz gibi ölümcül komplikasyonlardan kaybedilmesine neden olabilmektedir (97-98). Transplant adayı hastalarda demir birikimi; inefektif eritropoez, transfüzyonlar, kemoterapiden kaynaklanan doku zedelenmesi ile demirin açığa çıkması, hemoliz gibi nedenlerden kaynaklandığı gibi, mukozit de gastrointestinal mukoza hücrelerinden demir emilimini arttırmaktadır (99). Hastaların hem tedavinin başlangıcında hem de nakil sonrası dönemde fazla kan ürünü transfüzyonuna maruz kalmaları en önde gelen sebebi oluşturmaktadır. Son dönemlerde demir birikiminin allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Demir birikiminin bilinen olumsuz etkileriyle birlikte allojenik kök hücre nakli yapılmış hastalardaki komplikasyonlarının ve uzun dönemde oluşturduğu problemlerin netlik kazanmaya ihtiyacı vardır. Bu çalışmada, allojenik kök hücre nakli yapılan bir grup hastada sorun oluşturan ve önemli bir problem olan demir yüklenmesinin nakil sonrası uzun dönemde vücutta hipofiz ve pankreas gibi hormonal metabolizmanın düzenlendiği endokrin organlarda demir birikiminin

hormonal metabolizma üzerine olan etkisinin prospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Hereditör hemokromatozis, talasemi, orak hücreli anemi ve myelodisplastik sendrom gibi hematolojik hastalıklarda vücutta demir birikimi olur. Orak hücre anemisi ve  $\beta$  talasemi major tanısı ile sık transfüzyon alan hastaların karaciğer, kalp dokusunda ve pankreasta demir birikimi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (100). Sık transfüzyona maruz kalan talasemili hastalarda aşırı demir yüküne bağlı olarak ortamda oksidatif stres olduğu ve SOD (süperoksit dismutaz) enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, buna bağlı demir toksisitesinin sonuçları önceki çalışmalarda gösterilmiştir (101). Fakat artan demir yükünün sık görüldüğü ve ciddi bir problem olduğu allojenik kök hücre nakli hastalarında demir birikimine sekonder ortaya çıkan komplikasyonlar ve fazla miktardaki demirin bu hasta grubunda yaptığı endokrin değişiklikler hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Demir birikiminin allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği ve fazla demir yükünün uzun dönemde ortaya çıkardığı komplikasyonların nakil başarısının düşmesine sebep olduğu bilinmektedir. Bu komplikasyonların ortaya çıkması ve tedavi süreçlerinin ülke ekonomisine yüklediği maliyet yüksektir. Bu çalışmanın sonucunda nakil sonrası dönemde hastalarda ölümcül enfeksiyonlara ve komorbid diğer hastalıklara yol açabilecek, pankreas ve hipofizer hormonal problemlerin ciddi sorunlara yol açabileceği görülmektedir. Fazla demir yükü varlığında uç organ hasarı oluşmadan önce flebotomi ve demir şelatörleri ile tedavi şansı olduğundan ve tedavi ile daha uzun yaşam beklentisi sağlanabildiğinden, erken teşhis ve koruyucu önlemler oldukça önemlidir. Nakil sonrası ortaya çıkan infeksiyöz komplikasyonlar ve graft versus host hastalığı hasta kaybına sebep olan en sık nedenler olmasının yanında tedavi maliyetini de en fazla artıran durumlardır. Nakil sonrası demir birikiminin sebep olduğu komorbid durumlar içerisinde en fazla görülenler graft versus host hastalığı ve infeksiyöz komplikasyonlardır.

Çalışmada iki grup halinde aldığımız 53 hastadan 4'ünde ferritin düzeyi 2000 ng/ml üzerinde, 7 hastada 1000-2000 ng/ml arası, 12 hastada ise 500-1000 ng/ml

arasında tespit edilerek demir birikiminin toplamda tüm grubun % 43 ünü teşkil etmesiyle, demir yüklenmesinin takibimizdeki allojenik kök hücre nakli hastalarında ne ölçüde sık olduğu görülmüş oldu. Bu yüzden nakil sonrası dönemde riskli hasta grupları tespit edilerek, hastalara zamanında koruyucu tedavilerle komplikasyonların azaltılması büyük önem taşımaktadır. Böylece uzun dönemde allojenik kök hücre nakli başarısı artırılabilir.

A. Storey Jonathan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılmış 78 hematolojik maligniteli hastada, nakil sonrası hastalarda tespit edilen yüksek demir düzeyleri ile azalmış hasta sağkalımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda ferritin düzeyi > 1000 ng/ml olan hastalarda erken ölümlerin ve ölümcül enfeksiyonların daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum, serum ferritin seviyelerinin nakil öncesi ve sonrası dönemde yakın takip edilerek, erken bakteriyel enfeksiyon ve sağkalım üzerine olacak olumsuz etkileri açısından belirleyici bir gösterge olabileceğini göstermiştir.

Kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti, yüksek duyarlılığı, kabul edilebilir özgüllüğü nedeni ile transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeyi ölçümü demir birikimi şüphesi olan hastalarda halen en çok kullanılan, en uygun laboratuvar parametreleri olarak görülmektedirler (102). Yapılan çalışmalarda transferrin saturasyonu için cut off değeri %45 olarak belirlendiğinde, sensitivitesi % 94–98 tespit edilmiştir (103-104). Bu nedenlerle bu çalışmada açlık transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi ölçümlerini takiben demir yüklenmesinden şüphelenilen bireylerde tüm hipofizer aks ve pankreas disfonksiyonunun tespiti için ileri hormonal testlerle değerlendirmeye dayanan algoritma uygulanmıştır.

Bu çalışmada hastaların primer tanısı ile ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında 11 hasta (% 20,8) AML, 6 hasta (% 11,3) ALL tanıları ile demir birikiminin en fazla olduğu hematolojik maligniteler olarak gözlemlendi. Bu durum bu grup hastalarda nakil öncesi ve sonrası dönemde demir birikimi ve komplikasyonları açısından, daha yakın takip ve erken tedavinin öncelikli düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Tüm hastalarda çalışılan ortalama serum demiri erkeklerde;  $91,96 \pm 9,19 \mu\text{g/dl}$  (15–250  $\mu\text{g/dl}$ ) ve kadınlarda;  $78,59 \pm 8,36 \mu\text{g/dl}$  (26–195  $\mu\text{g/dl}$ ) olarak bulundu.

Ortalama transferrin saturasyonu değeri erkeklerde; % 29,32 ± 19,15 (% 4–89) ve kadınlarda; % 23,68 ± 12,80 (% 8–86) olarak bulundu. Hastaların 9 'unda (% 16,9) transferrin saturasyonu değeri % 40 ve üzerinde görüldü. Yaş ile transferrin saturasyonu düzeyi arasında ilişki görülmedi ( p = 0.124). Hastaların 23'ünde (% 43,3) ferritin düzeyi 500 ng/ml üzerinde olduğu görüldü. Yaş ile ferritin düzeyi arasında ilişki görülmedi. Benzer şekilde daha önce yapılan çalışmalarda da yaş-transferrin saturasyonu, yaş-serum demiri, ferritin düzeyi arasında bir ilişki tespit edilmediği bildirilmiştir (105). Bu çalışmada erkek hastaların % 42'sinde (13 hasta) ferritin yüksekken, kadın hastaların % 45'inde (10 hasta) ferritin 500 ng/mL üzerinde bulundu. Kadın hastalarda daha fazla demir birikimi olduğu görüldü. Yapılan başka bir çalışmada ise zıt olarak serum demiri ve transferrin saturasyonu erkeklerde kadınlardan daha yüksek olarak tespit edilmişken, yaşla birlikte aşırı demir birikimi görülme sıklığının arttığı bildirilmiş ve ileri yaş, erkek cinsiyet ile demir birikimi arasında pozitif bir korelasyon tespit edildiği rapor edilmiştir (106).

Hastalarda gelişebilecek kan şekeri regülasyon bozukluğunun değerlendirilmesi için ferritin değerleri belirlenen cut off değerine (500 ng/ml) eşit veya yüksek çıkan 23 hastaya (13 erkek, 10 kadın) yeniden ulaşılarak bir gecelik açlık sonrası OGTT yapıldı. Aynı işlemler kontrol grubu olan (ferritin düzeyi 500 ng/ml altında ) hastalara da yapıldı. Tüm hastalardan HbA1c düzeyi gönderildi. Ferritin yüksek tespit edilen gruptan 23 hastanın yedisinde (% 30,4) ve kontrol grubu 30 hastanın beşinde (% 16,6) bozulmuş glukoz toleransı, 1 hastada bozulmuş açlık glukozu tespit edildi. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında OGTT sonuçları açısından anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,360). Fakat bozulmuş glukoz toleransı ile uyumlu olan hastalar çoğunlukla ferritin yüksek grupta olduğu gözlemlendi. Bu gruptan bir hastada hem bozulmuş glukoz toleransı hem de bozulmuş açlık glukozu ile uyumlu sonuç elde edildi. Ferritin düzeyi ile HbA1c arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0,584). Bozulmuş glukoz toleransı olan bu hastalar içerisinde ferritin düzeyi 500 ng/ml 'den yüksek olan hastaların tümünde HbA1c değeri 6,0 ve üzerinde olduğu görüldü. Her ne kadar istatistiksel olarak kuvvetli ilişki belirlenememiş olsa da ferritin düzeyi yüksek tespit edilen gruptan 23 hastanın yedisinde (% 30,4) ve kontrol grubu olan 30 hastanın beşinde (% 16,6) bozulmuş glukoz toleransı olması ile demir birikiminin kan şekeri regülasyonu üzerine olan olumsuz etkisi tespit edilmiş oldu. Bu durum diabetes mellitusun en önemli habercisi olan bozulmuş glukoz toleransının bu hasta

grubunda daha sık görülmesinin yüksek demir düzeylerinin pankreasın endokrin fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde daha önceki çalışmalarda hemokromatozis hastalarında ve talasemi, orak hücreli anemi gibi kan transfüzyonunun fazla yapıldığı hasta gruplarında da bu durum görülmüştür. Hramiak IM. ve arkadaşları demirin iki farklı mekanizma ile diabetes mellitus (% 10–50) gelişimine yol açtığını, bunlardan birincisinin, pankreas  $\beta$  hücrelerinde demir birikimi ile insülin üretiminde azalma, ikincisinin ise insülin duyarlılığının bozulması olduğunu tespit etmişlerdir (74). Jiang R. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise hastalarda tip 2 diyabetteki benzer şekilde yüksek insülin düzeylerinin olduğu ve bu durumun hastalarda insülin rezistansının varlığını gösterdiği kanıtlanmıştır. Bilinen diabet risk faktörlerinden bağımsız olarak aşırı demir birikiminin, Tip II diabetes mellitus için artmış risk oluşturduğu kanıtlarla ortaya konmuştur (75).

Demir birikim parametreleri ile hipofizer hormon aksındaki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla hasta ve kontrol grubunun tamamından hipofizer bazal hormonlar, tiroid hormonları ve gonadal hormonlar çalışıldı. Tüm hastaların % 85'i (45 hasta) ötiroid olarak görüldü. Ferritin yüksek grupta 1 hastada (% 0,18) primer hipertiroidi, 2 hastada (% 0,36) sekonder hipotiroidi, 2 hastada (% 0,36) subklinik hipertiroidi tespit edildi. Primer hipotiroidi görülmedi. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında tiroid fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0,523$ ). Sadece sekonder hipotiroidi görülen hipofizer yetersizlikle uyumlu olabilecek (TSH eksikliği) hastalar ferritin yüksek grupta daha fazla bulundu. Edwards CQ. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada demir yüklenmesinin olduğu erkek ve kadın hastalarda tiroid disfonksiyonu görülme sıklığı genel popülasyondaki erkek ve kadınlara göre yaklaşık 80 kat arttığı görülmüştür. Tiroid dokusunda demir birikiminin fibrozise sebep olduğu ve antitiroid antikörlerin gelişmesine yol açarak hipotiroidizm tablosu ortaya çıkardığı kanıtlanmıştır (79).

Tüm hastaların 23'ünde (% 43,3) ögonadizm, ferritin yüksek gruptaki hastaların 8'inde (% 15) primer hipogonadizm, 6'sında (% 11,3) sekonder hipogonadizm; ferritin düşük gruptaki hastaların ise 11'inde (% 20,7) primer hipogonadizm, 5'inde (% 9,4) sekonder hipogonadizm görüldü. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında gonad fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,691$ ). Ancak sekonder

hipogonadizm görülen hastalar ( % 54,5) hipofizer yetmezlik ile uyumlu olarak ferritin yüksek grupta daha fazla bulundu. Çalışmadaki hastaların 19'unda (% 35) primer hipogonadizm görülmekle beraber bu hastaların 4'ünde (% 7,5) cyc-TBI, 14'ünde (% 26,4) cyc-busulfan gibi myeloablatif hazırlama rejimlerinin uygulanmış olması ile myeloablatif rejimlerin gonad fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi açıkça görülmüş oldu. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte sekonder hipogonadizm görülen hastalardaki gonad fonksiyon bozukluğu, ferritin yüksek grupta daha fazla görülmüştür. Myeloablatif rejim alan hastaların % 38,6 sı (17 hasta) ferritin yüksek gruptaydı. Ferritin düzeyi yüksek bu hastalar oran olarak daha az myeloablatif rejime maruz kalmalarına rağmen, elde edilen sonuçlarda sekonder hipogonadizm oranı daha yüksek görülmesiyle hastalardaki yüksek ferritin düzeylerinin, hipofizer gonadotropin eksikliği açısından anlamlı olduğu görüldü.

Başka çalışmalarda da hipogonadizmin, bu hastalarda diabetes mellitus dışındaki en yaygın endokrinopati olduğu ve impotans (% 27–45), seksüel disfonksiyon (% 10–40), amenore, libido kaybı, prematür menapoz, infertilite veya osteoporoz ile ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bu hastalarda primer hipogonadizm de gözlenirse de, genellikle pitüiter bezde demir birikimine bağlı bozulmuş gonadotropin sekresyonu nedeniyle sekonder hipogonadizmin daha sık görüldüğü bulgularla desteklenmiştir (78).

Bütün katılımcılara muhtemel demir birikimine sekonder hipofizer yetersizlik bulgularının değerlendirilmesi için glukagon testi yapıldı. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Hastalarda ölçülen bazal ACTH, büyüme hormonu, IGF-1 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,467/p=0,185/p=0,753$ ). Hastalara hipofiz hormonları endokrin yetersizliğini belirlemek için uygulanan glukagon testi sonucu demir birikimi ile büyüme hormonu düzeyleri arasında ilişki görülmedi ( $p=0,175$ ). Test sonucu elde edilen kortizol düzeyleri ile yine ilişki görülmedi ( $p= 0,146$ ). Fakat 4 hastada IGF-1 düşüklüğü görülmesi ile beraber 14 hastada (% 26,4) hipofiz yetmezliği ile uyumlu olarak glukagon testi pik büyüme hormonu düzeyleri referans aralıklarına göre düşük bulundu. Bu hastaların 8'i (%15) ferritin düzeyi yüksek gruptaydı. Ayrıca 4 hastanın glukagon testi pik kortizol değerleri referans değerleri altında düşük tespit edildi. Bu hastaların 3'ünde eş zamanlı glukagon testi büyüme hormonu cevabı da düşük

olduğu görüldü. Her ne kadar istatistiksel olarak bu sonuç anlamlı olmasa da ( $p=0,175$ ) yapılan bu değerlendirme sonucunda, hastaların % 26,4 ünde görülen büyüme hormonu yetersizliği (bu hastaların % 15'i ferritin düzeyi yüksek grupta), demir birikimi sonucu gelişen hipofizer yetmezlik ile uyumlu görüldü.

Bütün bu verilerin analizi sonucunda en az bir hipofiz hormonu problemi olan toplam 26 hastanın (%49) 12'sinde ferritin düzeyi 500ng/ml'den yüksek olduğu, en az bir pankreas ya da hipofiz hormonu problemi olan 30 hastanın (% 56,6) 13'ünde ferritin düzeyi 500ng/ml'den yüksek olduğu görülmüştür. Toplamda 53 hastanın 26'sında (%49) görülen hipofizer hormon eksikliği, allojenik kök hücre nakli yapılan bu hastalarda hipofizer etkilenmenin derecesini göstermiş oldu.

Bütün bulgular ışığında demir birikiminin allojenik kök hücre nakli yapılmış hasta grubunda, hasta sağkalımı üzerine olabilecek olumsuz yansımaları yanında, komorbid gelişebilecek hastalıkların ve hormonal problemlerin nakil öncesi ve sonrası süreçte güçlükler yol açabileceği açıktır. Bu yüzden allojenik kök hücre nakli yapılan, demir birikim parametreleri yüksek tespit edilen gruptaki hastaların gonadal hormon düzeylerinin ve tirod fonksiyon testlerinin mutlaka her hastada çalışılmasının önemi açıktır. Ayrıca tüm hastaların muhtemel demir birikiminin riskleri hakkında bilgilendirilmelerinin ve erken dönemde endokrinoloji takibine alınmalarının önem arz ettiği görülmüştür. Ferritin düzeyi poliklinik takiplerinde yüksek seyreden hastalara demir şelatör tedavisi başlanması, yine bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tespit edilen hastaların endokrin poliklinik takibine alınmaları, tedavi süreçleri uzun ve zahmetli olan nakil hastalarında daha az komplikasyonla, erken müdahale ile daha yüz güldürücü sonuçların alınmasına yardımcı olabilir ve hasta sağkalımı üzerine olumlu katkılar sağlayabilir.

Allojenik kök hücre nakli hastalarında artan demir yüküne bağlı gelişen hipofizer hormonal değişiklikler ve diabetes mellitus gelişimine yatkınlık konusu ile ilgili literatürde henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bu çalışma bundan sonraki allojenik kök hücre nakli hastalarında ve diğer transfüzyon bağımlı aşırı demir yükü oluşmuş hasta modellerinde demir yükünün zararlarını önlemenin sağlayacağı katkılar ile bu hasta gruplarında morbidite ve mortalite üzerine olabilecek olumlu yansımaları değerlendirildiğinde diğer çalışmalara ışık tutabilir.

## SONUÇLAR

1. Çalışma kapsamındaki hastalardan alınan spot serum örneklerinde ortalama serum demiri erkeklerde;  $91,96 \pm 9,19$   $\mu\text{g/dL}$  (15–250  $\mu\text{g/dl}$ ) ve kadınlarda;  $78,59 \pm 8,36$   $\mu\text{g/dl}$  (26–195  $\mu\text{g/dl}$ ) olarak bulundu. Ortalama transferrin saturasyonu değeri erkeklerde;  $\% 29,32 \pm 19,15$  ( $\% 4$ –89) ve kadınlarda;  $\% 23,68 \pm 12,80$  ( $\% 8$ –86) olarak bulundu. Ortalama ferritin düzeyi  $645,50 \pm 94,79$  (17,7–2614,0 ng/ml) olarak bulundu. Yaş ile ferritin düzeyi arasında ilişki görülmedi ( $p=0,104$ ). Cinsiyet ile ferritin düzeyleri arasında ilişki görülmedi.

2. Hastaların primer tanısı ile ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında 11 hasta ( $\% 20,8$ ) AML, 6 hasta ( $\% 11,3$ ) ALL tanıları ile demir birikiminin en fazla olduğu gruplar olarak gözlemlendi.

3. Ferritin değerleri belirlenen sınır değerine (500 ng/ml) eşit veya yüksek çıkan bu 23 hastaya (13 erkek, 10 kadın) yeniden ulaşılarak bir gecelik açlık sonrası OGTT yapıldı. Aynı işlemler kontrol grubu olan (ferritin düzeyi 500 ng/ml altında ) hastalara da yapıldı. Tüm hastalardan HbA1c düzeyi gönderildi. Ferritin düzeyi yüksek tespit edilen gruptan 23 hastanın yedisinde ( $\% 30,4$ ) ve kontrol grubu olan 30 hastanın beşinde ( $\% 16,6$ ) bozulmuş glukoz toleransı, 1 hastada bozulmuş açlık glukozu tespit edildi.

4. Ferritin düzeyi yüksek ve düşük gruplar arasında OGTT sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,360$ ). Fakat bozulmuş glukoz toleransı ile uyumlu olan hastalar çoğunlukla ferritin yüksek grupta olduğu gözlemlendi (% 58).

5. Hastalarda ölçülen HbA1c değerlerinin analizi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. Ferritin düzeyi ile HbA1c arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,584$ ).

6. Hasta ve kontrol grubunun tamamından hipofizer bazal hormonlar, tiroid hormonları ve gonadal hormonlar çalışıldı. Ayrıca bütün katılımcılara muhtemel demir birikimine sekonder hipofizer yetersizlik bulgularının tespiti için glukagon testi yapıldı. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Bazal ACTH, büyüme hormonu, IGF-1 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,467/p=0,185/p=0,753$ ). Total testosteron, estradiol, prolaktin düzeyleri ile yapılan karşılaştırmada yine anlamlı fark görülmedi ( $p=0,640/p=0,930/p=0,964$ ).

7. Tüm hastaların 45'i (% 85) ötiroid olarak görüldü. Ferritin yüksek grupta 1 hastada (% 0,18) primer hipertiroidi, 2 hastada (% 0,36) sekonder hipotiroidi, 2 hastada (% 0,36) subklinik hipertiroidi tespit edildi. Primer hipotiroidi görülmedi. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında tiroid fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,523$ ). Fakat sekonder hipotiroidi görülen hipofizer yetersizlikle uyumlu olabilecek (TSH eksikliği) hastalar ferritin yüksek grupta daha fazla bulundu.

8. Tüm hastaların 23'ünde (% 43,3) ögonadizm, ferritin yüksek gruptaki hastaların 8'inde (% 15) primer hipogonadizm, 6'sında (% 11,3) sekonder hipogonadizm görüldü. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında gonad fonksiyonları açısından anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,691$ ). Ancak sekonder hipogonadizm görülen hastalar ferritin yüksek grupta daha fazla bulundu (% 54,5).

9. 14 hastada (% 26,4) hipofiz yetmezliği ile uyumlu olarak glukagon testi pik büyüme hormonu düzeyleri referans aralıklarına göre düşük bulundu. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında büyüme hormonu cevabı açısından anlamlı fark görülmedi

( $p=0,175$ ). Bu hastaların 8'i (%15) ferritin düzeyi yüksek gruptaydı. Ayrıca 4 hastanın glukagon testi pik kortizol değerleri referans değerleri altında düşük tespit edildi. Ferritin yüksek ve düşük gruplar arasında kortizol cevabı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,146$ ). Bu hastaların 3'ünde eş zamanlı büyüme hormonu cevabı da düşük olduğu görüldü. En az bir hipofiz hormonu problemi olan toplam 26 hastanın (%49) 12'sinde ferritin düzeyi 500ng/ml'den yüksek olduğu, en az bir pankreas ya da hipofiz hormonu problemi olan 30 hastanın (% 56,6) 13'ünde ferritin düzeyi 500ng/ml'den yüksek olduğu görülmüştür.

**10.** Bu sonuçlarla allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların gonadal hormon düzeylerinin ve tirod fonksiyon testlerinin mutlaka her hastada çalışılmasının önemi açıktır. Ayrıca tüm hastaların muhtemel hipofizer, gonadal hormon eksiklikleri ve tiroid fonksiyon bozukluğu açısından bilgilendirilmelerinin ve hormonal bozuluk tespit edilen hastaların erken dönemde endokrinoloji takibine alınmalarının önem arz ettiği görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Sucak GT, Yegin ZA, Özkurt ZN, Akı Z and Yagci M. Iron Overload: Predictor of Adverse Outcome in Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2010 Jun;42(5):1841-8
2. Storey JA, Connor RF, Lewis ZT, et al. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival J Hematol Oncol. 2009; 2: 44.
3. Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jul;14(7):790-4.
4. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation Br J Haematol. 2009 Aug;146(3):310-6.
5. Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S, et al. Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation Leuk Res. 2010 Jun;34(6):723-7.
6. Hatunic M, Finucane FM, Brennan AM, et al. Effect of Iron overload on glucose metabolism in patients with hereditary hemochromatosis Metabolism: clinical and experimental (impact factor: 2.59). 10/2009; 59(3):380-4.
7. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K and Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults Bone Marrow Transplant. 1998 Aug;22(4):331-7.

8. Nelson JC, Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation, City of Hope Medical Center, 150 East Duarte Road, Duarte, CA 91010, USA Academic Editor: Nelson J. Chao Iron Overload in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Advances in Hematology* Volume 2010 (2010), Article ID 345756, 12 pages
9. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: The paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 2006; 169: 338-346.
10. Devetten M, Armitage O, Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Ann Oncol* 2007;18:1450-6.
11. Genetic engineering, The future technology. 2002-2007, 128: 462–971.
12. Wodnar A. Filipowicz Biological properties of haematopoietic stem cells (EBMT ESH Handbook) EBMT2008-1-21:EBMT2008 6-11-2008 9:05 Pagina 34
13. Aschan J. Allogenic haematopoetic stem cell transplantation: current status and future outlook. *Br Med Bull* 2006;77-78:23-36.
14. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z, Allogenic Hematopoietic stem cell Transplantation. *Arch Intern Med* 2002;162:1558-665.
15. Ikehara S. New strategies for allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplantation, Bone Marrow Transplant.* 2003 Aug;32 Suppl 1:S73-5.
16. National marrow Donör Program. FY 2010, 13: 686-687.
17. Hoffman R. Hematopoietic Stem cell transplantation. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors. *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone; 2005;1551-69.
18. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison principles of internal medicine* 2001 15th edition, volume 1&2. New York: McGraw-Hill;2001.
19. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. *Cancer Control* 2003;10(1):17-41.

20. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplant in patient with leukemia or lymphoma. *N England. Journal Medicine*, 1989, 320: 197-204.
21. Storb R. Graft rejection and graft versus host disease in marrow transplantation. *Transplant Proc*, 1989, 21:2915-2918.
22. Kirkpatrick C, *JAMA. Transplantation Immunology*, 1987, 258:2993-3000.
23. Parkman R, Rappeport J, Rosen F. Human graft versus host disease. *Journal Invest Dermatology*, 1980, 74:276-279
24. Paekman M, Vergani D. Transplantation. *Basic and Clinical Immunology*, 1997, 147-160.
25. Sachs DH. The major histocompatibility complex in Paul W. (ed) Newyork, Raven Press. *Fundamental Immunology*, 1984, 303-346.
26. Atamer T. Kemik İliği Transplantasyonu ve Sonuçları, *Aktüel Tıp dergisi*, 1996, 1:79.
27. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. *Stem Cells*, 1996, 14:106-116.
28. Mills KC, Gross TG, Varney ML, Heimann DG and friends, *Blood Stem Cells and Umbilical Cord Blood, Bone Marrow Transplantation, Immunologic Phenotype and Function in Human Bone Marrow*, 1996, 18(1):53-61.
29. Buckner CD, Bensinger WI. High chemotherapy and chemoradiotherapy preparative treatment regimens. In Atkinson K (ed.): *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation (2nd ed.)*. New York: Cambridge, 2000; Pp. 1147-1165.
30. Tutschka PJ. Marrow ablation: the need for space, immune suppression, and malignant cell eradication. In Atkinson K (ed.): *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation (2nd ed.)*. New York: Cambridge, 2000; Pp. 13-18.
31. Cagnoni PJ, Nieto Y, Jones RB. High dose chemotherapy conditioning regimens for autologous or allogeneic stem cell transplantation. In Ball ED, Lister J, Law P (eds.): *Hematopoietic stem cell therapy*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; Pp. 382-402.

32. Mangan KF. Choice of conditioning regimens. In Ball ED, Lister J, Law P (eds.). Hematopoietic stem cell therapy. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; Pp. 403-413.
33. Horowitz MM. Clinical observations of graft-versustumor effects after conventional transplantation: What do they teach us? ASCO, J Clin Oncol 20:405-412, 2002.
34. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graft versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood 1997; 89:12-2.
35. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood 1998; 91:756-76.
36. Tabbara A. Southern Medical Journal. Allogeneic Bone Marrow Transplantation, Southern Medical Journal. 89(9):857-868, September 1996
37. Akoglu T. Kemik iligi Transplantasyonu. In: İliçin G, Biberoglu S, Süleymanlar G, Ünal S, editörler. İç Hastalıkları 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2003;1959-68.
38. Woodart P, Tong X, Richardson S, et al. Etiology and outcome of graft failure in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. Journal Pediatric Hematology Oncology, 2003, Dec; 25(12):955-9.
39. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison principles of internal medicine 15th edition, volume 1&2. New York: Mc Graw-Hill;2001
40. Storb R. Graft rejection and graft versus host disease in marrow transplantation. Transplant Proc, 1989, 21:2915-2918.
41. Hill RS, Peterson FB, Storb R, et al. Mixed Hematologic chimerizm afterallogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft versus host disease. Blood, 1986, 67:811-816.
42. Roitt I. The recognition of antigens. Roitt's Essentials Immunology, 1997 (9) 370-371.

43. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 1999; 341(26): 1986–1995.
44. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; 1763: 700–710.
45. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL, et al. Revisiting Hereditary Hemochromatosis: Current Concepts and Progress. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 391–399.
46. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: A new look at an old Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2383–2397.
47. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13(4):399–408.
48. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Batts KF, Thibodeau SN. Update on hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Mayo Clinic Proc* 1999;74:917-21.
49. Hash RB. Hereditary Hemochromatosis. *J Am Board Fam Pract* 2001;14(4):266-73. 23. Pietrangelo A. Haemochromatosis. *Gut* 2003;5:23-30
50. Gross CN, Irrinki A, Feder JN, Enns CA. Co-trafficking of HFE, a nonclassical major histocompatibility complex class I protein, with the transferrin receptor implies a role in intracellular iron regulation. *J Biol Chem* 1998; 273: 22068-22074.
51. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274:20826–20832.
52. Swinkels D, Jassen M, Bergmans J, Marx J. Hereditary Hemochromatosis: Genetic complexity and New Diagnostic Approaches. *Clin Chem* 2006;52(6):950-68.
53. Brittenham G. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. in *hematology, basic principles and practice 3 nd Ed*. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, Mcglave P (eds). New York Copyright © 2000 Churchill Livingstone, 2000; pp.: 397-428.

54. Nelson EJ, Kowdley VK. Non-HFE hemochromatosis: Genetics, Pathogenesis and Clinical Management. *Current Gastroenterol Reports* 2005;7: 71–80.
55. Andrews NC. Iron Hemostasis. Insights from genetics and animal models. *Nat Gene Rev* 2000; 1: 208–217.
56. Anntonello P, Camaschella C. Molecular genetics and control of iron metabolism in hemochromatosis. *Haematologica* 1998;83:456-61.
57. Fleming ER, Bacon BR, Orchestration of iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352(17):1741-4.
58. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 30–36.
59. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, Verma P, Narayan S. Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with beta-thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 780-785
60. Beutler E. Iron storage disease: facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 140-147.
61. Sham LR, Ou CY, Cappucino J, Braggins C, Dunnigan K, Phatak PD. Correlation between Genotype and Phenotype in Hereditary Hemochromatosis: Analysis of 61 Cases. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(16):314-20
62. Lim EM, Rossi E, De Boer WB, Reed WD, Jeffrey GP. Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver International* 2004;24:631-6
63. Dubois S, Kowdley KV. Review article: targeted screening for hereditary hemochromatosis in high risk groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1-14
64. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 833-840.
65. Pietrangelo A. Mechanism of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol* 2002;509:19-43.91
66. Toyokuni S. Iron-induced Carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med* 1996;20(4):553-66.

67. Pietrangelo A. Metals, Oxidative stress and Hepatic Fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1996;16(1):13-27
68. Marx JJM, Van ABS. Use of iron chelators in preventing hydroxyl radical damage: adult respiratory distress syndrome as an experimental model for the pathophysiology and treatment of oxygen-radical-mediated tissue damage. *Acta haematol* 1996;95:49-62.
69. Pietrangelo A. Iron, oxidative stress and fibrogenesis. *J Hepatol* 1998;28:8-13.
70. Moalem S, Weinberg ED & Percy ME. Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: implications for infectious disease and survival. *Biometals* 2004; 17: 135–139.
71. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352(17): 1769–1778.
72. Adams PC, Valberg LS. Evolving expression of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 47–54
73. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatol* 1997; 25(1): 162–166.
74. Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med* 1997; 20(2): 110–118.
75. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004; 291(6): 711–717.
76. Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatol* 2001; 33(5): 1321–1328.
77. Roest M, van der Schouw YT, de Valk, et al. Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 1999; 100: 1268–1273.
78. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984 ; 101(5): 629–632.

- 79.** Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med* 1983; 143(10): 1890–1893.
- 80.** Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(12):997-1003
- 81.** Strasse SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch GH, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood* 1999;10:3259-66
- 82.** Iron Overload in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation, City of Hope Medical Center, 150 East Duarte Road, Duarte, CA 91010, USA, *Advances in Hematology Volume 2010 (2010)*, Article ID 345756, 12 pages
- 83.** Nielsen P, Günther U, Dürken M, Fischer R, Düllman J. Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 2000;135(5):413-8.
- 84.** Carmine TC, Evans P, Bruchelt G, Evan R, Handgretinger R, Niethammer D. Presence of iron catalytic for free radical reactions in patients undergoing chemotherapy: implications for therapeutic management. *Cancer Lett* 1995;94:219-26.
- 85.** Grigg AP, Bhathal PS. Compound heterozygosity for haemochromatosis gene mutations and hepatic iron overload in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Pathology* 2001;33(1):44-9.
- 86.** Strasse SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch GH. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood* 1999;10:3259
- 87.** Strasser SI, Kowdley KV, Sale GE, McDonald GB. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(2):167-73
- 88.** Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: etiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(2):157-62.
- 89.** McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone marrow transplant* 1996;17:63-6

90. Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary Hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1999;61:262-4
91. Sivgin S, Baldane S, Kaynar L et al. Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Neoplasma*. 2012;59(2):183-90.
92. Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant iron overload may be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), *Transfus Apher Sci*. 2012 Sep 14. pii: S1473-0502(12)00206-6.
93. Evens AM, Mehta J, Gordon LI. Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(7):561-71.
94. Sucak GT, Yegin ZA, Özkurt ZN, Akı SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron underestimated. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Oct;42(7):461-7.
95. Kamble R, Mims M. Iron-overload in long-term survivors of hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:805-6.
96. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109(10):4586-8.
97. Pullarkat V, Blanchard S, Tegmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J. Iron overload adversely outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Dec;42(12):799-805.
98. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of Cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002;136:667-2.
99. Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, Rademaker AW, Wietzman AS, Lazarus HM. 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 Radic Biol Med* 1995;18(3):383-9.

100. Borgna PC, Cappellini MD, Stefano P et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054: 40-47.
101. Meral A, Tuncel P, Sürmen-Gür E, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 687-693.
102. McDonnell SM, Phatak PD, Fellitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for Hemochromatosis in Primary Care Settings. *Ann Intern Med* 1998; 129: 962–970.
103. McLaren CE, McCachlan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterol* 1998; 114: 543–549.
104. Olynyk J, Cullen O, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718–724.
105. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, et al. Screening for Hemochromatosis: High Prevalence and Low Morbidity in an Unselected Population of 65,238 Persons. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1108–1115.
106. Gonzalez HB, Rosenfeld-Mann F, Trueba-Gomez R, et al. Evaluation of Iron Overload in Healthy Adult Residents of Mexico City. *Archives of Medical Research* 2005; 36: 142–147.
107. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism.

TC.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**YAVUZ AKINCIOĞLU'na ait Allojenik Kök Hücre Nakli Hastalarında Vücutta Demir Birikimine Bağlı Diabetes Mellitus Yatkınlığı Ve Hormonal Değişiklikler** adlı çalışma, jürimiz tarafından **İÇ HASTALIKLARI** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

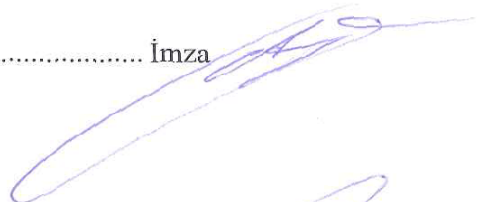
Tarih : 15.01.2013

İmza

Başkan.....*Prof. Dr. OKTAY OYMAK*..... İmza 

Üye.....*Prof. Dr. BÜLENT ESER*..... İmza 

Üye.....*Prof. Dr. MEHMET YÜLESOY*..... İmza 

Üye.....*Prof. Dr. ALİ ÜNAL*..... İmza 

Üye.....*Doç. Dr. FATİH TANRIVERDİ*..... İmza 