

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN
LENFOMA VE SOLİD TÜMÖR NEDENİYLE TEDAVİ
ALMIŞ HASTALARDA KAN TRANSFÜZYONLARINA
İKİNCİL DEMİR BİRİKİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İŞİL SEREN ARISÜT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FARUK GÜÇLÜ PINARLI**

**ANKARA
AĞUSTOS 2022**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimimde bana yol gösteren, engin bilgi ve tecrübesiyle destek olan, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Faruk Güçlü PINARLI'ya,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, asistanlık dönemim süresince üzerimde emeği olan, desteğini her zaman hissettiğim ve çalışkanlığına hayran olduğum Prof. Dr. Zühre KAYA'ya,

Asistanlık eğitimim sürecinde ve özellikle başasistanlık dönemimde desteklerini hep hissettiğim, sadece hekimliği değil iyi insan olmayı, değer bilmeyi öğreten, yöneticiliğine hayran olduğum Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye,

Tez çalışmamda yardımcı olan, her zorlandığımda bana ablalık yapan Hematoloji ve Onkoloji yandal asistanı Uzm. Dr. Büşra TOPUZ TÜRKCAN'a

Asistanlığım süresince en yakın arkadaşım olan, asla desteğini esirgemeyen kardeşim Aslıhan ÇOMRUK'a,

Tez dönemimde her an yardıma hazır olan, beni yalnız bırakmayan arkadaşım Bengisu BAYKARA'ya,

Beni fedakarlıklarla bugünlere getirip, hayatın her alanında destek olan, her zaman sevgisini gösteren, evlatları olmaktan gurur duyduğum babam Fatih OĞUZ, annem Songül OĞUZ ve her zor zamanımda yanıma koşan kardeşim Armağan OĞUZ'a,

Hayattaki en büyük şansım, yol arkadaşım olan her zaman sevgisini ve desteğini hissettiren, huzur ve mutluluk kaynağım olan eşim Berkan'a

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	ix
KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerine Genel Bakış	2
2.2. Kan Transfüzyonu Sık Kullanılan Hastalıklar.....	3
2.3. Kan Transfüzyonu Komplikasyonları.....	5
2.3.1. Hemolitik olmayan reaksiyonlar	5
2.3.2. Hemolitik Reaksiyonlar	7
2.3.3. Transfüzyon İlişkili Enfeksiyon Bulaşı.....	8
2.3.4. Metabolik Etkiler	8
2.3.5. Demir Yüklenmesi	8
2.3.6. Diğer Komplikasyonlar.....	8

2.4. Kan Transfüzyonuna İkincil Demir Yüklenmesi.....	9
2.5. Demir Metabolizması	10
2.5.1. Demirin Biyokimyasal Formları	10
2.5.2. Demir Taşınması	11
2.5.3. Demirin İşlevi	13
2.5.4. Demir Depolanması	14
2.6. Demir Birikimi.....	14
2.7. Demire İkincil Organ Toksisitesi.....	16
2.8. Demir Parametrelerinin Ölçümü.....	17
2.9. Vücut Demir Yükünün Değerlendirilmesi.....	18
2.9.1. Demir Şelasyon Tedavisi	20
3. MATERYAL VE METOD	21
3.1. Çalışma Grupları.....	21
3.2. Çalışma Parametreleri.....	22
3.2.1. Tam Kan Sayımı Parametreleri.....	22
3.2.2. Biyokimyasal Parametreler	23
3.2.3. Demir Parametreleri	23
3.2.4. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon Miktarı	24
3.2.5. Demir Yüğü Hesaplaması	24
3.2.6. Doku Demiri Gösterme Yöntemleri.....	24

3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik Veriler ve Hasta Dağılımı.....	27
4.2. Gruplar Arası Karşılaştırma.....	30
4.2.1. Demir Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	30
4.2.2. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	32
4.2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	34
4.3. Transfüzyon Yüklerinin Solid Tümör ve Lenfoma, Lösemi, Allojenik KİT ve Otolog PKHT Hastaları Arasında Karşılaştırması.....	36
4.4. Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Değişimi.....	39
4.5. Farklı Zamanlarda Bakılan Ferritin Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	42
4.6. Farklı Zamanda Bakılan Ferritin Değerlerinin Grup 3 ve Grup 4 Arasında Karşılaştırması	44
4.7. Korelasyon Analizi	46
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKÇA	63
8. ETİK KURUL ONAYI	72
9. ÖZGEÇMİŞ.....	73

ÖZET

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinde güncel tanı ve tedavi yöntemleri ile uzun süreli sağ kalım şansı artmıştır. Buna karşılık uzun dönem izlemde görülen komplikasyonlar tedavi önündeki önemli engellerdir. Biz bu çalışmada lenfoma ve solid tümör hastalarının transfüzyona bağlı demir yüklenme bulgularını değerlendirerek lösemi ve kemik iliği transplantasyonu hastaları ile demir yüklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında izlenen 0-18 yaş arası 105 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almamış hastalar ($n=22$), Grup 2 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almış hastalar ($n=33$), Grup 3 lösemi hastaları ($n=27$), Grup 4 malign hastalık nedeniyle otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) veya allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmış hastalar ($n=23$) olarak belirlendi. Hastaların tedavi boyunca aldıkları eritrosit süspansiyonu (ES) miktarları ile demir yükü hesaplaması yapıldı, serum demir parametreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda 78 (%94) hastada hafif, 3 (%4) hastada orta ve 2 (%2) hastada ağır tipte demir yüklenmesi saptadık. Bu hastalardan orta demir yüklenmesi olan 3 hastanın 1'i solid tümör (medulloblastom), diğer 2'si lösemi hastasıydı. Ağır demir yüküne sahip 2 hasta ise lösemi nedeniyle allojenik KİT yapılan hastalardı. Bu 2 hastada karaciğerde demir birikimi gösterildi, 1 hastada kemik iliği demir

birikimi de mevcuttu, ikisine de şelasyon tedavisi başlandı. Tedavi sonrası 60. ayda demir eksikliği tespit edilen 10 hasta (%10) vardı. Bu hastaların 4'ü transfüzyon almamış solid tümör ve lenfoma hastası, 3'ü en az 1 kez transfüzyon almış solid tümör ve lenfoma hastası, 1'i lösemi, 2'si allojenik KİT hastasıydı. Hastaların tedavi sırasında aldığı toplam ES volümü lenfoma ve solid tümör hastalarında lösemi hastalarına ve allojenik KİT hastalarına göre anlamlı düşük bulundu. ($p<0.05$) Allojenik KİT ve lösemi hastalarında solid tümör ve lenfoma hastaları ile otolog PKHT hastalarına göre ES sayısı ve demir yükü düzeyi anlamlı yüksek bulundu. ($p<0.05$) Lösemi ve allojenik KİT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$) Lenfoma ve solid tümör hastaları ile otolog PKHT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$) Tüm hastaların ortalama ferritin değerlerini incelediğimizde hastaların en yüksek serum ferritin seviyelerine tedavinin 1. ve 3. aylarında ulaştığı, 3. aydan sonra zamanla azaldığı saptandı. Tedavi sonrası 12. ayda serum ferritin değerinin 500 ng/mL seviyesinin altına düştüğü belirlendi. Tüm hastaların ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. ($r=0.76$, $p=0.0001$) Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES transfüzyon sayısı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. ($r=0.71$, $p=0.0001$)

Sonuçlar: Çalışmamızda en yüksek demir yükü ve ferritin düzeyleri allojenik KİT hastalarında saptanmış olup bunu lösemi, solid tümör ve lenfoma hastaları ve otolog PKHT hastaları izlemekteydi. Bulgularımız ağır demir birikimi nedeniyle şelasyon

ihtiyacı olan allojenik KİT hastalarında nakil sonrası demir monitorizasyonunun gerekli olduğuna işaret etmektedir. Allojenik KİT dışındaki hastaların ise zaman içerisinde kendiliğinden azalan ferritin düzeyleri olması nedeniyle şelasyona ihtiyaçları olmadığı kanısına varılmaktadır. Ayrıca hiç transfüzyon almamış solid tümör ve lenfoma hastalarında uzun dönem izlemde gelişebilen bir başka komplikasyon olan demir eksikliği yönünden bu hastaların izleminin yararlı olacağı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon, Ferritin, Demir birikimi, Pediatrik kanser

ABSTRACT

Introduction: Current diagnosis and treatment methods in childhood cancers have increased the chance of long-term survival. On the other hand, the development of complications observed in the long-term follow-up are still important barriers to treatment. In this study, we aimed to evaluate the transfusion-induced iron overload findings of lymphoma and solid tumor patients and compare iron loads of leukemia and bone marrow transplantation (BMT) patients.

Materials and Methods: 105 patients aged 0-18 years followed in the Department of Pediatric Hematology and Oncology were included in the study. The patients were divided into 4 groups. The patients were divided into 4 groups. Group 1 solid tumor and lymphoma diagnosed non-transfused patients ($n=22$), Group 2 solid tumor and lymphoma transfused patients ($n=33$), Group 3 leukemia patients ($n=27$), Group 4 was defined as patients who had undergone autologous peripheral stem cell transplantation (PSCT) or allogeneic bone marrow transplantation due to malignant disease ($n=23$). Iron load was calculated with the amount of erythrocyte suspension (ES) transfusion received by the patients during the treatment, and serum iron parameters were recorded.

Results: In our study, we found mild iron overload in 78 (94%) patients, moderate iron overload in 3 (4%) patients, and severe iron overload in 2 (2%) patients. Of these patients, 1 of the 3 patients with moderate iron overload was a solid tumor (medulloblastoma), and the other 2 were leukemia patients. Two patients with heavy iron load were those who underwent allogeneic BMT due to leukemia. Liver iron deposition was demonstrated in these 2 patients, 1 patient also had bone

marrow iron deposition, and chelation therapy was started in both of them. There were 10 patients (10%) who were found to have iron deficiency at the 60th month after treatment. 4 of these patients are non-transfused solid tumor and lymphoma patients, 3 of them are solid tumor and lymphoma patients who have been transfused at least once, 1 of them was leukemia, 2 of them were allogeneic BMT. The total erythrocyte suspension volume received by the patients during treatment was found to be significantly lower in lymphoma and solid tumor patients compared to leukemia patients and allogeneic BMT patients. ($p<0.05$) ES number and iron load levels were found to be significantly higher in allogeneic BMT and leukemia patients compared to solid tumor and lymphoma patients and autologous peripheral stem cell transplant patients. ($p<0.05$) No statistically significant difference was found between leukemia and allogeneic BMT patients for ES volume, ES transfusion number, iron load, and final ferritin level parameters. ($p>0.05$) There was no statistically significant difference between oncology and autologous BMT patients for ES volume, ES transfusion number, iron load, and final ferritin level parameters. ($p>0.05$) When we examined the ferritin values of all patients, it was found that the highest serum ferritin levels were reached in the 1st and 3rd months of the treatment and decreased over time after the 3rd month. It was determined that the serum ferritin value decreased below 500 ng/mL at the 12th month after the treatment. A highly positive significant correlation was found between the mean ferritin level of all patients and the total ES volume. ($r=0.76$, $p=0.0001$) A highly positive significant correlation was found between the mean ferritin level and the total number of ES transfusions. ($r=0.71$, $p=0.0001$)

Conclusion: In our study, the highest iron load and ferritin levels were detected in allogeneic BMT patients, followed by leukemia, solid tumor and lymphoma patients, and autologous PCHT patients. Our findings indicate that post-transplant iron monitoring is necessary in allogeneic BMT patients who need chelation due to heavy iron accumulation. It is concluded that patients other than allogeneic BMT do not need chelation due to the fact that ferritin levels decrease spontaneously over time. In addition, it seems that the follow-up of these patients in terms of iron deficiency, another complication that may develop in long-term follow-up in solid tumor and lymphoma patients who have never received a transfusion, would be beneficial.

Keywords: Transfusion, Ferritin, Iron accumulation, pediatric cancer

KISALTMALAR

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMP6: Bone Morphogenetic Protein-6 (Kemik morfojenetik protein 6)

CRP: C-reaktif protein

DMT1: Dimetil Transporter-1 (İki Değerli Metal Taşıyıcı 1)

DNA: Deoksiribonükleik asit

ES: Eritrosit Süspansiyonu

GVHD: Graft versus Host Disease (Graft versus Host Hastalığı)

HAMP1: Hepsidin Antimicrobial Peptide-1

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

HFE: Kalıtsal hemokromatoz proteini

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)

IgG: Immünglobülin G

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

LDH: Laktat dehidrogenaz

LIC: Liver Iron Consantration (Karaciğer demir konsantrasyonu)

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Eritrosit Hemoglobini)

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Eritrosit

Hemoglobin Konsantrasyonu)

MCV: Mean Corpuscular Volüm (Ortalama Eritrosit Volümü)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PKHT: Periferik Kök Hücre Transplantasyonu

RBC: Red Blood Cell (Kırmızı küre sayısı)

TACO: Transfusion Associated Circulatory Overload (Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi)

TIBC: Total Iron Binding Capacity (Total serum demir bağlama kapasitesi)

TPHD: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury (Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı)

TS: Transferrin saturasyonu

UIBC: Unsaturated Iron Binding Capacity (Unsatüre demir bağlama kapasitesi)

VOD: Venooclusive Disease (Venookluziv hastalık)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Çocuk Kanseri Dağılımı 2009-2020.....	3
Tablo 2: Kan Transfüzyonu Komplikasyonları Sınıflandırma.....	5
Tablo 3: Demografik Veriler.....	29
Tablo 4: Demir Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	32
Tablo 5: Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	34
Tablo 6: Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	35
Tablo 7: Toplam ES Volümü (mL), Toplam ES Transfüzyon Sayısı, Demir Yüğü (mg/kg/gün) ve Son Ferritin Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	37
Tablo 8: Tüm Gruplar İçin Transfüzyon sayısı ve Demir Yüğüne Göre Hasta Sayıları	38
Tablo 9: Farklı Zamanlarda Bakılan Ferritin Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması.....	43
Tablo 10: Farklı Zamanda Bakılan Ferritin Değerlerinin Lösemi ve Transplant Hastalarının Kendi İçinde Karşılaştırması	45
Tablo 11: Gruplar içinde Ferritin - Toplam ES volüm ve Ferritin -Toplam ES Sayısı Korelasyon Analizi Tablosu.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tüm Hastaların Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.....	40
Şekil 2: Lösemi Hastalarının Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	40
Şekil 3: Transplant Hastalarının Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.....	41
Şekil 4: Solid Tümör ve Lenfoma Hastalarının Tedavi Sonrası Geçen Süreye Göre Son Ferritin Düzeyi Seyri	41
Şekil 5: Ferritin ile Toplam ES Volümü Arasındaki Korelasyon Grafiği.....	46
Şekil 6: Ferritin ile Toplam ES Transfüzyon Sayısı Arasındaki Korelasyon Grafiği.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan tedavilerin gelişmesi uzun süreli sağ kalımı artırmış ve geç yan etkiler önem kazanmıştır. Pediatrik hematoloji alanında kalıtsal ve edinilmiş kemik iliği aplazisi ve lösemi gibi birincil kemik iliği kaynaklı malign hastalıklarda kan transfüzyonları sık yapılmaktadır. Bununla birlikte allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) ve otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) yapılan hastalar kan transfüzyonunun sık uygulandığı bir diğer gruptur. Solid tümör ve lenfoma hastalarında ise altta yatan hastalığa ve kemoterapiye ikincil eritropoezin baskılanması veya işlev bozukluğu ile kanama gibi komplikasyonların bir sonucu olarak hastalarda anemi gelişmektedir. (1) Bu nedenle tedavi sırasında kan ürünü olarak eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonları sıklıkla kullanılmaktadır.

Aşırı demir yüklenmesi, sıklıkla transfüzyon yapılan hastalar için bilinen bir risktir, ancak çocukluk çağı kanserinden iyileşen hasta grubunda nispeten daha az çalışılmıştır. (2) Pediatrik hematoloji alanında demir yüklenmesi ile ilgili çalışmalar çoğunlukta olup (talasemi ve kök hücre nakli nedeniyle), solid tümör ve lenfoma hastalarında yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. (2-4)

Biz bu çalışmada solid tümör ve lenfoma hastalarının transfüzyona bağlı demir yüklenme bulgularını değerlendirerek lösemi ve KİT hastalarına göre demir yüklerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerine Genel Bakış

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde en sık görülen çocukluk çağı tümörlerini sırasıyla lösemiler, beyin tümörleri, lenfomalar oluşturmaktadır. (5) Türkiye Sağlık Bakanlığı verileri ile Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPOG/TPHD) verilerinde de ilk üç sırayı lösemiler, beyin tümörleri ve lenfomaların aldığı görülmektedir. (6) (Tablo 1)

Çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan tedavilerin gelişmesi uzun süreli sağ kalımı artırmış ve geç yan etkiler önem kazanmıştır. (7) Kanserli çocuklar için 5 yıllık sağkalım 1960 yılında %30'dan az iken şimdi %80'in üzerindedir. (8)

Araştırmalar, çocukluk döneminde kanser tedavisi almış olan yetişkinlerin geç yan etkilere bağlı komplikasyonlardan etkilendiğini göstermiştir. Tedavi almış hastaların %60 ile %90'dan fazlasında en az bir kronik sağlık sorunu gelişmekte; %20 ile %80'i yetişkinlik döneminde ciddi veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar yaşamaktadır. (9)

Tümör tipinden bağımsız olarak kemoterapi alan tüm pediatrik kanser hastalarının %80'inde tedavi sırasında anemi gelişmekte ve bu hastaların %95'i kan transfüzyonu almaktadır. (10)

Tablo 1: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Çocuk Kanseri Dağılımı 2009-2020 Türkiye Verileri

(6)

KANSER	SAYI	%
Lösemi	5208	23,9
Lenfoma	4103	18,8
SSS ve spinal	3269	15,0
Sempatik sistem tümörler	1794	8,2
Retinoblastom	610	2,8
Böbrek tümörleri	1079	5,0
Karaciğer tümörleri	376	1,7
Kemik tümörleri	1448	6,6
Yumuşak doku sarkomları	1554	7,1
Germ hücreli tümörler	1461	6,7
Diğer epitelyal ve melanom	745	3,4
Diğer ve spesifik olmayan	145	0,7
Toplam	21.792	100,0

2.2. Kan Transfüzyonu Sık Kullanılan Hastalıklar

Kan transfüzyonunun sık kullanıldığı benign hematolojik hastalıkların başında Beta talasemi majör gelmektedir. (6) Bunun dışında kalıtsal benign hematolojik hastalıklar; Orak hücre anemi, Pirüvat kinaz eksikliği, Konjenital diseritropoietik anemi, Diamond-Blackfan anemisi, X'e bağlı sideroblastik anemi,

Kalıtsal sferositoz olarak sıralanabilir. Edinsel hematolojik hastalıklar ise Myelodisplastik sendrom, Myelofibroz, Aplastik anemi, Edinilmiş idiopatik sideroblastik anemi olarak sıralanır. (11)

Çocukluk çağı kanserlerinde transfüzyon sık uygulanmaktadır. Transfüzyon ihtiyacına neden olan aneminin sebebi çok faktörlüdür. Azalan üretim, artan yıkım ve akut kan kaybı başta olmak üzere; otoantikörler nedeniyle baskılanmış eritropoetin, enfeksiyonlar, kemik iliğinin lösemik infiltrasyonu, kemoterapi ve radyoterapi yan etkileri anemiye sebep olmaktadır. (12)

Eritrosit süspansiyonları, hemoglobin düzeylerini artırarak yeterli oksijen taşıma kapasitesini ve doku perfüzyonunu yeniden sağlamak için aneminin tedavisinde endikedir. ES transfüzyonu kararı, hemoglobin (Hb) / hematokrit (Hct) seviyeleri veya diğer laboratuvar değerleri ile hastanın yaşı ve klinik durum gibi faktörlere bağlıdır. (13)

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda genel yaklaşım $Hb < 7-8$ g/dL olduğunda transfüzyon yapılması yönündedir. Ancak bu konuda net bir sınır bulunmamaktadır. Eşik değer klinisyenler arasında değişkenlik göstermektedir. (14) Pediatrik Yoğun Bakım Transfüzyonu ve Anemi Uzmanlık Girişimi katılımcıları, mevcut kanıtlara veya uzman fikir birliğine dayalı olarak 2018 yılında ES transfüzyon kılavuzları yayınlamış; kök hücre nakli ve onkoloji hastaları için 7 g/dL, 8 g/dL, ve 9 g/dL gibi alternatif hemoglobin eşikleri belirtmiştir. Hastaların birincil tanıları ve klinik durumlarına göre karar verilmesi önerilmiştir. (13)

2.3. Kan Transfüzyonu Komplikasyonları

2.3.1. Hemolitik olmayan reaksiyonlar

a. Allerjik / anafilaktik reaksiyonlar: Göreceli olarak sıktır, % 1-3 oranında görülmektedir. En sık sebep alıcı ile ürün arasında gerçekleşen antijen-antikor birleşmesidir. Hafif veya ağır olabilir. Hafif reaksiyonlar, ürtiker, döküntü, kaşıntıya neden olabilirken, ağır reaksiyonlar stridor, bronkospazm, hipotansiyon ya da ölümle sonuçlanabilir. (15)

Tablo 2: Kan Transfüzyonu Komplikasyonlarının Sınıflandırması

AKUT (<24 saat)	GEÇ (>24 saat)
İmmünolojik	İmmünolojik
Hemolitik transfüzyon reaksiyonu	Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu
Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu	Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı
Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı	Transfüzyon sonrası izlenen purpura
Ürtiker/anaflaktik reaksiyonlar	Transfüzyon sonrası immün modülasyon
İmmünolojik olmayan	İmmünolojik olmayan
Transfüzyon ilişkili sepsis	Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi
Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi	Transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar
Non-immun hemoliz	
Metabolik değişiklikler	

b. *Febril transfüzyon reaksiyonu*: Transfüzyon sırasında veya tamamlandıktan sonraki iki saat içinde ateş (genellikle sıcaklıkta ≥ 1 °C'lik artış olarak tanımlanır), soğukluk hissi, titreme ve halsizlik bulgularını içerir. (16)

c. *Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (Transfusion Related Acute Lung Injury - TRALI)*: Donördeki lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan küçük agregatlar pulmoner mikrosirkülasyonda tıkaçlara yol açar. Genellikle transfüzyon sonrası ilk altı saatte ortaya çıkar. Takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateşle karakterizedir. (17)

d. *Transfüzyona bağlı Graft versus Host Hastalığı (Graft versus Host Disease - GVHD)*: Alıcının bağışıklık sisteminin bozuk olduğu durumda, donörün T hücrelerinin hastanın dokularına saldırması sonucu oluşur. (16)

e. *Transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi (Transfusion Associated Circulatory Overload - TACO)*: Transfüze edilen kan hacminin hidrostatik pulmoner ödem oluşturmastır; bireyler transfüzyondan 2 ila 6 saat sonra tipik olarak solunum sıkıntısı, hipoksemi, santral venöz basınç artışı ve yüksek B-natriüretik peptit konsantrasyonları geliştirir. TACO insidansının %3 ila %11 arasında değiştiği bildirilmektedir. (18)

f. Transfüzyon sonrası purpura: Transfüzyondan yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkar ve immün trombosit yıkımına sekonder şiddetli trombositopeniye bağlıdır; bu reaksiyonun insidansı yaklaşık 50.000 ila 100.000 transfüzyonda 1'dir. (19)

2.3.2. Hemolitik Reaksiyonlar

a. Akut Hemolitik Reaksiyon: Donörün eritrositlerindeki herhangi bir antijenle, alıcıda bu antijene karşı bulunan antikorun reaksiyonu sonucu meydana gelir. Transfüzyon sonrası ilk 24 saat içinde hemoliz bulguları ile karakterizedir. (16) Travma tedavisinde yaygın bir uygulama olan; çapraz eşleşme testi yapılmamış acil kan transfüzyonu alan hastalar arasındaki akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının oranı, 2000 transfüzyon başına bir reaksiyon olarak tahmin edilmektedir. (20)

b. Geç Hemolitik Reaksiyon: Önceden kan transfüzyonu yapılmış veya gebelik nedeniyle duyarlanmış alıcıda Rh, Kidd, Kell, Duffy alt grup eritrosit antijenlerine karşı Immunglobulin G (IgG) antikorları gelişebilir ve daha sonraki transfüzyonlarda gecikmiş hemolize neden olur. (16) Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının insidansının, 500 transfüzyonda bir ile 10.000 transfüzyonda bir arasında değiştiği tahmin edilmektedir. (20)

2.3.3. Transfüzyon İlişkili Enfeksiyon Bulaşı

Viral enfeksiyonlar; Hepatitler, sitomegalovirus, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus - HIV), bakteriyel kontaminasyon olarak sıralanabilir.

2.3.4. Metabolik Etkiler

Hiperkalemi, hipotansiyon, hipokalsemi, hipoglisemi, hipotermi gibi yan etkiler görülebilir. (16, 21)

2.3.5. Demir Yüklenmesi

Kronik transfüzyonlar, yüksek morbidite oranına katkıda bulunan, esas olarak alloimmünizasyon ve aşırı demir yüklenmesi/toksisitesi ile ilgili sekonder komplikasyonlara neden olur. (22) Bu komplikasyonlar sıklıkla karaciğer disfonksiyonu, kardiyak disfonksiyon ve endokrinopati şeklinde sıralanabilir. (2)

2.3.6. Diğer Komplikasyonlar

Venooklüziv hastalık (Venoocclusive Disease - VOD) öncelikle kemik iliği transplantasyonu ile ilişkili potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur ve allojenik ve otolog kemik iliği transplant alıcılarında ortaya çıkabilir. Kemik iliği transplantasyonu sonrası ortalama VOD insidansının genel olarak %13.7 olduğu tahmin edilmektedir. Karaciğerde gelişen VOD transaminaz enzimleri ile bilirubin yüksekliği ve takip eden hepatik nekroz ile karakterizedir.

Oluşan inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanlarında yüksekliğe sebep olabilir.

(23)

Graft versus Host Hastalığı kök hücre tedavisi sonrası akut dönemde donör T hücrelerinin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile gelişir. Kronik GVHD, allo-reaktif ve düzensiz T ve B hücreleri ile makrofajlar, dendritik hücreler ve pro-fibrotik yolların başlatılmasıyla sonuçlanan nötrofiller dahil olmak üzere immün sistemin farklı etkileşimine bağlı gelişir. Kesin mekanizması bilinmemektedir. Güncel tedavi prensipleri ile akut GVHD insidansı azalmakta ancak kronik GVHD insidansı arttığı için hala önemli bir komplikasyondur. (24)

2.4. Kan Transfüzyonuna İkincil Demir Yüklenmesi

Çocukluk çağı kanserlerinde hematokrit seviyesi %20-23 üzeri Hb seviyesi 7-8 gr/dL ve üzeri olacak şekilde sık aralıklarla ES verilmesi gerekmektedir. (25)

Tam kan yaklaşık 0,47 mg demir/mL içerirken saf kırmızı kan hücreleri yaklaşık 1,16 mg demir/mL içerir; bu nedenle 1 ünite kan 200-250 mg demir içerir ve 10–20 transfüzyondan sonra aşırı demir yüklenmesi meydana gelebilir. Demir yüklenmesinin daha kesin bir tahmini, transfüzyon merkezinden elde edilen işlenmiş kanın ortalama hematokritinden ve transfüze edilen kan hacminden elde edilebilir.

(26)

Transfüzyon, paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin mililitresi başına yaklaşık 1 mg elementer demir sağlar; önemli kan kaybı olmadığında, kronik transfüzyon tedavisi toplam vücut demir yükünün artmasına neden olur. (27)

Aşırı demir yüklenmesi genellikle serum ferritinin sürekli olarak >1000 ng/mL olması olarak tanımlanır, bu seviye yaklaşık 100 mL paketlenmiş eritrosit/kg vücut ağırlığı seri transfüzyonlarından sonra veya 40 kg'lık bir hasta için yaklaşık 20 transfüzyondan sonra saptanması muhtemeldir. Bununla birlikte, serum ferritin seviyeleri, kronik transfüzyon tedavisi alan hastalarda büyük farklılıklar gösterebilir. Ancak birçok çalışmada artan ES volümü ile ferritinin yüksek seviyeleri arasında ilişki gösterilmiştir. (28)

2.5. Demir Metabolizması

2.5.1. Demirin Biyokimyasal Formları

Demir, günlük 200×10^9 kırmızı kan hücresi üretimi için 20-30 mg demire ihtiyaç duyan eritropoez dahil birçok biyolojik süreç için gerekli olduğundan tüm canlı sistemler için hayati bir elementtir. (29) Hemoglobin tarafından oksijenin geri dönüşümlü bağlanmasına aracılık eden prostetik grup olan hem sentezi için demir gereklidir. Vücut demir içeriği beslenme şekli, cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenlik gösterir. Homeostatik dengeyi korumak, kayıpları dengelemek için günde 1-3 mg emilmiş demir gerekir. Demir vücutta ferröz (Fe^{+2}) veya ferrik (Fe^{+3}) halde bulunur. (30, 31) Bu formlar çeşitli proteinler (enzimler) aracılığıyla birinden diğerine geçiş yapabilir. Bu oksidasyon-redüksiyon kapasitesi nedeniyle vücutta serbest olarak bulunan demirin istenmeyen biyokimyasal reaksiyonları katalizleme ve serbest

radikaller oluşturarak hasar oluşturma tehlikesi bulunmaktadır. Bu nedenle transferrin gibi ferrik demiri bağlayan aynı zamanda biyolojik süreçlere sunabilen proteinler mevcuttur. (32)

Kan demiri, vücuttaki demir depolarının yarısını oluşturan eritrositik demir ve kantitatif olarak eritrositik demirden çok daha küçük ve toplamda yaklaşık 5 mg olan plazma demiri olmak üzere iki ana formda dolaşır. (33) Eritrositik demir, dört globin molekülüne eklenen ve böylece hemoglobin makromolekülünü oluşturan hem'in kurucu bir parçasıdır. Eritrositik demir kemik iliğinden elde edilirken, plazma demiri, diyet demirinin duodenum yoluyla emilmesi ve çoğunlukla eritrofagositozdan kaynaklanan dalak demirinin plazma salınımı olmak üzere iki kaynağa sahiptir. (33)

Vücut demir içeriğini ve dağılımını belirleyen dört ana hücre tipi, duodenal enterositler (diyet demir emilimini etkiler), eritroid öncüleri (demir kullanımını etkiler), retikuloendotelyal makrofajlar (demir depolanmasını ve geri dönüşümünü etkiler) ve hepatositlerdir (demir depolamasını ve endokrin düzenlemesini etkiler). Bu hücre tiplerinin her biri, homeostatik demir döngüsünde önemli bir rol oynar. (31)

2.5.2. Demir Taşınması

Demir emilimi duodenal enterositlerde meydana gelir. Fe^{+3} , hücrenin apikal tarafında bulunan protona bağımlı Fe^{+2} taşıyıcısı olan İki Değerli Metal Taşıyıcı 1 (Dimetil Transporter-1 - DMT1) tarafından taşınacak olan duodenal sitokrom B

ferriredüktaz tarafından Fe^{+2} 'ye indirgenir. (34) Enterositlerden plazmaya demir geçişi bazolateral taşıyıcı ferroportin aracılığıyla gerçekleşir. (31) Fe^{+2} , apotransferrin (serbest transferrin) tarafından alınarak ve bir membran ferroperoksidaz (hephaestin) tarafından Fe^{+3} 'e oksitlenir. (30)

Plazma demiri, bir metal olarak sıvı içinde serbestçe dolaşamaz, transferrine bağlıdır. Her transferrin molekülü en fazla iki demir atomu bağlayabilir. Transferrin normalde plazmada fazla miktarda bulunduğundan, üç potansiyel formda bulunur: Demir atomlarından yoksun apotransferrin, mono-ferrik transferrin ve di-ferrik transferrin formları vardır. Plazma transferrin doygunluğu, transferrin moleküllerine bağlı demir atomlarının sayısına karşılık gelir. (33)

Diğer proteinler (hemopeksin, haptogloblin ve ferritin) plazma demirini bağlayabilir, ancak demir taşınması açısından kantitatif olarak küçük veya ihmal edilebilir moleküllerdir. (33)

Demir emiliminin sistemik düzenlenmesine hepsidin hormonu aracılık eder. Hepsidin, ferroportine bağlanır ve parçalanmasını indükler. Ferroportinin işlevinin azalması demirin enterositlerden dolaşıma geçişini azaltır. (31)

Hepsidin sentezi, transkripsiyonel düzeyde, serum demir düzeyi de dahil olmak üzere farklı sinyaller tarafından düzenlenir. Demir fazlalığı durumunda, aşırı demir yüklenmesine karşı hepsidin düzeyi artar. Buna karşılık, demir eksikliği durumunda hepsidin sentezi azalır. Bu düzenleme hepatositin plazma membranında bulunan farklı proteinleri, yani kalıtsal hemokromatoz proteini (HFE), hemojuvulin

ve transferrin reseptörü 2'yi içerir. Kemik morfogenetik protein 6 (Bone Morphogenetic Protein-6 - BMP6) yolu boyunca sinyalleme koordinatör ve hepsidin kodlayan gen (Hepsidin Antimicrobial Peptide-1 - HAMP1) ekspresyonunu arttırırlar. Serum demir düzeyi, BMP6 proteininden bağımsız olarak hepsidin ekspresyonunu indükleyebilir. (30) Bir diğer demir döngüsü ise retikuloendotelial sistem makrofajları üzerinden yürümektedir. Bunlar ömrü sonlanmış eritrositleri fagosite eder ve demiri ferritin şeklinde depolar. Demiri ferritin şeklinde depolayan diğer hücre hepatositlerdir. Depolanmayan demir ise transferrine aktararak sistemik dolaşıma geçer. Bu süreç de yine hepsidin duyarlı olarak çalışmaktadır. (31, 35)

2.5.3. Demirin İşlevi

Eritrositik demir, vücudun farklı hücrelerine oksijen vermek için kullanılır, çok sayıda enzimatik reaksiyona (protein ve lipid metabolizmaları, Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi, ksénobiyotiklerin biyotransformasyonu) katılır. (33) Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sistemleri için sitokrom P-450 enzimlerinde anahtar bir elementtir. Demir ayrıca hemoglobinde oksijen taşınması ve miyoglobinde oksijen için bağlanma yeri sağlar. (28)

Dolaşımdaki demirin %60-65'i kemik iliği tarafından kırmızı kan hücrelerine hemoglobin üretmek için ve yaklaşık %10-15'i kas lifleri tarafından miyoglobin üretmek için kullanılır. Kalan demirin çoğu (% 30), bir demir depolama proteini olan ferritin olarak retikuloendotelial makrofajlarda ve karaciğer hücrelerinde depolanır. (36)

2.5.4. Demir Depolanması

Ferritin depolama demiri olarak adlandırılır ve her bir ferritin molekülü yaklaşık 4500'e kadar demir iyonu depolayabilir. Hepatositlerde ve makrofajlarda depolanan demir, hemoglobin sentezi için kemik iliğindeki eritroblastlara verilir ve transferrin taşıma görevi görür. (28) Plazma transferrin normalde yaklaşık %30 oranında demirle doymuştur. Transferrin doygunluğunun $< \%16$ olması demir eksikliğini gösterirken, $> \%45$ doygunluğu aşırı demir yüklenmesinin bir işaretidir. Doygunluk $\%60$ 'ı aştığında, transferrine bağlı olmayan demir dolaşımında birikmeye başlar. (35)

Serum ferritin düzeyleri enfeksiyon, iltihaplanma veya karaciğer hastalığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. (37, 38) Bu gibi durumlar yoksa ikincil demir yüklenmesi varlığında organ spesifik tutulum ve hasarı göstermede ferritinin yol gösterici olduğu belirtilmektedir. (31)

2.6. Demir Birikimi

Demir birikimi, doku hasarının varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak vücuttaki demir fazlalığı olarak tanımlanabilir. Birincil ve ikincil olarak iki grupta incelenir. Birincil aşırı demir yüklenmesi, demir dengesinin düzenlenmesindeki kalıtsal bir kusurun sonucuyken, ikincil aşırı demir yüklenmesi diğer genetik veya edinsel bozuklukların sonucudur. (32)

Birincil aşırı demir yüklenmesinin klasik örneği Herediter Hemokromatozistir. (32) Herediter Hemokromatozis demir metabolizmasına dahil olan spesifik genlerde (örn., HFE geni) mutasyonları olan hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalık diyetle aşırı demir emilimi ile karakterizedir. Fazla demir, başta karaciğer, kalp ve pankreas olmak üzere farklı organlarda giderek birikir. Sistemik komplikasyonlar siroz ve karaciğer karsinomu, kardiyomiyopati, diabetes mellitus ve tedavi edilmezse ölümdür. (39)

İkincil aşırı demir yüklenmesi, tipik olarak, etkisiz eritropoez, kronik karaciğer hastalıkları, parenteral uygulama veya aşırı miktarda demir alımı gibi çeşitli koşulların sonucu olarak ortaya çıkar. (40) Etkin olmayan eritropoez ve kan transfüzyonlarına bağlı aşırı demir yüklenmesinin en iyi çalışılmış örneklerinden biri talasemidir. Talasemi hastalarında, etkisiz eritropoezin sonucu olarak, gastrointestinal demir emiliminin (normalden üç veya dört kat daha fazla) arttığı bilinmektedir. Bu sürece, kronik transfüzyon tedavisi ile birlikte hastaların klinik durumunu kötüleştiren hepsidinin azalmış regülasyonu ve ferroportinin artmış regülasyonu aracılık eder. (41)

Demir içeren takviyelerin uzun süreli alımı, kronik karaciğer hastalığı, bazı kalıtsal demir metabolizması bozuklukları, kronik etkisiz eritropoez ve çoklu kan transfüzyonları nedeniyle zamanla aşırı depo demir birikimi veya kronik aşırı demir yüklenmesi oluşabilir. (28)

Transfüzyonel aşırı demir yüklenmesinde, demir depo proteinleri doyduktan sonra makrofajlarda serbest demir birikir. Bu serbest demir daha sonra

makrofajlardan daha güvenli demir depolama kapasitesine sahip olan karaciğer, kalp, pankreas ve endokrin dokuların parankimal hücrelerine aktarılır ve burada biriktirilir. Bu ağır klinik tablo transfüzyonel hemosiderozis olarak adlandırılır. (28)

2.7. Demire İkincil Organ Toksisitesi

Fazla demir elektron transfer zincirlerine katılarak serbest radikallerin oluşumuna yol açabileceğinden hücreler için toksik olabilir. (30) İlgili tüm organların parankimal hücrelerindeki demir toksisitesinin mekanizması esas olarak karbonhidrat, protein ve DNA hedef alan süperoksit veya hidrojen peroksitten hidroksil radikallerinin oluşumundan (Fenton reaksiyonu) kaynaklanmaktadır. (28)

Aşırı demir yüklenmesi, transferrinin demir bağlama kapasitesi aşıldığında meydana gelir, bu da transferrine bağlı olmayan demirin kanda dolaşmasına ve ardından serbest demirin dokularda birikmesine neden olur. Akut demir yüklenmesi, demir sülfat veya demir klorür gibi demir tuzlarının alınmasından kaynaklanır. Demir toksisitesi, serbest demirin dokularda birikmesi ile organ fonksiyon bozukluğuna ve hasara yol açtığında ortaya çıkar. (28)

Transferrine bağlı olmayan demir makrofajlardan daha güvenli demir depolama kapasitesine sahip olan karaciğer, kalp, pankreas ve endokrin dokuların parankimal hücrelerine aktarılır ve burada birikir. Karaciğerde, transfüzyonel aşırı demir yüklemesi sıklıkla hepatositlerin yanı sıra Kupffer hücrelerinde serbest demir olarak demir birikimine yol açar. Kalpte serbest demir, normal homeostatik mekanizmaları atlayarak kardiyomiyositlerin hücre zarlarında birikir. (28) Lipid peroksidasyonu, plazma protein karbonilasyonu ve artan interlökin seviyeleri dahil

olmak üzere oksidatif stres, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, inflamasyonu ve enfeksiyonu artırarak hücresel ve sistemik düzeyde toksik etkiye neden olur. (22)

2.8. Demir Parametrelerinin Ölçümü

Tarama laboratuvar testleri, serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu ölçümlerini içerir. (42) Transferrin saturasyonu (TS): $[\text{serum demiri } (\mu\text{mol/L}) / \text{Total serum demir bağlama kapasitesi (TIBC) } (\mu\text{mol/L})] \times 100$ formülü ile hesaplanabilir. (31)

Karaciğer demir birikimin indirekt göstergesi Alanin Aminotransferaz (ALT) enzimidir. Yapılan bir çalışmada Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile gösterilen karaciğer demir birikimi ile ALT değerleri arasında pozitif kolerasyon olduğu gösterilmiştir. (43)

Serum demiri, seruma asidifiye edici ajan konulması yoluyla demirin proteinlerden salınması ve sonrasında kromojenik ajan ile boyanarak kolorimetrik ölçüm yapılması ilkesi ile hesaplanmaktadır. (36)

Total demir bağlama kapasitesi, tüm plazma transferrinini maksimum düzeyde doyuran toplam demir miktarı olarak tanımlanır. (44) Direkt ve indirekt olmak üzere 2 yolla ölçülebilmektedir. Direkt yöntemde serum ayrıştırıldıktan sonra seruma transferrini satüre edecek ferrik demir verilir, sonrasında arta kalan demir magnezyum karbonat gibi bir adsorban ajan ile uzaklaştırılır. İndirekt metotta ise unsatüre demir bağlama kapasitesi (UIBC) ile serum demiri toplanarak total demir bağlama kapasitesi bulunur. Bunun için önceden belirlenmiş bir miktar

demir seruma verilerek inkube edilir. Artan demir kromojenik yöntemle ölçülür. Bulunan değerden verilen demir miktarı çıkarılırsa UIBC elde edilir. (36)

2.9. Vücut Demir Yükünün Değerlendirilmesi

Depo demir, serum ferritin ölçümü ile tahmin edilebilir. Serum ferritin için normal değerler erkeklerde 12-300 ng/mL ve kadınlarda 12-150 ng/mL'dir. Aşırı demir yüklenmesi genellikle serum ferritininin sürekli olarak >1000 ng/mL olması olarak tanımlanır. (28) Hiperferritinemi inflamasyon, metabolik sendrom veya hepatit gibi durumlarda da gelişebilir. (45)

Ferritin değerlerini askorbat eksikliği, ateş, akut enfeksiyon, akut ve kronik karaciğer hasarı hemoliz ve etkisiz eritropoez dahil olmak üzere vücut demir yükündeki değişikliklerden bağımsız olarak konsantrasyonları değiştiren çeşitli koşullar etkileyebilir. Bu konuda çalışmaların en fazla yapıldığı hastalık grubu talasemi majördür. (46)

Transferrin saturasyonu, ferritine göre serum demir miktarındaki artışı daha erken yansıtır. Bu durum yüksek TS'yi ferritinden daha hassas bir belirteç yapar. (36) Transferrin saturasyonunun erkeklerde %50, kadınlarda %45'in üzerinde bulunduğu durumlar demir yüklenmesi ile uyumlu kabul edilmektedir. (31)

Vücut demirini belirlemek için standart yöntem, biyopsi ile hepatik demir konsantrasyonunun ölçülmesidir. (37) Girişimsel bir işlem olması ve her merkezde kolaylıkla uygulanamamasından dolayı rutin kullanılması önerilmemektedir. (47)

Doku demiri, bilgisayarlı tomografi, nükleer rezonans saçılımı, MRG ve süper iletken kuantum girişim cihazı dahil olmak üzere bir dizi görüntüleme tekniği

ile görselleştirilebilir ve nicelendirilebilir, ancak bu yöntemlerden bazıları klinik kullanım için yaygın olarak mevcut değildir. Fazla demirin %90'ı karaciğerde biriktiğinden, birçok teknik, doğru tahmini sağladığına inanılan karaciğer demir konsantrasyonunun (Liver Iron Consantration - LIC) ölçümüne odaklanır. Bilgisayarlı tomografi yönteminin duyarlılığı düşüktür, pratikte önerilmez. (48)

Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemleri iki gruba ayrılabilir: sinyal yoğunluğu oranı yöntemleri ve relaksometri yöntemleri. T2* MRG'de demir birikimi orta bölgesel manyetik alan düzensizliklerinden köken alan bir relaksasyon parametresidir. Dokuların ekolara farklı kontrastlarda cevap vermesi esasına dayanır. Eko zamanı arttıkça organların koyulaşması artarken, demir içeren organlar daha hızlı koyulaşır. T2*, bir dokunun iki kat daha koyu hale gelmesi için gerekli eko süresini temsil eder. Alternatif olarak, görüntü kararması, karartma oranı olan R2* ile ifade edilebilir. R2* demir konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. R2* değerleri basitçe $1000/T2^*$ değeridir, bu da bir gösterimi diğerine dönüştürmeyi kolaylaştırır. (49) Karaciğer için T2* eşik değeri 1,5 tesla için 15,4 milisaniyedir (ms). Bu değerin üzeri normal kabul edilir. Azalan değerler hemosideroz derecesini gösterir. (50) MRG ölçümleri uygun cihaz, yazılım ve tecrübe gerektirmektedir. Karaciğer biyopsisi en doğru test olmaya devam etmektedir; yarı kantitatif histolojik yöntemle (Perls boyamasına dayalı) ya da hepatik demir konsantrasyonunun biyokimyasal tayini ile LIC ölçülmesi altın standart olarak kabul edilir. (45)

Kardiyak T2* >20 ms, 1,16 mg/g miyokardiyal demir konsantrasyonuna karşılık gelir ve normalin alt sınırı olarak kabul edilir. 10 ila 20 ms arasındaki

kardiyak T2* değerleri, hafif ila orta derecede kardiyak demir birikimini temsil eder. 10 ms'nin altındaki kardiyak T2*, ciddi kardiyak demir yüklemesini temsil eder; T2* azaldıkça kalp yetmezliği riski keskin bir Şekilde artar. (49)

Vücut demirinin fraksiyonunu ve kesin prognostik önemini belirleme yöntemleri daha fazla arařtırma gerektirmektedir. (37)

2.9.1. Demir Şelasyon Tedavisi

Demir metabolizmasında bahsedildiği gibi transferrine bağlı olmayan demir asıl toksik etkiden sorumludur. Demir Şelasyonu transferrine bağlı olmayan demiri bağlama, böylece doku alımını ve demir katalizli toksik reaksiyonları azaltma prensibine dayanır. (46) Kullanılan ilaçlar; deferoksamin, deferasirox, deferipron olarak sıralanabilir. Fazla demirin hücre içine alınmadan idrar veya feçes ile atılımını sağlarlar. (47)

3. MATERİYAL VE METOD

Hastanemiz Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında 2012-2022 yılları arasında kanser tedavisi almış 0-18 yaş arası 105 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada hematoloji-onkoloji hastaları için transfüzyon durumları, demir yükü ve demir parametreleri incelenmiştir. Çalışma öncesi üniversitemiz etik kurulundan onay alınmıştır. (Onay Kodu:185)

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya Hematoloji ve Onkoloji bölümlerinde solid tümör, lenfoma, lösemi tanılı, takiplerinde en az 1 kez ES transfüzyonu almış tedavisi tamamlanmış hastalar ile allojenik KİT ve otolog PKHT uygulanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca solid tümör ve lenfoma tedavisi sonrası takibine devam edilen ancak hiç ES transfüzyonu almamış olan hastalar kontrol grubu olarak tanımlanmıştır. Hastaların tedavi sırasında gelişen enfeksiyon, VOD, GVHD gibi komplikasyonları ayrıca kaydedilmiştir. Hastalığı aktif ve tedavi almakta olan, tedavi sırasında exitus olan, birincil tanılarına ek olarak karaciğer hastalığı var olan, geçmiş verilerine ulaşılamayan veya belirlenen parametre sonuçları bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 4 grupta sınıflandırıldı. Grup 1 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almamış hastalar ($n=22$), Grup 2 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almış hastalar ($n=33$), Grup 3 lösemi hastaları ($n=27$), Grup 4 malign hastalık nedeniyle otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) veya allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmış hastalar ($n=23$) olarak belirlendi.

3.2. Çalışma Parametreleri

Tüm hastaların son görüldüğü tarihteki eş zamanlı bakılan tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, demir parametreleri değerleri kaydedilmiştir. Son görüldüğü tarihte bakılan ferritin değeri son ferritin düzeyi olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda hastaların tanı ve tedavi süresince ve sonrasında farklı zaman dilimlerinde bakılmış ferritin değerleri (tanı ferritin, KİT öncesi, tedavinin 1. ay, tedavinin 3. ay, tedavinin 6. ay, tedavi sonrası 12. ay, tedavi sonrası 24. ay, tedavi sonrası 60. ay) değerlendirilmiştir. Tüm hastaların ES transfüzyon sayısı, toplam transfüzyon volümü, vücut ağırlığına göre volüm hesaplaması ile aldığı demir yükü hesaplaması yapılmıştır.

3.2.1. Tam Kan Sayımı Parametreleri

Hemoglobin, Ortalama Eritrosit Volümü (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), kırmızı kan hücresi (RBC), retikülosit sayısı, retikülosit yüzdesi çalışmada kullandığımız tam kan sayımı parametreleridir. MCV bir eritrositin ortalama hacmini gösterirken, MCH kırmızı küre hücrelerinin içerdiği ortalama Hb miktarını gösterir. MCHC, hemoglobinin hematokrite bölünmesi ile bulunur, birim hacim başına RBC'deki ortalama Hb konsantrasyonunun bir ölçüsüdür. (51)

$$MCV (fL) = Hct (\%) \times 10 / RBC (10^6 / \mu L),$$

$$MCH (pg) = Hb (g/dL) \times 10 / RBC (10^6 / \mu L),$$

MCHC (g/dL) = $Hb (g/dL) \times 100 / Hct (\%)$ formülleri ile hesaplanabilmektedir. (52)

Retikülosit, kemik iliğinden periferik kana çıkan olgunlaşmamış eritrosittir. Normal değeri %0,5 ile %1,5 arasındır. (51)

3.2.2.Biyokimyasal Parametreler

Karaciğerde demir birikiminin indirekt göstergesi olan ALT değeri ile birlikte karaciğer hasarını ve hemolizi gösterebilecek AST, total ve direkt bilirubin, LDH parametreleri kaydedilmiştir. Ferritin inflamasyon durumlarında yükseldiği için akut faz reaktanı olarak eş zamanlı CRP değerleri kaydedilmiştir. CRP için hastanemiz laboratuvarının alt sınırı 5 mg/L'dir. CRP değeri 5 mg/L değerinden düşük sonuçlar negatif kabul edilmiştir.

3.2.3.Demir Parametreleri

Vücuttaki demir döngüsünü monitorize etmede serum demiri, demir bağlama kapasiteleri, transferrin saturasyonu ve ferritin kullanılmıştır. (53) Biz de bu nedenle hastaların ferritin, serum demir, UIBC, TIBC, TS parametrelerini inceledik. Çoğu çalışmada olduğu gibi serum ferritin düzeyi 1000 ng/mL eşik değer olarak kabul ettik. (3, 28, 54, 55)

Hastaların dosya taramasından serum ferritin değerlerini ilk tanı, tedavilerinin 1., 3., 6. ayları, tedavi sonrası 12., 24. ve 60. ay olarak monitorize edildi. Ayrıca nakil hastalarının nakil öncesi ve nakil sonrası ferritin değerleri kaydedildi.

3.2.4.Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon Miktarı

Hastaların tedavi sırasında aldıkları ES transfüzyon sayısı ve toplam ES volümü (mL) verileri kaydedilmiştir. Haziran 2018 tarihinden önceki veriler hastaların dosya kayıtlarından, sonraki veriler ise hastanemizin bilgi yönetim sistemi olan Nucleus veri tabanından elde edilmiştir. Hastaların transfüzyon aldıkları zaman aralıklarındaki vücut ağırlıkları dosyalarından kaydedilmiştir. Hastanemiz Kan Merkezinde kullanılan eritrosit süspansiyonlarının hematokrit değeri ortalama %65 olarak hesaplanmıştır.

3.2.5. Demir Yüğü Hesaplaması

Talasemi hastaları için önerilen transfüzyon klavuzunda hastanın tedavi süresince aldığı ES transfüzyon volümünün bir ünitenin Hct değeri ile çarpılması ile toplam RBC sayısı bulunmuştur; “RBC sayısı x 1,08” çarpım değeri miligram cinsinden demir miktarını vermektedir. (47, 56) Bulunan demir değeri mg/kg/gün cinsine çevrilerek kategorize edilmiştir. Bu kategorizasyona göre;

< 0,3 mg/kg/gün (<2 ü/ay) hafif demir yükü,

0,3-0,5 mg/kg/gün (2-4 ü/ay) orta demir yükü,

>0,5 mg/kg/gün (>4 ü/ay) ağır demir yükü olarak sınıflandırılmıştır. (47, 57)

3.2.6. Doku Demiri Gösterme Yöntemleri

Hastaların dosyalarından kemik iliği ve karaciğer biyopsi sonuçları demir birikimi açısından taranmıştır. Kemik iliği biyopsisi tanı ve tedavi sürecinde gerekli durumlarda Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü tarafından, sistemik sedasyon

altında arka iliak kemikten kemik dokusuna biyopsi iğnesi ile girilmesi sonucunda alınmaktadır. Karaciğer biyopsisi ise bu hastalara genellikle nakil sonrası açıklanamayan enzim yüksekliklerinde GVHD ön tanısı ile planlanmaktadır. Hastanemizde Girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından ultrasonografi rehberliğinde perkütan karaciğer biyopsisi sıklıkla uygulanmaktadır.



3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel veriler SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) program kullanılarak analiz edildi. Tüm sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Kategorik değişkenler için gruplar arası farklar yüzde ve oran değerleri ile Ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. Normal dağılan sayısal verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ($\pm$ standart sapma), normal dağılmayan sayısal verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortanca (çeyrekler arası aralık) kullanıldı. Bağımsız sayısal verilerin karşılaştırılmasında veri dağılımına göre ikiden fazla grup karşılaştırmasında gruplar arası fark ANOVA testi ile hesaplanırken farkın hangi gruptan kaynaklandığı Student-t ya da Mann-Whitney U testleri kullanılarak hesaplandı. Bağımlı sayısal verilerin karşılaştırılmasında veri dağılımına göre ikiden fazla grup karşılaştırmasında gruplar arası fark Friedman testi ile hesaplanırken farkın hangi gruptan kaynaklandığı Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin korelasyon analizinde verilerin dağılımına göre Spearman ya da Pearson testleri uygulandı. Anlamlılık değeri olan p değeri 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Hasta Dağılımı

Çalışmaya toplam 105 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %52,8 i erkek ($n=56$), %46,2'si kadın ($n=49$) cinsiyetti. Tanı yaşları ortalama medyan değeri 72 aydı (1 - 213 ay). Son ferritin düzeyinin incelendiği yaş, çalışma yaşı olarak kabul edildi, ortalama medyan yaş 144 aydı (36-264 ay). Hastaların tedavi bitimi sonrası son ferritin düzeyini incelediğimiz zamana kadar geçen süre ortalama 38 aydı (4-173 ay). Hastaların %31,4 ünü ($n=22$) solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almamış hastalar (Grup 1), %21 ini ($n=33$) solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon alan hastalar (Grup 2), %25,7 sini ($n=27$) lösemi hastaları (Grup 3), %21,9 unu ($n=23$) allojenik KİT ve otolog PKHT uygulanmış hastalar (Grup 4) oluşturmaktaydı.

Hastaların %28'i ($n=30$) Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), %6'sı ($n=7$) Akut Myeloid Lösemi (AML), %2'si ($n=2$) Bifenotipik Lösemi, %1'i ($n=1$) Juvenil Myelomonositik Lösemi, %1'i ($n=1$) İnfant Lösemi, %10'u ($n=11$) Hodgkin Lenfoma, %5'i ($n=5$) Non Hodgkin Lenfoma, %5'i ($n=5$) Burkitt Lenfoma, %9'u ($n=10$) Ewing Sarkom, %4'ü ($n=4$) Wilms Tümörü, %6'sı ($n=6$) Medullablastom, %3'ü ($n=3$) Retinoblastom, %1'i ($n=1$) Hepatoblastom, %3'ü ($n=3$) Langerhans Hücreli Histiositoz, %5'i ($n=5$) Nöroblastom, %4'ü ($n=4$) Germ Hücreli Tümör, %2'si ($n=2$) Primitif Nöroektodermal Tümör, %1'i ($n=1$) Atipik Teratoid Rabdoid Tümör, %1'i ($n=1$) Osteosarkom, %1'i ($n=1$) Ependimom, %1'i ($n=1$) İntrakranial Malign Mezenkimal Tümör, %1'i ($n=1$) Primitif Miksoid Malign Mezenkimal Tümör tanılarıyla izlenmekteydi.

Transplant hastalarının %39'unu ($n=9$) otolog PKHT, %61'ini ($n=14$) allojenik KİT hastaları oluşturmuştu. Transplant hastalarının %4'ünde ($n=1$) takibi sırasında VOD gelişmiş, %96'sında ($n=22$) gelişmemişti. Nakil sonrası GVHD gelişen hastalar transplant hastalarının %40'ını ($n=9$), gelişmeyen hastalar %60'ını ($n=14$) oluşturmuştu.

Tüm hastaların %79'u ($n=83$) en az 1 tane ES transfüzyonu almış, %21'i ($n=22$) (Grup 1 - kontrol grubu) ES transfüzyonu hiç almamıştı. Eritrosit transfüzyonu alan hastaların %72'si ($n=60$) 10'dan az sayıda, %28'i ($n=23$) 10 veya 10'dan fazla sayıda transfüzyon almıştı. Hastaların aldığı toplam ES volümü ortalama 1150 mL saptandı (520-2100 mL).

Hastaların aldıkları ES miktarına göre demir yüklerini hesapladığımızda %94'ünün ($n=78$) $<0,3$ mg/kg/gün (hafif), %4'ünün ($n=3$) 0,3 ile 0,5 mg/kg/gün arasında (orta), %2'sinin ($n=2$) $>0,5$ mg/kg/gün (ağır) olduğu saptandı.

Ağır demir yüklenme bulgusu olan 2 hastanın doku demiri varlığı kanıtlanmıştı. Bu 2 hastaya da kemik iliği transplantasyonu sonrası takiplerinde karaciğer enzim yüksekliği sebebiyle karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Bu hastaların birinde sadece karaciğer dokusunda 6/6 demir birikimi, diğer hastada hem karaciğer hem de kemik iliğinde 6/6 demir birikimi olduğu tespit edilmişti. Bu hastaların ikisine de demir şelasyon tedavisi başlanmıştı. Hastaların %5'inde ($n=5$) son ferritin düzeyi 1000 ng/mL'nin üzerinde olup bu hastalardan 2'si ağır demir birikimine, 2'si orta demir birikimine, 1'i hafif demir birikimine sahiptir. Hastaların %95'inde ($n=100$) son ferritin düzeyi 1000 ng/mL'nin altında bulunmuştu. (Tablo 3)

Tablo 3: Demografik Veriler

DEĞİŞKENLER	<i>n</i>	%
Cinsiyet		
Erkek	56	52,8
Kız	49	46,2
Tanı yaşı (medyan, IQR, ay)	36 (1-213)	
Son ferritin düzeyi bakıldığı yaş (medyan, IQR, ay)	144 (36-264)	
Tedavi bitimine kadar geçen süre (ay)(medyan, range)	38 (4-173)	
Tanı grupları		
Solid tümör ve lenfoma-Kontrol grubu	22	21,0
Solid tümör ve lenfoma	33	31,4
Lösemi	27	25,7
Transplantasyon	23	21,9
Tanılar		
Akut Lenfoblastik Lösemi	30	28
Akut Myeloid Lösemi	7	6
Bifenotipik lösemi	2	2
Juvenil Myelomonositik Lösemi	1	1
İnfant lösemi	1	1
Hodgkin Lenfoma	11	10
Non Hodgkin Lenfoma	5	5
Osteosarkom	1	1
Wilms Tümörü	4	4
Hepatoblastom	1	1
Medullablastom	6	6
Retinoblastom	3	3
Germ hücreli tümör	4	4
Primitif Nöroektodermal Tümör	2	2
Atipik Teratoid Rabdoid Tümör	1	1
Burkitt lenfoma	5	5
Ependimom	1	1
İntrakranial Malign Mezenkimal Tümör	1	1
Langerhans Hücreli Histiyoitoz	3	3
Nöroblastom	5	5
Primitif Miksoid Malign Tümör	1	1
Ewing sarkom	10	9

Transplantasyon			
	Otolog PKHT	9	39
	Allojenik KİT	14	61
	VOD sayısı (Var / Yok)	1 / 22	4 / 96
	GVHD sayısı (Var / Yok)	9 / 14	40 / 60
	Folik asit/Vitamin B12 eksikliği (Var / Yok)	16 / 7	70 / 30
Transfüzyon yükü			
ES transfüzyon ihtiyacı ve sayısı			
	Var / Yok	83 / 22	79 / 21
	<10	60	72
	≥10	23	28
Toplam ES transfüzyon volümü (mL), medyan		1150 (520-2100)	
Demir yükü (mg/kg/gün)			
	<0.3 mg/kg/gün	78	94
	0.3-0.5 mg/kg/gün	3	4
	>0.5 mg/kg/gün	2	2
Doku demir varlığı			
	Var / Yok	2 / 103	2 / 98
	Karaciğer	1	1
	Karaciğer ve Kemik iliği	1	1
Tedavi sonrası 60. ay ferritin düzeyi		<15 ng/mL	10
Son ferritin düzeyi		≥1000 ng/mL / <1000ng/mL	5 / 100
Şelasyon tedavisi			
	Var / Yok	2 / 103	2 / 98

4.2.Gruplar Arası Karşılaştırma

4.2.1. Demir Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Grup 1 hastalarının demir parametreleri incelendiğinde ortalama serum demiri 78.1 ± 7.3 µg/dL, UIBC 319.3 ± 14.4 µg/dL, TIBC 397.4 ± 11.0 µg/dL, TS 20.1 ± 1.9 , son ferritin düzeyi 46.5 ± 12.3 ng/mL bulunmuştur. Grup 2 hastalarının serum demiri 76.2 ± 5.7 µg/dL, UIBC 256.0 ± 12.3 µg/dL, TIBC 332.2 ± 10.7 µg/dL,

TS 23.8 ± 1.9 , son ferritin düzeyi 131.8 ± 39.1 ng/mL olarak saptanmıştır. Grup 3 hastalarının serum demiri 77.3 ± 6.3 µg/dL, UIBC 302.3 ± 14.4 µg/dL, TIBC 379.7 ± 12.3 µg/dL, TS 21.1 ± 1.8 , son ferritin düzeyi 144.4 ± 57.7 ng/mL olarak saptanmıştır. Grup 4 hastalarının serum demiri 79.3 ± 7.9 µg/dL, UIBC 241.8 ± 17.4 µg/dL, TIBC 321.2 ± 11.7 µg/dL, TS 26.9 ± 3.7 , son ferritin düzeyi 284.1 ± 90.5 ng/mL olarak bulunmuştur.

Demir bağlama kapasitesi ve total demir bağlama kapasitesi Grup 1 hastalarında Grup 2 ve 4'e göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$) Demir bağlama kapasitesi ve total demir bağlama kapasitesi Grup 3 hastalarında Grup 2 ve 4'e göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$) Grup 1 ile Grup 3 arasında ve Grup 2 ile Grup 4 arasında UIBC ve TIBC düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Son ferritin düzeyi Grup 1 hastalarında Grup 3 ve 4'e göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0.05$) Son ferritin düzeyi Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Demir ve transferrin saturasyonu parametreleri için gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$) (Tablo 4)

Tablo 4: Demir Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup 1 n=22	Grup 2 n=33	Grup 3 n=27	Grup 4 n=23	p1- p2	p1- p3	p1- p4	p2- p3	p2- p4	p3- p4
Serum Demir (µg/dL)	78.1±7.3	76.2±5.7	77.3±6.3	79.3±7.9	0.76	0.99	0.98	0.81	0.99	0.95
UIBC (µg/dL)	319.3±14.4	256.0±12.3	302.3±14.4	241.8±17.4	0.002	0.51	0.004	0.03	0.84	0.01
TIBC (µg/dL)	397.4±11.0	332.2±10.7	379.7±12.3	321.2±11.7	0.0001	0.29	0.001	0.008	0.44	0.002
Transferrin saturasyonu (%)	20.1±1.9	23.8±1.9	21.1±1.8	26.9±3.7	0.27	0.74	0.39	0.40	0.86	0.40
Son Ferritin Düzeyi (ng/mL)	46.5±12.3	131.8±39.1	144.4±57.7	284.1±90.5	0.06	0.02	0.01	0.76	0.19	0.32

4.2.2. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Grup 1 hastalarında ortalama Hb 13.6±0.3 g/dL, MCV 83.6±1.6 fL, MCH 27.7±0.6 pg, MCHC 33.1±0.2 g/dL, RBC 4.9±0.1 x10⁶/µL, retikülosit sayısı 63.0±3.9 x10⁹/µL, retikülosit yüzdesi %1.3±0.1 bulunmuştur. Grup 2 hastalarında ortalama Hb 13.3±0.2 g/dL, MCV 83.4±1.1 fL, MCH 28.1±0.4 pg, MCHC 33.1±0.3 g/dL, RBC 4.8±0.1x10⁶/µL, retikülosit sayısı 58.4±4.1x10⁹/µL, retikülosit yüzdesi %1.2±0.1 bulunmuştur. Grup 3 hastalarında ortalama Hb 13.9±0.3 g/dL, MCV 85.7±2.2 fL, MCH 29.8±0.5 pg, MCHC 34.2±0.2 g/dL, RBC 4.7±0.1x10⁶/µL, retikülosit sayısı 69.5±5.2x10⁹/µL, retikülosit yüzdesi %1.5±0.1 bulunmuştur. Grup 4 hastalarında ortalama Hb 12.6±0.2 g/dL, MCV 88.4±1.4 fL,

MCH 29.7 ± 0.6 pg, MCHC 36.1 ± 2.6 g/dL, RBC $4.3 \pm 0.1 \times 10^6/\mu\text{L}$, retikülosit sayısı $63.4 \pm 6.8 \times 10^9/\mu\text{L}$, retikülosit yüzdesi $\%1.4 \pm 0.1$ bulunmuştur.

Hemoglobin Grup 4 hastalarında Grup 1, 2 ve 3 hastalarına göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Grup 4 hastalarında Grup 1 ve 2'ye göre MCV düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Grup 1 hastalarında Grup 3 ve 4'e göre MCH düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur; Grup 2 hastalarında yine Grup 3 ve 4'e göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0.05$) Grup 1 ve 2 ile Grup 3 ve 4 arasında MCH düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Grup 3 hastalarında Grup 1 ve 2'ye göre MCHC düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$) Grup 4 ile diğer gruplar arası ve Grup 1 ile Grup 2 arası MCHC düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Kırmızı hücre sayısı Grup 4 hastalarında Grup 1, 2, 3'e göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0.05$) Grup 1, 2 ve 3 arasında RBC düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Retikülosit sayısı ve yüzdesi için gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$) (Tablo 5)

Tablo 5: Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Gruplar Arası

Karşılaştırılması

	Grup 1 n=22	Grup 2 n=33	Grup 3 n=27	Grup 4 n=23	p1-p2	p1-p3	p1-p4	p2-p3	p2-p4	p3-p4
Hb (g/dL)	13.6±0.3	13.3±0.2	13.9±0.3	12.6±0.2	0.63	0.28	0.03	0.06	0.02	0.001
MCV (fL)	83.6±1.6	83.4±1.1	85.7±2.2	88.4±1.4	0.82	0.12	0.01	0.07	0.01	0.44
MCH (pg)	27.7±0.6	28.1±0.4	29.8±0.5	29.7±0.6	0.51	0.01	0.02	0.007	0.04	0.75
MCHC (g/dL)	33.1±0.2	33.1±0.3	34.2±0.2	36.1±2.6	0.95	0.001	0.06	0.01	0.15	0.09
RBC (10 ⁶ /µL)	4.9±0.1	4.8±0.1	4.7±0.1	4.3±0.1	0.33	0.25	0.001	0.70	0.005	0.01
Ret sayı (10 ⁹ /µL)	63.0±3.9	58.4±4.1	69.5±5.2	63.4±6.8	0.35	0.57	0.66	0.10	0.57	0.26
Ret yüzde (%)	1.3±0.1	1.2±0.1	1.5±0.1	1.4±0.1	0.39	0.43	0.75	0.08	0.33	0.66

4.2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Grup 1 hastalarında ortalama AST 25.8±1.5 U/L, ALT 16.7±1.7 U/L, Total bilirubin 0.5±0.1 mg/dL, Direkt bilirubin 0.1±0.01 mg/dL, CRP 3.7±0.7 mg/L, LDH 266.0±16.8 U/L olarak bulunmuştur. Grup 2 hastalarında ortalama AST 29.5±1.6 U/L, ALT 22.4±3.2 U/L, Total bilirubin 0.4±0.03 mg/dL, Direkt bilirubin 0.1±0.01 mg/dL, CRP 4.0±0.7 mg/L, LDH 267.6±12.8 U/L olarak bulunmuştur. Grup 3 hastalarında ortalama AST 30.0±3.2 U/L, ALT 22.4±3.2 U/L, Total bilirubin 0.4±0.03 mg/dL, Direkt bilirubin 0.1±0.01 mg/dL, CRP 4.0±0.7 mg/L, LDH 267.6±12.8 U/L olarak bulunmuştur. Grup 4 hastalarında ortalama AST

28.7±1.6 U/L, ALT 30.9±6.7 U/L, Total bilirubin 0.5±0.03 mg/dL, Direkt bilirubin 0.1±0.02 mg/dL, CRP 6.2±3.0 mg/L, LDH 239.7±10.2 U/L olarak bulunmuştur.

Biyokimyasal parametre sonuçları (ALT, AST, Total ve direkt bilirubin, LDH, CRP) gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 6)

Tablo 6: Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup 1 <i>n</i> =22	Grup 2 <i>n</i> =33	Grup 3 <i>n</i> =27	Grup 4 <i>n</i> =23	<i>p</i> 1- <i>p</i> 2	<i>p</i> 1- <i>p</i> 3	<i>p</i> 1- <i>p</i> 4	<i>p</i> 2- <i>p</i> 3	<i>p</i> 2- <i>p</i> 4	<i>p</i> 3- <i>p</i> 4
AST (U/L)	25.8±1.5	29.5±1.6	30.0±3.2	28.7±1.6	0.14	0.94	0.23	0.24	0.70	0.33
ALT (U/L)	16.7±1.7	22.4±3.2	30.9±6.7	20.0±2.1	0.55	0.52	0.38	0.85	0.69	0.77
Total billuribin (mg/dL)	0.5±0.1	0.4±0.03	0.6±0.1	0.5±0.03	0.90	0.45	0.91	0.51	0.96	0.61
Direkt billuribin (mg/dL)	0.1±0.01	0.1±0.01	0.1±0.02	0.1±0.01	0.21	0.59	0.76	0.43	0.24	0.84
CRP (mg/L)	3.7±0.7	4.0±0.7	2.9±0.4	6.2±3.0	0.89	0.50	0.96	0.58	0.92	0.47
LDH (U/L)	266.0±16.8	267.6±12.8	248.2±12.6	239.7±10.2	0.73	0.45	0.30	0.35	0.13	0.76

4.3. Transfüzyon Yüklerinin Solid Tümör ve Lenfoma, Lösemi, Allojenik KİT ve Otolog PKHT Hastaları Arasında Karşılaştırması

Grup 2 hastalarının ortalama toplam ES volümü 1301.9 ± 275.8 mL, toplam ES sayısı 4.9 ± 0.7 , demir yükü 0.08 ± 0.01 mg/kg/gün, son ferritin düzeyi 131.8 ± 39.1 ng/mL olarak bulunmuştur. Grup 3 hastalarının ortalama toplam ES volümü 1843.5 ± 288.5 mL, toplam ES sayısı 8.7 ± 0.8 , demir yükü 0.16 ± 0.01 mg/kg/gün, son ferritin düzeyi 144.4 ± 57.7 ng/mL olarak bulunmuştur.

Grup 4 transplat hastaları Grup 4a otolog PKHT ve Grup 4b allojenik KİT hastaları olarak iki ayrı grup şeklinde karşılaştırılmıştır. Grup 4a hastalarının ortalama toplam ES volümü 1201.6 ± 312.1 mL, toplam ES sayısı 4.1 ± 1.0 , demir yükü 0.06 ± 0.02 mg/kg/gün, son ferritin düzeyi 66.7 ± 22.8 ng/mL olarak saptanmıştır. Grup 4b hastalarının ortalama toplam ES volümü 3531.4 ± 1017.9 mL, toplam ES sayısı 14.2 ± 2.9 , demir yükü 0.24 ± 0.06 mg/kg/gün, son ferritin düzeyi 423.9 ± 136.8 ng/mL olarak bulunmuştur.

Tüm hastaların aldığı ES transfüzyon sayısı, volüm ve demir yükleri allojenik KİT hastalarında en fazla bulunurken sırasıyla lösemi, solid tümör ve lenfoma, otolog PKHT hastalarında daha düşük seviyede bulunmuştur (Tablo 7). Toplam ES volümü Grup 2’de Grup 3 ve Grup 4b’ye göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Grup 4b hastalarında Grup 2 ve Grup 4a hastalarına göre ES sayısı ve demir yükü anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Grup 3 hastalarında Grup 2 ve Grup 4a hastalarına göre ES sayısı ve demir yükü anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Grup 3 ve Grup 4b hastaları arasında tüm değerler için istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Grup 2 ve Grup 4a hastaları arasında tüm değerler için istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Bu hasta grupları karşılaştırıldığında son ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 7)

Tablo 7: Toplam ES Volümü (mL), Toplam ES Transfüzyon Sayısı, Demir Yüğü (mg/kg/gün) ve Son Ferritin Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Ort±SD	Grup 2 n=33	Grup 3 n=27	Grup 4a n=9	Grup 4b n=14	p2- p3	p2- p4a	p2- p4b	p3- p4a	p3- p4b	p4a- p4b
ES volümü (mL)	1301.9±27 5.8	1843.5±28 8.5	1201.6±31 2.1	3531.4±10 17.9	0.01 6	0.67	0.01	0.17	0.24	0.13
ES sayısı	4.9±0.7	8.7±0.8	4.1±1.0	14.2±2.9	0.00 2	0.72	0.00 1	0.00 3	0.23	0.00 9
Demir yükü mg/kg/gün	0.08±0.01	0.16±0.01	0.06±0.02	0.24±0.06	0.00 01	0.11	0.00 1	0.00 1	0.37	0.03
Son Ferritin Düzeyi (ng/mL)	131.8±39.1	144.4±57.7	66.7±22.8	423.9±136. 8	0.76	0.82	0.10	0.92	0.18	0.25

ES sayısı ≥ 10 olan 23 hastanın 9'u Grup 3, 9'u Grup 4b, 4'ü Grup 2, 1'i Grup 4a'ya dahildir. Son ferritin düzeyi ≥ 1000 ng/mL olan 5 hastanın 2'si Grup 3, 3'ü Grup 4b'ye dahildir. Ağır demir yükü saptanan 2 hasta da Grup 4b'ye dahildir. Orta demir yükü saptanmış 3 hastanın 2'si Grup 3, 1'i Grup 2 hasta grubundadır.

Diğer hastaların ($n=78$) demir yükü hafif demir yükü olarak belirtilmiştir. (Tablo 8)

Tedavi sonrası 60. ayda demir eksikliği tespit edilen 10 hasta (%10) vardı (serum ferritin < 15 ng/mL). 4'ü Grup 1, 3'ü Grup 2, 1'i Grup 3, 2'si Grup 4b hasta grubundaydı. Nakil yapılan 2 hasta yüksek risk nedeniyle kemoterapi sonrası tam uyumlu kardeşten nakil yapılan ve komplikasyon gelişmeyen hastalardı.

Tablo 8: Tüm Gruplar İçin Transfüzyon sayısı ve Demir Yüküne Göre Hasta Sayıları

	Grup 2 $n=33$	Grup 3 $n=27$	Grup 4a $n=9$	Grup 4b $n=14$
ES Sayısı <10 ($n=60$)	29	18	8	5
ES Sayısı ≥ 10 ($n=23$)	4	9	1	9
Ağır Demir yükü ($n=2$)	0	0	0	2
Orta demir Yükü ($n=3$)	1	2	0	0
Hafif Demir Yükü ($n=78$)	32	25	9	12
Son Ferritin ≥ 1000 ng/mL ($n=5$)	0	2	0	3

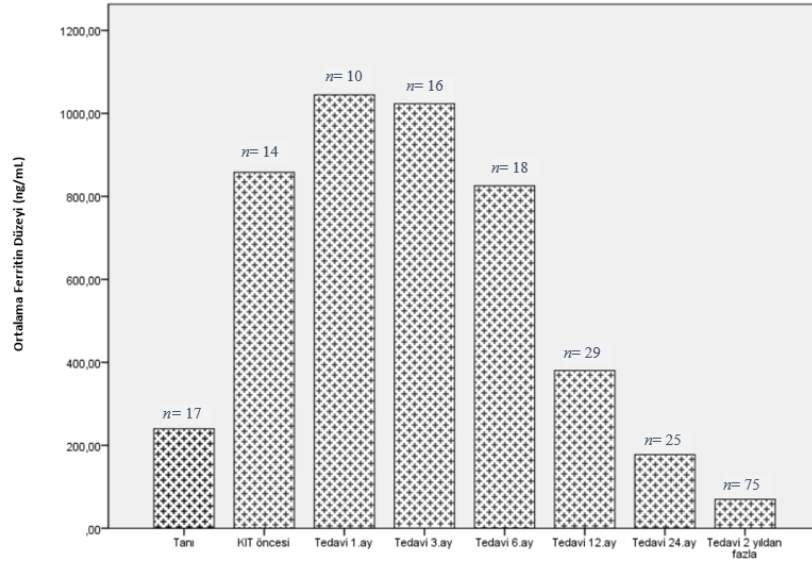
4.4. Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Değişimi

Tüm hastaların ferritin değerlerini incelediğimizde en yüksek serum ferritin seviyelerine tedavinin 1. ve 3. aylarında ulaştığı, 3. aydan sonra zamanla azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası 12. ayda serum ferritin değerinin ortalamasının 500 ng/mL seviyesinin altına düştüğü belirlenmiştir. (Şekil 1)

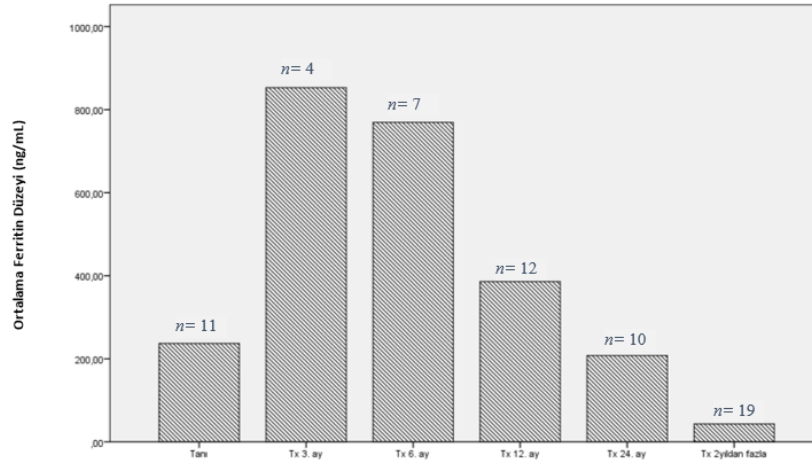
Grup 3 hastalarının ferritin değerlerini incelediğimizde tedavinin 3. ayında en yüksek seviyeye çıktığı, zamanla azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası 12. ayda serum ferritin değerinin ortalamasının 500 ng/mL seviyesinin altına düştüğü belirlenmiştir. (Şekil 2)

Grup 4 transplant hastalarında transplantasyon öncesi ferritin, tedavinin 1. ay ve 3. ay ferritin değerlerinin yüksek olduğunu, 3. aydan sonra zamanla azaldığını saptadık. Grup 3'te olduğu gibi tedavi sonrası 12. ay serum ferritin değerinin ortalamasının 500 ng/mL seviyesinin altına düştüğü belirlenmiştir. (Şekil 3)

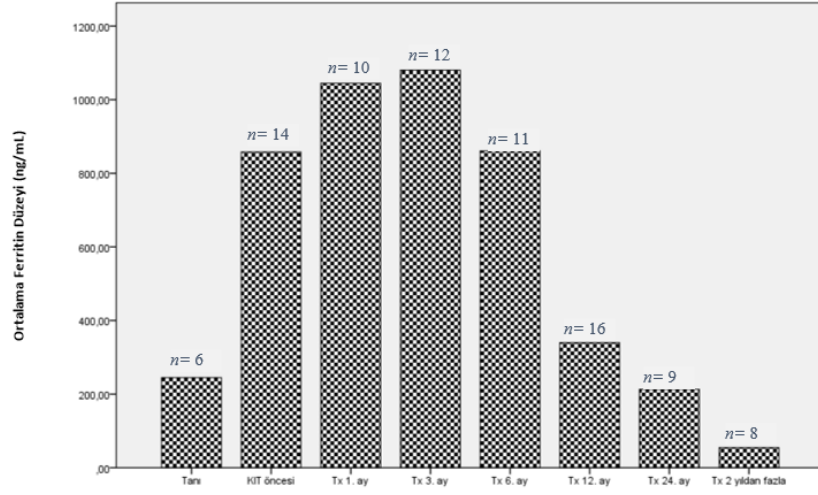
Grup 2 hastalarının son ferritin düzeylerini tedavi bitimi üzerinden geçen süreye göre incelediğimizde 1. yıldan sonraki tüm değerlerin ortalamasının <300 ng/mL olduğunu, zaman geçtikçe ferritin düzeylerinin kendiliğinden gerilediği saptanmıştır. (Şekil 4)



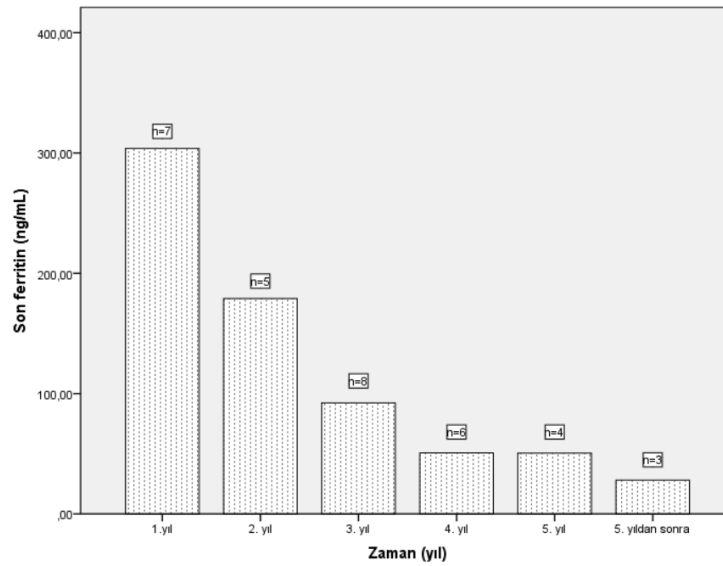
Şekil 1: Tüm Hastaların Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı



Şekil 2: Lösemi Hastalarının Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı



Şekil 3: Transplant Hastalarının Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı



Şekil 4: Solid Tümör ve Lenfoma Hastalarının Tedavi Sonrası Geçen Süreye Göre Son Ferritin Düzeyi Seyri

4.5. Farklı Zamanlarda Bakılan Ferritin Değerlerinin Gruplar Arası

Karşılaştırması

Grup 1 hastalarının tedavi sonrası 24. ayda bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 16.5 ± 1.5 ng/mL, tedaviden sonra 60. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 49.5 ± 13.3 ng/mL olarak bulunmuştur.

Grup 2 hastalarının tedavi sonrası 12. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 958.0 ± 0.15 , tedavi sonrası 24. Ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 102.5 ± 62.6 ng/mL, tedaviden sonra 60. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 106.5 ± 33.8 ng/mL saptanmıştır.

Grup 3 hastalarının tanı ferritin düzeyleri ortalama 236.9 ± 40.1 ng/mL, tedavinin 3. ayında bakılan serum ferritin düzeyleri ortalama 853.0 ± 289.3 ng/mL, tedavinin 6. ayında bakılan serum ferritin düzeyleri ortalama 769.4 ± 289.4 ng/mL, tedavinin 12. ayında bakılan serum ferritin düzeyleri ortalama 385.9 ± 122.8 ng/mL, tedavi sonrası 24. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 207.8 ± 106.8 ng/mL, tedaviden sonra 60. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 43.1 ± 6.6 ng/mL bulunmuştur.

Grup 4 hastalarının tanı ferritin düzeyleri ortalama 244.8 ± 82.2 ng/mL, tedavinin 3. ayında bakılan serum ferritin düzeyleri ortalama 1080.2 ± 247.9 ng/mL, tedavinin 6. ayında bakılan serum ferritin düzeyleri ortalama 860.5 ± 112.2 ng/mL, tedavinin 12. ayında bakılan serum ferritin düzeyleri ortalama 339.6 ± 87.7 ng/mL, tedavi sonrası 24. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 213.0 ± 80.2 ng/mL, tedaviden sonra 60. ay bakılan serum ferritin düzeyi ortalama 54.5 ± 28.8 ng/mL bulunmuştur.

Tedaviden sonra 24. ay bakılan serum ferritin değerleri Grup 3'te Grup 1'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)

Tanı ferritin, tedavinin 3., 6., 12. ve 60. aylarında bakılan serum ferritin değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 9)

Tablo 9: Farklı Zamanlarda Bakılan Ferritin Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

	Grup 1 n=22	Grup 2 n=33	Grup 3 n=27	Grup 4 n=23	p1- p2	p1- p3	p1- p4	p2- p3	p2- p4	p3- p4
Tanı Ferritin, n=17	-	-	236.9±40.1	244.8±82.2	-	-	-	-	-	0.99
Tedavinin 3. ay ferritin, n=16	-	-	853.0±289.3	1080.2±247.9	-	-	-	-	-	0.68
Tedavinin 6. ay ferritin, n=18	-	-	769.4±289.4	860.5±112.2	-	-	-	-	-	0.42
Tedavi sonrası 12. ay ferritin, n=29	-	315.0±0.15	385.9±122.8	339.6±87.7	-	-	-	0.46	0.35	0.53
Tedavi sonrası 24. ay ferritin, n=25	16.5±1.5	182.5±62.6	207.8±106.8	213.0±80.2	0.13	0.03	0.07	0.83	0.41	0.60
Tedavi sonrası 60. ay ferritin n=75	49.5±13.3	62.3±3.8	43.1±6.6	54.5±28.8	0.25	0.33	0.90	0.87	0.39	0.31

4.6. Farklı Zamanda Bakılan Ferritin Değerlerinin Grup 3 ve Grup 4 Arasında Karşılaştırması

Grup 3 içinde tanı ve tedavinin farklı zamanlarında bakılan ferritin değerleri karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Grup 4 içinde tedavinin 3. ay ferritin değeri tedavinin 6. ay ile tedavi sonrası 12., 24. aylarında bakılan ferritin değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) Tedavinin 6. ayındaki ferritin değeri tedavi sonrası 12. ve 24. ay ferritin değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)

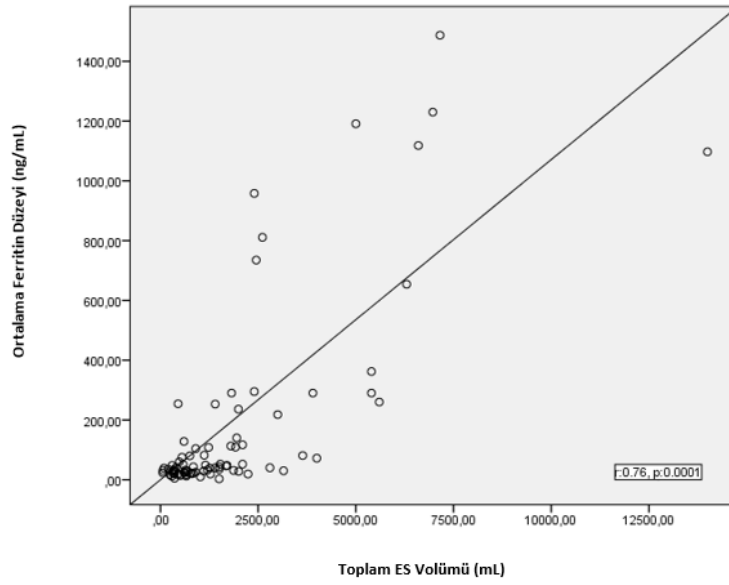
Grup 4 hastalarında tanı ferritin ile tedavinin farklı zamanlarındaki ferritin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Grup 4 hastalarında tedavinin 3. ayı serum ferritin ile tedavi sonrası 60. ay ferritin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Grup 4 hastalarında tedavinin 6. ayı serum ferritin ile tedavi sonrası 60. ay ferritin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 10)

Tablo 10: Farklı Zamanda Bakılan Ferritin Değerlerinin Lösemi ve Transplant Hastalarının Kendi İçinde Karşılaştırması

	Grup 3 <i>n</i> =27	Grup 4 <i>n</i> =23
Tanı Ferritin-Tedavi Ferritin 3.ay, <i>p</i>	0,11	0,06
Tanı Ferritin-Tedavi Ferritin 6.ay, <i>p</i>	0,06	0,10
Tanı Ferritin - Tedavi sonrası 12.ay, <i>p</i>	0,14	0,71
Tanı Ferritin - Tedavi sonrası 24.ay, <i>p</i>	0,16	0,18
Tanı Ferritin – Tedavi sonrası 60. ay, <i>p</i>	0,07	0,35
Tedavi Ferritin 3.ay - 6.ay, <i>p</i>	0,10	0,02
Tedavi Ferritin 3.ay - 12.ay, <i>p</i>	0,28	0,005
Tedavi Ferritin 3.ay - 24.ay, <i>p</i>	0,56	0,03
Tedavi Ferritin 3.ay – Tedavi sonrası 60. ay, <i>p</i>	0,48	0,10
Tedavi Ferritin 6.ay - 12.ay, <i>p</i>	0,10	0,01
Tedavi Ferritin 6.ay - 24.ay, <i>p</i>	0,06	0,04
Tedavi Ferritin 6.ay – Tedavi sonrası 60.ay, <i>p</i>	0,18	0,06

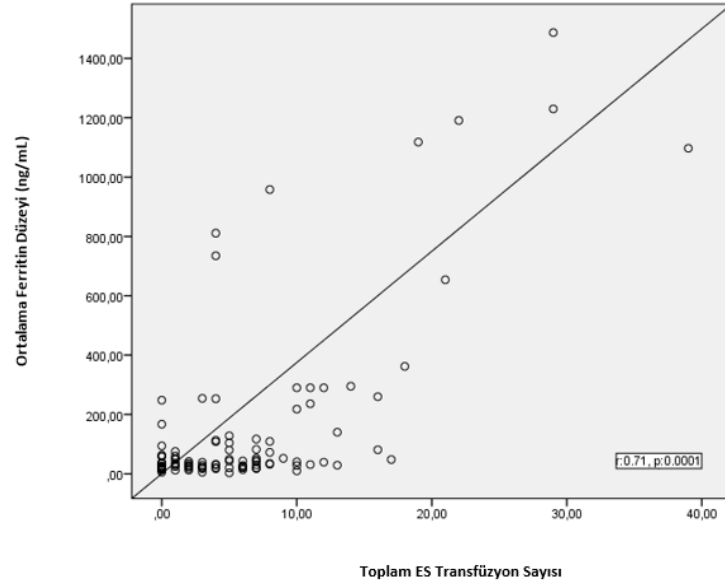
4.7. Korelasyon Analizi

Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0.76$, $p=0.0001$) (Şekil 5)



Şekil 5: Ferritin ile Toplam ES Volümü Arasındaki Korelasyon Grafiği

Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES transfüzyon sayısı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0.71$, $p=0.0001$) (Şekil 6)



Şekil 6: Ferritin ile Toplam ES Transfüzyon Sayısı Arasındaki Korelasyon Grafiği

Tablo 11: Gruplar içinde Ferritin - Toplam ES volüm ve Ferritin - Toplam ES Sayısı Korelasyon Analizi Tablosu

	<i>r</i>	<i>p</i>
Grup 4 hastaları		
Ferritin-Toplam ES volüm	0.79	0.0001
Ferritin-Toplam ES sayısı	0.80	0.0001
Grup 3 hastaları		
Ferritin-Toplam ES volüm	0.81	0.0001
Ferritin-Toplam ES sayısı	0.77	0.0001
Grup 2 hastaları		
Ferritin-Toplam ES volüm	0.62	0.0001
Ferritin-Toplam ES sayısı	0.51	0.002

Grup 4 hastaları içinde son ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.79, p<0.05$) Aynı grupta son ferritin düzeyi ile toplam ES sayısı arasında da yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.80, p<0.05$)

Grup 3 hastaları içinde son ferritin düzeyi ile toplam ES volüm arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.81, p<0.05$) Aynı grupta son ferritin düzeyi ile toplam ES sayısı arasında da yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.77, p<0.05$)

Grup 2 hastaları içinde son ferritin düzeyi ile toplam ES volüm arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.62, p<0.05$) Aynı grupta son ferritin düzeyi ile toplam ES sayısı arasında da orta düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.51, p<0.05$) (Tablo 11)

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranının artmasıyla birlikte bu hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoterapi ve destekleyici tedavilerin uzun dönem komplikasyonlarına yönelik çalışmalar son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle hastaların ilk tanı ve tedavi boyunca aldıkları ES transfüzyonları demir yüküne neden olmaktadır. Demir yüklenmesinin uzun dönem komplikasyonlarını erken tanıyıp tedavi etmek önemlidir. Literatürde transfüzyon bağımlı demir yüklenmesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunu kalıtsal hemolitik anemiler oluşturmaktadır. Çocukluk çağı kanserleri tedavilerinden sonra transfüzyonel demir yüklenmesi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. (2, 3, 55, 58-61)

Çalışmamızda Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Ünitesinde 0-18 yaş arasında tedavi almış lösemi, lenfoma, solid tümör ve bu maligniteler nedeniyle allojenik KİT ve otolog PKHT yapılmış hastaların uzun süreli izlemindeki transfüzyona bağlı demir yükleri incelenmiştir.

Transfüzyona bağlı demir yüklenmesinin sık kullanılan belirteçlerinden biri olan ferritin en pratik ve ekonomik değerlendirme parametresi olarak geçerliliğini sürdürmektedir. (62, 63) Buna karşılık ferritin enfeksiyon ve enflamasyon gibi klinik durumlardan etkilenmektedir. Biz de çalışmamızda hastaların uzun dönem ferritin değerlerini inceledik. Son ferritin değerleri ile eş zamanlı alınan CRP değerlerinin normal aralıkta olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı gösterildi.

Çalışmaya aldığımız hasta popülasyonunun tanı dağılımına baktığımızda TPOG/THD Türkiye verilerinde olduğu gibi en sık lösemi, 2. sıklıkla lenfoma

hastaları oluşturmaktaydı. (6) Lösemi hastalarının çoğunluğu ALL tanılı, lenfoma hastalarının çoğunluğunu Hodgkin lenfoma tanısı olan hastalardır. (Tablo 3)

Trovillion ve arkadaşlarının 2017 yılında ALL, AML, lenfoma, solid tümör ve allojenik KİT hastaların demir yükünü araştırdıkları bir çalışmada transfüzyon sayısı ve toplam transfüzyon volümü arttıkça serum ferritin düzeyinin arttığı ve bunun istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır. ($p<0.0001$) (2) Schempp ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada da ALL, AML, lenfoma, solid tümör hastaları ile otolog ve allojenik transplant hastaları incelenmiş; transfüze edilen toplam ES hacmi ve serum ferritin seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. (3) Bizim çalışmamızda da lösemi, transplant hastaları ve onkoloji hastalarında serum ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0.76$, $p=0.0001$) Aynı zamanda ferritin düzeyi ile toplam ES transfüzyon sayısı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0.71$, $p=0.0001$) Asta Salmi ve arkadaşlarının 2020 yılında ALL ve KİT hastalarında demir birikimi araştırdığı bir diğer çalışmada ise bizim çalışmamızın aksine serum ferritin ile transfüzyon sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p>0.05$) Bu durum çalışmadaki hastaların tedavi sırasında kan kaybı yaşaması veya diyetle ciddi demir eksikliği varlığı ile açıklanmıştır. (58) Transfüze edilen demir miktarının demir birikimini tahmin etmede daha sık kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

Karaciğerde demir birikiminin altın standart yöntemi karaciğer biyopsisi olup invaziv bir yöntem olması nedeniyle karaciğer MRG'nin demir birikimini saptamadaki değerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. (49, 64-66)

Literatüre baktığımızda karaciğer biyopsisi veya MRG T2* değerleri ile biyokimya parametreleri ve demir parametreleri karşılaştırılmıştır. Asta Salmi ve arkadaşlarının çalışmasında ferritin >1000 ng/mL olan her hastada demir birikimi MRG ile gösterilmiştir. Serum ferritin ile karaciğer T2* değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. ($p<0.0001$) (58) Halonen ve arkadaşlarının 2003 yılında 30 ALL hastasında demir parametreleri ile karaciğer biyopsisine göre karaciğer demir birikimini karşılaştırdıkları bir çalışmada hastaların aldığı ES miktarı ile serum ferritin ve karaciğerdeki demir birikimi korele bulunmuştur. (59) Ünal ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı ALL ve KİT hastalarında demir birikiminin araştırıldığı bir çalışmada transfüzyon sayısı <10 olan hiç bir hastada karaciğer MRG demir birikim bulgusu saptanmamıştır. Demir birikimini göstermede transfüzyon sayısının anlamlı bir gösterge olduğu bulunmuştur. (55) Bizim çalışmamızda da >10 ES transfüzyonu almış olan 2 hastada demir birikimi saptandı. Schempp ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada solid tümör, lenfoma, otolog PKHT ve allojenik KİT hastalarında toplam ortalama transfüzyon volümü, ortalama transfüzyon sayısı ve serum ferritin düzeyleri karşılaştırılmış sadece serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı zamanda allojenik KİT öyküsü olan hastalarda aşırı demir yüklenmesi sıklığının KİT yapılmamış ve otolog PKHT yapılmış hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. (3) Bizim çalışmamızda benzer şekilde toplam ES transfüzyon sayısı, ES volümü ve ağır demir yükü allojenik KİT ve lösemi hastalarında solid tümör ve lenfoma tanılı hastalara ve otolog PKHT hastalarına göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Buradan otolog PKHT yapılan hastaların

allojenik KİT yapılan hastalara göre daha az transfüzyon aldığı görülmüştür. Çalışmamızda otolog PKHT uygulanmış hastalar solid tümör ve lenfoma tanıları nedeniyle, allojenik KİT yapılan hastalar da lösemi tanısı nedeniyle transplant tedavisi almıştı. Solid tümör ve lenfoma tanılı hastalara yüksek riskli veya rekürren hastalık nedeniyle otolog PKHT yapılmaktadır. Ancak otolog PKHT aşamasına kadar belirli yükte kemoterapi almaktadırlar ve bu sebeple transfüzyon yükleri bu hastaların birbirine benzer bulunmuştur. Ancak hastalık risk gruplarına göre tedavi yüklerinin de karşılaştırıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Lösemi hastaları nakil sürecine girmeden belirli bir transfüzyon yüküne sahip olmaktadır; KİT hastaları toplam transfüzyonlarının büyük kısmını nakil öncesi süreçte almaktadır. Nakil sonrası komplikasyon gelişen hastalarda transfüzyon sıklığı artabilir. Ancak çalışmaya alınan hastaların değerleri incelendiğinde lösemi ve allojenik KİT hastalarının verileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Transfüze edilen demir miktarını hesaplarken hastaların aldıkları toplam ES volümünü kullanılan eritrosit süspansiyonlarının hematokrit değeri ile çarpımı ile toplam RBC sayısı bulunmaktadır; “RBC sayısı x 1,08” çarpım değeri miligram cinsinden demir miktarını vermektedir. Bulunan demir değeri mg/kg/gün cinsine çevrilerek kategorize edilmektedir. Orta demir yükü saptadığımız (0,3 – 0,5 mg/kg/gün) 3 hastamız vardı. Hastaların biri Grup 2 onkoloji hasta grubuna aittir. Medullablastom tanısı nedeniyle yaklaşık 3 yıl tedavi almış, 160 cc/kg ES volümü transfüze edilmiştir. Ancak hastanın tedavisinin sonlanması üzerinden 8 yıl

geçmiş olup serum ferritin değeri <500 ng/mL olarak saptanmıştır. Diğer 2 hasta Grup 3 lösemi grubundaydı. Hastalardan biri bifenotipik lösemi tanısı ile 10 ay tedavi almış, idame tedavisine devam edilmektedir, 22 tane ES, toplam 200 cc/kg ES volümü almıştır. Hastanın serum ferritin değeri >1000 ng/mL idi. Diğer lösemi hastası AML tanısı ile 5 ay tedavi almış, tedavi sırasında 17 tane ES, toplam 170 cc/kg ES volümü transfüze edilmişti. Tedavisinin üzerinden yaklaşık 5 yıl geçmiş olup serum ferritin düzeyi <500 ng/mL bulunmuştu. Çalışmamızda hastaların aldıkları ES volüm ve sayısı arttıkça aldıkları demir yükü de artmaktadır, ancak tedavinin üzerinden zaman geçtikçe şelasyon tedavisi verilme de özellikle lösemi, solid tümör ve lenfoma hastalarının demir yükünün azaldığı görülmüştür. Bu nedenle hasta gruplarının son ferritin düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$) Çalışmamızda ağır demir yükü saptadığımız (>0,5 mg/kg/gün) hastalar aynı zamanda karaciğer biyopsisi ile demir birikimini gösterdiğimiz 2 hastaydı. Bu hastaların toplam transfüzyon sayısı 10'dan fazla olup, son serum ferritin düzeyi 1000 ng/mL'nin üzerinde saptandı. İki hastada da tedavi sürecinde VOD kliniği gelişmemişti. Son ferritin düzeyi ile eş zamanlı bakılan CRP değeri <5 mg/L olduğu görüldü. Hastaların enfeksiyon durumu dışlandı ve ferritin yüksekliklerinin demir birikimine bağlı olduğu düşünüldü. Bu hastaların biri bifenotipik lösemi tanısı ile izlenip allojenik KİT yapılmış, toplam 8 ay immüsupresif tedavi almıştı. Tedavi sırasında 29 tane ES almış, toplam 410 cc/kg ES volümü almıştı. Nakil sonrası karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış sonucunda orta/şiddetli demir birikimi ve orta derecede GVHD saptanmıştı. Hastanın karaciğer enzimleri o döneme göre gerilemiş ancak serum

ferritin düzeyi hala 1000 ng/mL üzerindedir. Diğer hasta ALL tanılı olup yüksek risk nedeniyle allojenik KİT yapılmıştı. Nakil sonrası cilt GVHD gelişmiş ve uzun süre kan transfüzyonu ihtiyacı devam etmişti. Toplamda 2 yıl içinde 39 tane ES verilmiş, toplam 400 cc/kg ES volümü almıştı. Hastanın karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde orta/ağır hemosiderozis gözlenmiş, aynı zamanda yapılan kemik iliği biyopsi sonuçlarında 6/6 demir birikimi raporlanmıştı. Ağır demir birikimi olan iki hastaya da bu sonuçlar ve ferritin >1000 ng/mL olması nedeniyle demir şelasyonu için deferasirox tedavisi başlanmış, tedavi sonrası serum ferritin düzeyinin azalmakta olduğu tespit edilmiş, karaciğer enzim düzeyleri normal aralığa gelmişti.

Hastaların farklı zamanlarda bakılan ferritin düzeylerini karşılaştırdık. Tüm hastaların, lösemi ve transplant grubunun zamana göre ferritin değişim grafiklerinde sonuç birbirine benzerdir. (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3) Tedavinin 3. ayında serum ferritin değerleri en yüksek seviyeye ulaşmıştır, sonrasında zamanla azalmaktadır. Özellikle tedavi bitimi sonrası 12. aydan itibaren serum ferritin düzeyleri 500 ng/mL altına indiği görülmüştür. Tedavilerin 3. ayında serum ferritin değerinin yüksek olması; özellikle lösemi tanılı hastaların yoğun indüksiyon kemoterapileri sırasında kemik iliği baskılanması ve febril nötropeni dönemlerinin olmasına bağlı transfüzyon ihtiyaçlarının artması ile açıklanabilir.

Transplantasyon yapılmış hasta grubunun tedavinin farklı zamanlarında bakılan ferritin değerlerinde 3. ay ile 6. ay değerlerinin tedavi sonrası 12. ve 24. aylara göre anlamlı yüksek olmasını demir yükünün 12. aydan sonra azaldığını veya azalışın demir depolarına yansımalarının 12. aydan sonra olduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde onkoloji ve hematoloji hastalarında uzun dönem ferritin monitorizasyonu yapılmış benzer çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda lösemi, solid tümör ve lenfoma hastalarının şelasyon tedavisi almadan demir yüklerinin zamanla azaldığını tespit ettik. Bu durum allojenik KİT uygulanmamış çocukluk çağı kanserlerinde tedavi sonrası şelasyon ihtiyacı gerektirmeyen geçici hafif - orta düzeyde demir yüklenme bulguları olmasına işaret etmektedir.

Tedavinin 24. ayında bakılan serum ferritin değerlerinde lösemi hastalarının değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak tedaviden sonra 60. ayda bakılan ferritin değerleri arasında anlamlı fark olmaması yine zamanla demir yükünün azalmış olmasına ve ferritin seviyesinin tüm gruplar için normal aralıkta saptanmış olmasına bağladık. Bunun yanında diğer demir parametrelerinin istatistiksel karşılaştırmalarına baktığımızda; TIBC ve UIBC değerlerinin kontrol grubunda lösemi ve transplant hastalarına göre daha yüksek bulunması kontrol grubundaki hastalarda demir eksikliği gelişmekte olduğunu düşündürmüştür. Aynı zamanda MCH değerlerinin solid tümör ve lenfoma hastalarında (Grup 1 ve Grup 2), lösemi ve transplant hastalarına göre daha düşük bulunması bu teorimizi desteklemektedir. Bulgularımız hiç kan transfüzyonu yapılmamış kemoterapi almış solid tümör ve lenfoma hastalarının özellikle tedaviden sonra 2. yılda demir eksikliği yönünden tetkik edilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

Asta Salmi ve arkadaşlarının çalışmasında serum demir parametreleri ve karaciğer MRG bulguları karşılaştırılmıştır. Transferrin saturasyonu ortalama değeri %25 olarak bulunmuş, TS'nin demir birikimini göstermede anlamlı bir gösterge olmadığı sonucu elde edilmiştir. (58) Bizim çalışmamızda da her grupta

transferrin saturasyonu %20-27 arasında değişmektedir ve gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Serum demiri sonuçları ile yüksek ferritin düzeyleri arası ilişki gösterilemedi, gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$) Acar ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı lösemi ve KİT tedavisi almış hastalarda demir parametreleri ile karaciğer MRG bulguları değerlendirilmiş; ES transfüzyon sayısı, transfüzyon volümü, serum ferritin yanında TS, TIBC değerleri ile MRG demir yüklenme bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (61) Halonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum demir ve transferrin saturasyonu ile anlamlı sonuç elde edilememiştir. Ancak tedavi izleminde bakılan demir parametrelerinde serum ferritin ile birlikte serum demir ve transferrin saturasyonu değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. (59) Bizim çalışmamızda hastaların son ferritin düzeyleri ile eş zamanlı diğer demir parametrelerine bakıldığı için anlamlı sonuç bulunmamış olabilir; tedavi ve takipte demir parametreleri ile izlem yapılmasının getirdiği sonuçların daha geniş çalışmalarda tartışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Acar ve arkadaşlarının çalışmasında ALT, AST, total ve direkt bilirubin değerleri ile demir yükü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (61) Bizim çalışmamızda da ALT, AST, direkt ve indirekt bilirubin değerlerinin ortalaması normal sınırlarda olup, gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) Talasemi hastalarında serum ferritin >3000 ng/mL olarak bulunan hastaların transaminazlarında yükseklik gözlemlendiğini belirten çalışmalar vardır. (67) Bizim çalışmamızda enzimlerin etkilenmemiş olması serum ferritin değerlerinin 3000 ng/mL kadar yüksek olmaması ile açıklanabilir.

Olca ve arkadaşlarının serum ferritin düzeyleri 1000 ng/mL'nin üzerinde olan hastalardan AML tanılı olanların %75'inde ve ALL tanılı olanların %40'ında karaciğerde demir birikimi gösterilmiştir. Eritrosit transfüzyonları yoğun olmasa bile demir birikimi saptanabildiğinden, bu birikimin kemoterapi tedavisinin yoğunluğu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. (60) Ville de Goyet ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada lösemi ve solid tümör tanılı pediatrik kanser hastalarında karaciğerde demir birikiminin birinci yılda %66, ikinci yılda %82 olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca demir birikimi ile alınan tedavinin yoğunluğu ve kan nakli sayısı arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada serum ferritin değeri >1000 ng/mL üzerinde olmasa dahi 1000 ml/m2 (yaklaşık 35 mL/kg) üzerinde transfüzyon alan hastalar ile yoğun tedavi alan hastaların demir birikimi açısından değerlendirilmesi önerilmiştir. Ayrıca karaciğerde demir birikiminin 1 yıl sonra hastalarda artış göstermesinin aldıkları tedavi yoğunlukları ve hepatotoksik ilaçlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (4) Daha ileri çalışmalarda hastaların aldıkları tedavi yoğunlukları ve risk gruplarının göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmasının doğru olacağını düşünmekteyiz.

Tam kan sayımı parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmasında transplant hastalarının RBC ve Hb değerlerinin solid tümör ve lenfoma hasta gruplarına göre anlamlı düşük bulundu. Aynı zamanda transplant hastalarının MCV değeri solid tümör ve lenfoma hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuçlar transplantasyon tedavisi almış hastaların makrositer anemi açısından nutrisyonel parametrelerini incelemeye yönlendirmiştir. Çalışmaya aldığımız tam kan sayımı

değerleri ile eş zamanlı bakılan nutrisyonel parametreler incelendiğinde transplant hastalarının %70'inde ($n=16$) folik asit veya vitamin B12 eksikliği mevcut olduğunu tespit ettik. Hastaların nutrisyonel eksikliklerine yönelik tedaviler sonrası tam kan sayımı parametrelerinin değişikliklerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; bulgularımız lösemi nedeniyle allojenik KİT yapılmış hastaların nakil öncesi ve sonrası aldıkları transfüzyon sayısı, volümü ve demir yüklerinin solid tümör ve lenfoma hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmasının ve şelasyon ihtiyacı gösteren hastaların olmasının bu hasta grubunda demir monitorizasyonunun daha yakın yapılması gerektiğine işaret etmektedir. Buna karşılık lösemi, solid tümör, lenfoma tanılı ve otolog PKHT uygulanmış olan hastaların tedavi sonrası zaman içinde ferritin düzeyinde kendiliğinden azalma olması bu hasta grubunda da şelasyon tedavisinin gerekli olmadığını düşündürmektedir. Son olarak hiç ES transfüzyonu almamış sadece kemoterapi almış solid tümör ve lenfoma hastalarının demir yüklenmesi yerine bir başka komplikasyon olan demir eksikliği gelişimi yönünden dikkatli monitorizasyonun gerekli olduğunu göstermektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde ve transplantasyonda demir birikiminin araştırıldığı bu çalışmamızda elde ettiğimiz ön veriler gelecekte daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak randomize çalışmalar ile desteklenerek kanserle uğraşan hekimlere yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

- 1- Demir bağlama kapasitesi ve total demir bağlama kapasitesi Grup 1 hastalarında Grup 2 ve 4'e göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 2- Demir bağlama kapasitesi ve total demir bağlama kapasitesi Grup 3 hastalarında Grup 2 ve 4'e göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 3- Son ferritin düzeyi Grup 1 hastalarında Grup 3 ve 4'e göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 4- Son ferritin düzeyi Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)
- 5- Demir ve transferrin saturasyonu parametreleri için gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)
- 6- Hemoglobin transplant hastalarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 7- Transplant hastalarında solid tümör ve lenfoma hastalarına göre MCV düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 8- Solid tümör ve lenfoma hastalarında lösemi ve allojenik KİT hastalarına göre MCH düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 9- Lösemi hastalarında solid tümör ve lenfoma hastalarına göre MCHC düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 10- Retikülosit sayısı ve yüzdesi için gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

- 11- Biyokimyasal parametre sonuçları (ALT, AST, Total ve direkt bilirubin, LDH, CRP) gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)
- 12- Hastaların tedavi sırasında aldığı toplam ES volümü solid tümör ve lenfoma hastalarında lösemi hastalarına ve allojenik KİT hastalarına göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 13- Allojenik KİT hastalarında solid tümör ve lenfoma tanılı hastalara göre ES sayı ve mg/kg/gün demir yükü düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 14- Lösemi hastalarında solid tümör ve lenfoma hastalarına göre ES sayı ve mg/kg/gün demir yükü düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 15- Lösemi ve allojenik KİT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)
- 16- Onkoloji ve otolog PKHT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)
- 17- Tüm hastaların ferritin değerlerini incelediğimizde en yüksek serum ferritin seviyelerine tedavinin 1. ve 3. aylarında ulaştığı, 3. aydan sonra zamanla azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası 12. ayda serum ferritin değerinin 500 ng/mL seviyesinin altına düştüğü belirlenmiştir.
- 18- Solid tümör ve lenfoma hastalarının son ferritin düzeylerini tedavi bitimi üzerinden geçen süreye göre incelediğimizde 1. yıldan sonraki tüm değerlerin

<300 ng/mL olduğunu, zaman geçtikçe ferritin düzeylerinin kendiliğinden gerilediği saptanmıştır.

- 19- Transplant hastaları içinde tedavinin 3. ay ferritin değeri tedavinin 6. ay ile tedavi sonrası 12., 24. aylarında bakılan ferritin değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) Tedavinin 6. ayındaki ferritin değeri tedavi sonrası 12. ve 24. ay ferritin değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 20- Tedaviden sonra 24. ay bakılan serum ferritin değerleri lösemi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$)
- 21- Tedavi sonrası 60. ay bakılan serum ferritin değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)
- 22- Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0.76, p=0.0001$)
- 23- Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES transfüzyon sayısı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0.71, p=0.0001$)
- 24- Transplant hastaları içinde son ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.79, p<0.05$) Aynı grupta son ferritin düzeyi ile toplam ES sayısı arasında da yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.80, p<0.05$)
- 25- Lösemi hastaları içinde son ferritin düzeyi ile toplam ES volüm arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.81, p<0.05$) Aynı grupta son ferritin düzeyi ile toplam ES sayısı arasında da yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.77, p<0.05$)

26- Solid tümör ve lenfoma hastaları içinde son ferritin düzeyi ile toplam ES volüm arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.62$, $p<0.05$) Aynı grupta son ferritin düzeyi ile toplam ES sayısı arasında da orta düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0.51$, $p<0.05$)



7. KAYNAKÇA

1. Nellis ME, Goel R, Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(5):903-13.
2. Trovillion EM, Schubert L, Dietz AC. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(5):396-400.
3. Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(1):27-31.
4. de Ville de Goyet M, Moniotte S, Robert A, Dupont S, Vermynen C, Veyckemans F, et al. Iron overload in children undergoing cancer treatments. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(12):1982-7.
5. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):e185-e224.
6. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Cabı Ünal E, editör. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Tümörler. Türkiye Klinikleri. 2021;1. Baskı(1):p.1-3.
7. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Jama.* 2003;290(12):1583-92.
8. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1218-27.

9. Board PDQPTE. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
10. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(4):448-50.
11. Gattermann N. The treatment of secondary hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(30):499-504, i.
12. Roubinian N, Carson JL. Red Blood Cell Transfusion Strategies in Adult and Pediatric Patients with Malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(3):529-40.
13. Mo YD, Delaney M. Transfusion in Pediatric Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clin Lab Med.* 2021;41(1):1-14.
14. Principles and Practice of Pediatric Oncology. David G Poplack PAP, editor 2015.
15. Mark E. Brecher M. TECHNICAL MANUAL OF THE AMERICAN ASSOC OF BLOOD BANKS. 15 ed 2005.
16. Roberts DJ, Yazer MH, Murphy MF. Practical Transfusion Medicine. New York, UNITED KINGDOM: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017.
17. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136(6):788-99.
18. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017;29(3):271-90.

19. Padhi P, Parihar GS, Stepp J, Kaplan R. Post-transfusion purpura: a rare and life-threatening aetiology of thrombocytopenia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
20. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med.* 2019;381(2):150-62.
21. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: academic press;* 2021.
22. Tzounakas VL, Valsami SI, Kriebardis AG, Papassideri IS, Seghatchian J, Antonelou MH. Red cell transfusion in paediatric patients with thalassaemia and sickle cell disease: Current status, challenges and perspectives. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(3):347-57.
23. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1271-80.
24. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):211-34.
25. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1174-94.

26. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001;115(2):239-52.
27. Brown K, Subramony C, May W, Megason G, Liu H, Bishop P, et al. Hepatic iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(5):309-12.
28. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang.* 2009;97(3):185-97.
29. Brissot P, Loréal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol.* 2016;64(2):505-15.
30. Daher R, Karim Z. Iron metabolism: State of the art. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(3):115-9.
31. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med.* 2012;366(4):348-59.
32. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron metabolism: from health to disease. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(3):210-8.
33. Brissot P, Troadec MB, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol.* 2019;26(1):80-8.
34. Lawen A, Lane DJ. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(18):2473-507.
35. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142(1):24-38.

36. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Adv Clin Chem.* 2016;75:71-97.
37. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2007;31 Suppl 3:S2-6.
38. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-603.
39. Chalès G, Guggenbuhl P. When and how should we screen for hereditary hemochromatosis? *Joint Bone Spine.* 2003;70(4):263-70.
40. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica.* 1998;83(5):447-55.
41. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood.* 2007;109(11):5027-35.
42. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, Harris EL, Acton RT, Press N, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. *Am J Med Sci.* 2003;325(2):53-62.
43. Khadivi Heris H, Nejati B, Rezazadeh K, Sate H, Dolatkah R, Ghoreishi Z, et al. Evaluation of iron overload by cardiac and liver T2* in β -thalassemia:

Correlation with serum ferritin, heart function and liver enzymes. J Cardiovasc Thorac Res. 2021;13(1):54-60.

44. Yamanishi H, Kimura S, Iyama S, Yamaguchi Y, Yanagihara T. Fully automated measurement of total iron-binding capacity in serum. Clin Chem. 1997;43(12):2413-7.

45. Brissot E, Savani BN, Mohty M. Management of high ferritin in long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation. Semin Hematol. 2012;49(1):35-42.

46. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood. 1997;89(3):739-61.

47. Blood Transfusion. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (CY)2014.

48. Vermylen C. What is new in iron overload? Eur J Pediatr. 2008;167(4):377-81.

49. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:443-50.

50. Fernandes JL. MRI for Iron Overload in Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(2):277-95.

51. George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. J Perianesth Nurs. 2003;18(2):96-114; quiz 5-7.

52. Z. K. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. Dicle Tıp Dergisi. 2013;40:521-8.

53. Restrepo-Gallego M, Díaz LE, Rondó PHC. Classic and emergent indicators for the assessment of human iron status. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(17):2827-40.
54. de Jongh AD, van Beers EJ, de Vooght KMK, Schutgens REG. Screening for hemosiderosis in patients receiving multiple red blood cell transfusions. *Eur J Haematol*. 2017;98(5):478-84.
55. Unal S, Cetin M, Hazirolan T, Yildirim G, Meral A, Birbilen A, et al. Number of erythrocyte transfusions is more predictive than serum ferritin in estimation of cardiac iron loading in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2014;38(8):882-5.
56. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
57. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. 2008;111(2):583-7.
58. Salmi A, Holmström M, Toiviainen-Salo S, Kanerva J, Taskinen M. Iron overload after allogeneic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Transplant*. 2020;24(8):e13846.
59. Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics*. 2003;111(1):91-6.

60. Olcay L, Hazirolan T, Yildirmak Y, Erdemli E, Terzi YK, Arda K, et al. Biochemical, radiologic, ultrastructural, and genetic evaluation of iron overload in acute leukemia and iron-chelation therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(4):281-92.
61. Acar S, Gözmen S, Bayraktaroğlu S, Acar SO, Tahta N, Aydınok Y, et al. Evaluation of Liver Iron Content by Magnetic Resonance Imaging in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia after Cessation of Treatment. *Turk J Haematol.* 2020;37(4):263-70.
62. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95-104.
63. Vag T, Kentouche K, Krumbein I, Reichenbach JR, Lopatta E, Renz DM, et al. Noninvasive measurement of liver iron concentration at MRI in children with acute leukemia: initial results. *Pediatr Radiol.* 2011;41(8):980-4.
64. Ruccione KS, Wood JC, Sposto R, Malvar J, Chen C, Freyer DR. Characterization of transfusion-derived iron deposition in childhood cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(9):1913-9.
65. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood.* 2005;106(4):1460-5.
66. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynik JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-61.

67. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J.

Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*. 2003;101(1):91-6.

