

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

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA DEMİR  
YÜKLENME DURUMUNUN KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Şükrü Alper AÇIKGÖZ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2015**

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

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA DEMİR  
YÜKLENME DURUMUNUN KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Şükrü Alper AÇIKGÖZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK**

**ANKARA**

**2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince üzerimde emeği olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık ve Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez yazımım süresince beni teşvik eden Fatih, Oğuz ve Emre'ye,

Tez kontrolörüm ve şahidim Ekin'e,

Hayatım boyunca yanımda olan aileme ve bu süreçte bana katlanan hayat arkadaşım Gamze Sade Açıkgöz'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Açıköz ŞA. Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Demir Yüklenme Durumunun Klinik ve Prognostik Önemi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2015.**

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2001-2015 yılları arasında tanı almış akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının tanı anındaki serum demir testlerine bakılarak, demir yüklenmesi ve bunun klinik ve prognoza etkisi araştırılmak istenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2001 – Nisan 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda AML tanısıyla izlenen ve tanı anında serum demir testleri istenmiş olan 103 hasta çalışmaya alındı. Serum demir testlerini etkilemesi muhtemel miyelodisplastik sendrom (MDS) veya diğer kronik hematopoetik hastalık hikayesi olan 21 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tıbbi hikayeleri, demografik özellikleri, kemik iliği aspirasyon/biyopsi ve sitogenetik analiz kayıtları, sitotoksik kemoterapiye yanıtları ve son durumları incelendi. Değişik transferrin saturasyonu (TS) ve ferritin değerleri eşik alınarak, demir yüklenmesi durumunun sıklığı ve klinik faktörlerle ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya uygun 82 AML hastasının ortalama transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri sırasıyla  $55 \pm 25$  ve  $1138 \pm 1742$  ng/mL idi. Kırk iki hastanın (%51,2) transferrin saturasyonu %50'den, 26 hastanın (%31,7) ferritin değeri ise şelasyon eşiği olan 1000 ng/mL'den yüksekti. Transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri sırasıyla %80 ve 700 ng/mL eşik değer alınıp, intensif tedavi alan AML hastalarında demir yüklenmesi incelendiğinde;  $TS \geq 80$  olan hastaların %53,3'ü indüksiyon mortalitesi olurken,  $TS < 80$  olan hastaların %16,1'inin kemoterapiyle beraber eksitus oldukları saptandı ( $p=0,009$ ). Ferritin  $\geq 700$  ng/mL ve ferritin  $< 700$  ng/mL olan hastalar arasındaki indüksiyon mortalite oranları sırasıyla %41,4 ve %10,9'du ( $p=0,001$ ). Benzer sonuçlar, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleriyle beraber oluşturulan gruplarda da bulundu ( $p=0,001$ ). Transferrin saturasyonu eşik değeri %60 alındığında ise demir yüklenmesinin miyelodisplazi-tedavi ilişkili hastalık grubuyla ilişkisi saptandı ( $p=0,029$ ). Demir yüklenmesinin, AML hastalarının total ve hastalısız sağkalımları ile ilişkisi bulunamadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, demir yüklenmesinin, AML hastalarında total ve hastalısız sağkalımlarına etkisi bulunmasa da indüksiyon mortalitesiyle ilişkili olması nedeniyle; gelecekteki benzer çalışmaların da katkılarıyla, AML ile ilgili tedavi ilişkili mortalite risk skorlama sistemlerine demir yüklenme durumu eklenebilir. Çalışmamız; MDS-demir yüklenmesi ile ilgili çalışmalardan yola çıkılarak, MDS'ye sitogenetik ve displastik özellikleri ile benzeyen miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML grubuyla demir yüklenmesinin birlikteliğini gösteren ilk çalışmadır. Bulgularımız prospektif, yüksek örneklem sayılı çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, demir yüklenmesi

## ABSTRACT

**Açıköz ŞA. Clinical and Prognostic Significance of Iron Overload Status in Acute Myeloid Leukemia Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2015.**

**Purpose:** In this retrospective study, we aimed to determine the iron overload and its clinical and prognostic effects by evaluating serum iron parameters at the time of diagnosis in acute myeloid leukemia (AML) patients who diagnosed in Hacettepe University Hospitals between 2001 and 2015.

**Material and Method:** One hundred and three AML patients whose serum iron tests were available at the time of diagnosis were followed by Hacettepe University Hospitals, Department of Hematology in between December 2001 and April 2015 were included in this study. Twenty one patients with a history of myelodysplastic syndromes (MDS) or other chronic hematopoietic diseases were excluded from the study because of probably affecting the serum iron tests. The medical histories, demographic characteristics, bone marrow aspiration/biopsy and cytogenetic analysis records of patients and their cytotoxic chemotherapy responses and final outcomes were examined. The frequency of iron overload status and its association with clinical factors were evaluated based on different threshold levels of transferrin saturation (TS) and ferritin.

**Results:** The mean transferrin saturation and ferritin levels of 82 AML patients who eligible for the study were  $55\pm 25$  and  $1138\pm 1742$  ng/mL, respectively. Forty two patients' ( $51,2$ ) transferrin saturation were higher than  $50$  and 26 patients' ( $31,7$ ) ferritin levels were higher than  $1000$  ng/mL which is the threshold level of iron chelation. When the threshold of iron overload of transferrin saturation and ferritin levels were determined as  $80$  and  $700$  ng/mL at AML patients which were treated by intensive treatment;  $53,3$  of patients with  $TS\geq 80$  had been induction mortality,  $16,1$  of patients with  $TS< 80$  were exitus during the induction chemotherapy ( $p=0,009$ ). The rates of induction mortalities between the patients with  $ferritin\geq 700$  ng/mL and  $ferritin< 700$  ng/mL were  $41,4$  and  $10,9$  respectively ( $p=0,001$ ). Similar results were found in groups which TS and ferritin values evaluated together ( $p=0,001$ ). When the threshold of iron overload of transferrin saturation was determined as  $60$ , iron overload was associated with myelodysplasia-treatment related AML group ( $p=0,029$ ). Iron overload was not associated with overall and disease free survival of AML patients.

**Conclusion:** Even iron overload was not associated with overall and disease free survival of AML patients, by the contribution of similar studies in the future, iron overload status will be add to the treatment related mortality scoring systems about AML, because of association with induction mortality in this study. Based on studies related to iron overload and MDS, this is the first study to determine the associations between iron overload and myelodysplasia-treatment related AML which has similar cytogenetic and dysplastic features with MDS. Our results should be supported by prospective, large sample size studies.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia, iron overload

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Akut Miyeloid Lösemi	3
2. 2. Demir Fizyolojisi	5
2. 2. 1. Demir Metabolizması	6
2. 2. 2. Demir Emilimi	7
2. 2. 3. Demirin Hücreler Tarafından Alınması	8
2. 2. 4. Demirin Depolanması	10
2. 2. 5. Demir Metabolizmasının Regülasyonu	11
2. 3. Demir Toksisitesi	14
2. 4. Demir Yüklenmesi	16
2. 4. 1. Hereditör Demir Yüklenmesi Hastalıkları	17
2. 4. 2. Sekonder Demir Yüklenmesi Hastalıkları	19
2. 5. Bir Demir Yüklenmesi Hastalığı olarak Miyelodisplastik Sendrom	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3. 1. Hastalar ve Çalışma Planı	26
3. 2. İstatiksel Analiz	27
3. 3. Etik Kurul Onayı	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	44

5. 1. AML Hastalarında Demir Yüklenme Durumu	44
5. 2. Demir Yüklenmesi için Yapılabilecek Tetkikler	45
5. 3. Demir Yüklenmesinin AML Hastalarında Prognoza Etkisi Var mıdır?	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

## SİMGELER ve KISALTMALAR

•O <sup>2-</sup>	: Süperoksit
•OH	: Hidroksil
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
APO-TF	: Apotransferrin
BMP-6	: Bone morphogenetic protein 6
BMPR	: Bone morphogenetic protein receptor
CBF	: Core binding factor
DCYTB	: Duodenal sitokrom B
DMT-1	: Divalent metal transporter 1
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FAB	: French-American-British
Fe <sup>+2</sup>	: Ferröz demir
Fe <sup>+3</sup>	: Ferrik demir
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
HH	: Herediter hemokromatozis
HIF	: Hypoxia inducible factor
HJV	: Hemojuvelin
HOLO-TF	: Holotransferrin
ICT	: Iron chelation therapy
IL-6	: İnterlökin 6
IL-6R	: İnterlökin 6 reseptörü
IPSS	: International prognostic scoring system
IRE	: Iron responsive element
IRP	: Iron regulatory protein
KML	: Kronik miyeloid lösemi
LCI	: Labil cellular iron



LPI	: Labil plasma iron
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MRI	: Magnetic resonance imaging
NTBI	: Non transferrin bound iron
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OD	: Otozomal resesif
OR	: Otozomal dominant
RA	: Refrakter anemi
RARS	: Refrakter anemi ring sideroblast
ROS	: Reactive oxygen species
RPC	: Realistic pathologic classification
SWOG	: Southwest Oncology Group
Tf- Fe <sup>+3</sup>	: Diferrik transferrin
TfR1	: Transferrin reseptör 1
TfR2	: Transferrin reseptör 2
TGF-β1	: Transforming growth factor β1
TS	: Transferrin saturasyonu
WPSS	: World Health Organization prognostic scoring system

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Demir emilimi	8
Şekil 2.2.	Demirin hücreler tarafından alınışı - Transferrin siklusu	10
Şekil 2.3.	Hepsidin ekspresyonunun regülasyonu	14
Şekil 2.4.	Demir ve reaktif oksijen türleri arasındaki reaksiyonlar	15
Şekil 2.5.	Demir yüklenmesinin patofizyolojisi	16
Şekil 2.6.	MDS'de transfüzyon bağımlılığının sağkalıma etkisi	23
Şekil 4.1.	İntensif tedavi alan 77 hastanın total sağkalımları	29
Şekil 4.2.	İntensif tedavi ile tam remisyon sağlanan 43 hastanın hastalıksız sağkalımları	30
Şekil 4.3.	Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 alındığında, demir yüklenmesinin total sağkalıma etkisi	34
Şekil 4.4.	Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, demir yüklenmesinin total sağkalıma etkisi	37
Şekil 4.5.	Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında oluşan hasta gruplarının total sağkalımları	40

## TABLOLAR

Tablo 2.1.	AML Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması	4
Tablo 2.2.	Vücut demir dağılımı	6
Tablo 2.3.	Hereditör demir yüklenmesi hastalıkları	18
Tablo 2.4.	Sekonder demir yüklenmesi hastalıkları	20
Tablo 2.5.	Şelasyon tedavisi başlama kriterleri	25
Tablo 4.1.	Hastaların demografik bilgileri ve tanıdaki hematolojik değerleri	28
Tablo 4.2.	Hastaların tanı anındaki tabakalandırılmış transferrin saturasyonu değerlerine göre dağılımı	31
Tablo 4.3.	Hastaların tanı anındaki tabakalandırılmış ferritin değerlerine göre dağılımı	31
Tablo 4.4.	İntensif kemoterapi alan 77 AML hastasının tabakalandırılmış transferrin saturasyonlarına göre, indüksiyon kemoterapi sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.5.	Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 alındığında, indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının dağılımı	33
Tablo 4.6.	Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 alındığında, indüksiyon mortalitesi olanların dağılımı	33
Tablo 4.7.	İntensif kemoterapi alan 77 AML hastasının tabakalandırılmış ferritin değerlerine göre, indüksiyon kemoterapi sonuçlarının karşılaştırılması	35
Tablo 4.8.	Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının dağılımı	36
Tablo 4.9.	Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, indüksiyon mortalitesi olanların dağılımı	36
Tablo 4.10.	Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında oluşan hasta gruplarının indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının dağılımı	38

Tablo 4.11. Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında oluşan hasta gruplarının indüksiyon mortalitesi durumlarının dağılımı	39
Tablo 4.12. Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı	41
Tablo 4.13. Transferrin saturasyonu eşik değeri %60 alındığında, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı	41
Tablo 4.14. Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı	42
Tablo 4.15. Transferrin saturasyonu eşik değeri %60 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı	43
Tablo 5.1. AML Realistik Patolojik Sınıflandırması	49

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut miyeloid lösemi (AML); kemik iliğindeki miyeloid öncü hücrelerin proliferasyonu ve birikimi ile karakterize, hematopoetik yetmezlikle sonlanan, klonal bir hastalıktır. Erişkinlerde görülen en sık lösemi tipidir (1). Prognozu belirleyen en önemli parametreler; hastanın yaşı, performans durumu, lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleridir (2). Hastalığın sınıflandırılmasında; 1976 yılında yayınlanan FAB sınıflaması ve 2008 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması yer almaktadır. Güncel olarak kullanılan Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre AML; rekürren sitogenetik bozukluklarla seyreden, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden, tedavi ile ilişkili olan ve başka şekilde sınıflanamayan olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır (3).

Demir organizmadaki temel metabolik süreçler için gerekli esansiyel bir mineraldir (4). Vücuttan aktif demir atılım sisteminin olmaması nedeni ile demir homeostazı öncelikle intestinal demir emilimi düzeyinde regüle edilir (4-6). Demir emiliminin regülasyonunda defekt ya da baypas olduğunda demir fazlasını atacak aktif sistem olmadığı için demir yüklenmesi gelişir (4). İhtiyaç fazlası demir reaktif oksijen türleri oluşumuna ve dolayısıyla hücre hasarına katkıda bulunur (7, 8). Demir yüklenmesi hastalıkları; primer (herediter) ve sekonder (akkiz) olmak üzere ikiye ayrılır. Primer demir yüklenmesi, demir dengesinin regülasyonu ile ilgili kalıtsal bozukluklarla ilgiliyken, sekonder demir yüklenmesi hemen her zaman diğer genetik veya akkiz hastalıkların sonucu gelişir (7).

Demir yüklenmesinin zararlı etkileri ile ilgili bilgilerimiz, en çok  $\beta$ -talasemi major hastalarındaki deneyimlerimizden gelmektedir. Benzer şekilde demir birikimi ile ilişkili klinik komplikasyonlar ve azalmış sağkalım, miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında da görülmektedir (9). MDS hastalarında demir yüklenmesinin esas nedeni, kronik transfüzyon tedavisidir (10). Ayrıca, inefektif eritropoez nedeniyle ince bağırsaktan demir emilimi uyarılarak, düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı gelişmesinden bile önce hastalarda demir birikimi başlar (11). Çeşitli çalışmalarda demir yüklenmesi durumunun MDS hastaları için bağımsız bir risk faktörü olduğunun saptanmasından

yola çıkararak; bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2001-2015 yılları arasında tanı almış çalışmamıza uygun AML hastalarının tanı anındaki serum demir testlerine retrospektif bakarak, demir yüklenmesi ve bunun klinik ve prognoza etkisi araştırılmak istenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi; kemik iliğindeki miyeloid öncü hücrelerin proliferasyonu ve birikimi ile karakterize, hematopoetik yetmezlikle sonlanan, klonal bir hastalıktır. Erişkinlerde görülen en sık lösemi tipidir (1). Erkeklerde, kadınlardan biraz daha fazla görülür (12). Hastalığın insidansı 3-5/100.000 arasında değişmektedir (2). Yüksek doz radyasyon maruziyeti, kronik benzen maruziyeti ve belki de tütün dumanının kronik inhalasyonu, lenfoma ve hematolojik olmayan kanser hastalarının aldığı intensif kemoterapiler hastalığın insidansını arttırmaktadır (12). AML'nin insidansı yaşla artmakla beraber, hastalığın ortalama tanı yaşı 65 ila 75 arasındadır (1). Tanı koyabilmek için; ilik veya kanda blast sayısının %20 veya daha fazla olması gerekmektedir (13). Prognozu belirleyen en önemli parametreler; hastanın yaşı, performans durumu, lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleridir (2). AML tedavisi; en azından bir seri intensif indüksiyon kemoterapisi ardından intensif konsolidasyon tedavisi ve sonrasında idame tedaviden oluşur. Ayrıca, seçilmiş hastalarda otolog ve allojenik kök hücre nakli de yapılabilir (1).

AML'nin sınıflandırılmasında, yaklaşık 3 dekat boyunca FAB sınıflaması kullanılmıştır. 1976 yılında önerilen FAB sınıflamasıyla; tutarlı morfolojik ve sitokimyasal çerçeve sağlanarak, genetik lezyonların önemi anlaşılmıştır. Örneğin akut promiyelositik lösemi ve anormal eoziofilli akut miyelomonositik lösemi gibi bazı durumlarda morfolojik özellikler genetik anormalliği tahmin etmemizi sağlamıştır ancak morfolojik – genetik korrelasyonlar her zaman mükemmel olmamıştır. Genetik bulgular prognozu ve lösemnin biyolojik özelliklerini, morfolojiden daha tutarlı şekilde öngörebilmiştir. Üstelik birçok vakada ne morfoloji ile genetik defektler arasında bağlantı vardır ne de altta yatan genetik ve moleküler defektler aydınlatılabilmektedir. Yani, FAB sınıflaması AML'nin morfolojik heterojenitesini gösterse de, her zaman hastalığın genetik veya klinik çeşitliliğini yansıtamamıştır (3). 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sitogenetik ve displazi bilgilerini dahil ederek, tedavi stratejilerini belirleyebilecek prognostik alt gruplar oluşturan yeni bir sınıflama sistemi geliştirmiştir.

DSÖ sınıflamasının, FAB sınıflamasına göre, iki çok önemli farkı vardır: AML tanısı koyabilmek için blast yüzdesini %30'dan %20'ye çekmek ve AML vakalarını klinik ve biyolojik alt gruplara kategorize etmek. 2008 yılında revizyon yapılan DSÖ sınıflamasına göre AML; rekürren sitogenetik bozukluklarla seyreden, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden, tedavi ile ilişkili olan ve başka şekilde sınıflanamayan olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2. 1) (3).

**Tablo 2.1.** AML Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

❖ <b>Rekürren sitogenetik bozukluklarla seyreden</b>	❖ <b>Başka şekilde sınıflanamayan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21) (q22;22)</li> <li>• t(15;17) (q22;q11-12)</li> <li>• inv16 ya da t(16;16) (q13;q22)</li> <li>• 11q23 bozuklukları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal farklılaşma gösteren AML</li> <li>• Maturasyonsuz AML</li> <li>• Maturasyonlu AML</li> <li>• Miyelomonositer lösemi</li> <li>• Monoblastik veya monositik lösemi</li> <li>• Eritroid lösemi</li> <li>• Megakaryoblastik lösemi</li> <li>• Bazofilik lösemi</li> <li>• Miyelofibrozisli akut panmiyelozis</li> <li>• Miyeloid sarkoma</li> </ul>
❖ <b>Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS öyküsü yok</li> <li>• MDS öyküsü var</li> </ul>	
❖ <b>Tedavi ilişkili AML/MDS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkilleyici ajana bağlı</li> <li>• Topoizomerez II inhibitörlerine bağlı</li> <li>• Diğer</li> </ul>	

Rekürren sitogenetik bozukluklarla seyreden AML alt tipinde; DSÖ, genellikle de novo AML ile ilişkilendirilen 4 rekürren genetik bozukluk tanımlamıştır ki bunlar AML hastalarının yaklaşık %30'unu oluştururlar. Genetik bulgularla, morfoloji arasında güçlü bağlantıları olan t(15;17), t(8;21) ve inv(16) veya t(16;16) ile seyreden AML vakalarında, genetik bozukluk genellikle kan ve iliğin mikroskopik değerlendirilmesiyle öngörülebilir. Ayrıca, bu genetik bozukluklarla giden AML'ler farklı kliniklerle ve tedaviye olumlu cevapla seyrettikleri için farklı klinikopatolojik antiteler olarak düşünülebilirler. 11q23 bozuklukları ise çoğu kez miyelomonositik ya da monositik farklılaşmayla seyreder ve sadece morfoloji yardımıyla her zaman predikte edilemez.



Birçok seride displazi ile seyreden AML alt tipinde; DSÖ sınıflaması, MDS ilişkili AML'nin biyolojik ve klinik önemini ayırt etmiştir. Bu alt tipin tanısı, aşikar AML başlangıcından en az 6 ay önce MDS hikayesi belgelenmiş olanlarda kolaylıkla konulmuş olur. Ancak, akut lösemi ile prezente olan vakalarda MDS ilişkili AML tanısı koymak çok daha zordur. Birçok seride displazinin morfolojik kanıtının gösterilmesi, dünya çapında kabul edilen pratik tanı koydurucu görüş olmakla beraber DSÖ sınıflamasında ise; kan veya ilikte blast sayısının en az %20 olduğu durumda, bu blastların en az %50'sinde iki veya daha fazla miyeloid seride displazi varlığında tanı konulur (3). Bu gruptaki hastaların klinik prognozu ilk gruptakilere göre bozulmuştur (14). Bazı çalışmalarda multiseri displazilerinin, olumlu sitogenetiğe sahip hastalarda, bağımsız bir prognostik faktör olduğu fakat kötü riskli genetiğe sahip hastalarda ek bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (3).

Tedavi ilişkili AML/MDS alt tipi ise; alkilleyici ajan ilişkili ve topoizomeraz II inhibitörü ilişkili olmak üzere, neden olan tedaviye göre, ikiye ayrılır. Ajana maruz kalınan zaman sonrası hastalığın ortaya çıkma süresi yaklaşık olarak sırasıyla 4-7 yıl ve 6 ay-5 yıl arasındadır. Alkilleyici ajan ilişkili tipte miyelodisplastik özellikler görülürken, diğer tipte miyelodisplazi fazı görülmeden, belirgin monositik içerikli aşikar akut lösemi görülür (3). Genel olarak bu alt grubunda tedaviye yanıtı kötüdür (14). Başka şekilde sınıflanamayan AML alt tipinde ise; diğer major kategorilerden herhangi birini karşılayamayan vakalar bulunur (3). Sitogenetik bozukluk bulunmayan şekilde tanımlanan bu alt grup, tüm vakaların %30'unu oluşturur (14).

## **2.2. Demir Fizyolojisi**

Demir organizmadaki temel metabolik süreçler için gerekli esansiyel bir mineraldir (4). Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen ve enerji metabolizmasında görev alan birçok protein ve enzime kofaktörlük yapar (5). Demir vücutta emilim, taşınma, depolanma ve fonksiyon sırasında iki oksidasyon durumu olan ferröz ( $Fe^{+2}$ ) veya ferrik ( $Fe^{+3}$ ) şekilde bulunur. Demirin redoks potansiyeline sahip olması bir taraftan organizma için yararlıyken diğer taraftan demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir; hücresel elemanlar için ileri derecede toksik olan

serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar (15). Bu nedenle demir homeostazisi; hücrel ve sistemik regülasyonla sıkı şekilde kontrol altındadır. Regülasyon mekanizmalarında meydana gelecek herhangi bir aksaklık demir metabolizma bozukluklarına sebep olur (16).

### 2.2.1. Demir Metabolizması

İnsan vücudunda yaklaşık 3-5 gram demir bulunur (5). Bunun büyük kısmı hemoglobin yapısında (%65), yaklaşık %10'luk kısmı miyoglobin, dokulardaki sitokrom ve enzimlerin yapısında geri kalan kısmı ise karaciğer, retikuloendotelyal sistem makrofajları ve kemik iliğinde depo halinde bulunur. Günlük diyetle 15-20 mg demir alınırken bunun ancak 1-2 mg'ı emilir (17).

**Tablo 2.2.** Vücut demir dağılımı (14)

<b>Ortalama Erişkin İnsan</b>	<b>Erkek (gram)</b>	<b>Kadın (gram)</b>	<b>%</b>
Hemoglobin	2,4	1,7	65
Ferritin ve Hemosiderin	1,0 (0,3 – 1,5)	0,3 (0 – 1,0)	30
Miyoglobin	0,15	0,12	3,5
Hem içeren enzimler	0,02	0,015	0,5
Transferrin bağlı demir	0,004	0,003	0,1

Diyetle alınan demir ancak dökülen intestinal mukoza hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıplarıyla oluşan bazal demir kaybını kompanse edebilir. Eritropoez ve fizyolojik süreçler için gerekli olan demirin %90-95'i makrofajlardaki demir döngüsüyle sağlanır (6, 18).

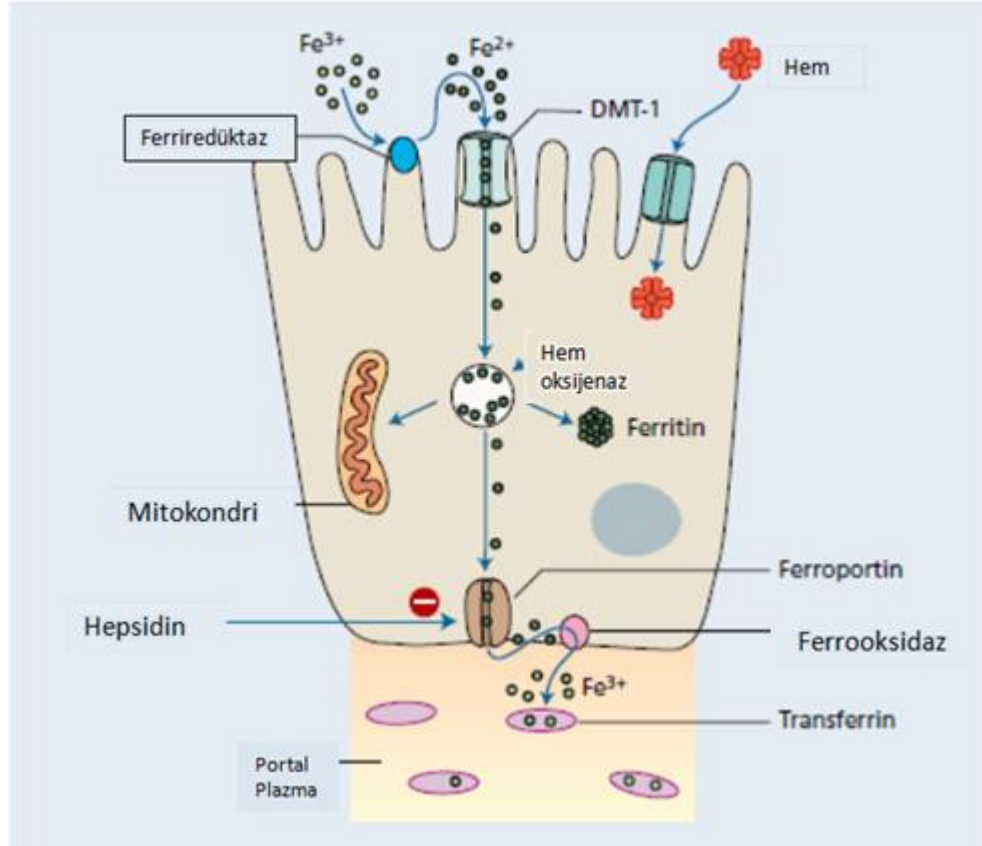
Demir; gıdalarda ferrik hidroksit, ferrik protein ve hem-protein kompleksleri halinde bulunur. Demirin miktarı ve bağırsaktan emilim oranı gıdadan gıdaya değişkenlik gösterir. Et -özellikle de karaciğer- sebze, yumurta ve süt ürünlerine göre demir kaynağı açısından çok daha zengindir. Günlük alınan demirin normalde %5-

10'luk kısmı emilirken gebelik, demir eksikliği anemisi gibi durumlarda bu oran %20-30'a kadar çıkabilir. Fakat bu durumlarda dahi diyetteki demirin büyük bir kısmı emilemez (14).

### 2.2.2. Demir Emilimi

Diyet demiri çoğunlukla duodenumdan ve jejunumun proksimal kesiminden emilir (7). Et kaynaklı hem demiri ile et dışı gıdalardan alınan inorganik demirin emilimi birbirinden farklıdır (15). Hem demirinin emilim mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (4-6, 17, 18). Hem demirinin hem taşıyıcı proteinlerle enterositlere alındığı sonrasında hem oksijenaz enzimiyle sindirilerek açığa çıkan ferröz demirin, inorganik demir emilim yolunu takip ettiği düşünülmektedir (5, 17). Hem demirinin emilinde, inorganik demir emiliminde gereken duodenal düşük pH, askorbik asit, sitrat gibi faktörlere gereksinim olmaması ayrıca hem demiri emiliminin besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan etkilenmemesi sebebiyle hem demirin yararlanımı hem dışı demire göre daha yüksektir. Bu nedenle hem demiri ağırlıklı batı diyetiyle beslenen Kuzey Amerika ve Avrupa toplumlarında demir eksikliği görülme oranı düşüktür (15).

Demirin emilim sürecinde; demirin ferröz duruma indirgenmesi, apikal alım, hücre içi depolama ya da bazolateral salıverme olmak üzere çeşitli basamaklar yer alır (7). Diyetteki hem dışı demiri ferrik ( $Fe^{+3}$ ) formdadır ve emilmek için öncelikle duodenal sitokrom B (DCYTB) gibi membrana bağlı ferriredüktazlarla ferröz ( $Fe^{+2}$ ) forma dönüştürülmelidir (18, 19). Ferröz demir enterositin apikal membranında yer alan divalent metal transporter (DMT-1) ile enterosit içine alınır (4-6, 17-19). Demir enterosite girdikten sonra 2 yolu izleyebilir; ya hücre içinde kullanılmak üzere depolanır ki kullanılmazsa enterositin yaşlanıp dökülmesiyle lümeninden kaybedilir ya da bazolateral membranda bulunan ferroportin aracılığıyla plazmaya taşınır (6, 19). Retiküloendotelyal sistem makrofajlarında, hepatositlerde ve plasental sinsityotrofoblastlarda da bulunan ferroportin vücuttaki tek demir eksporteridir (17). Ferröz formda olan demir öncelikle membran bağlı hephaestin ile ferrik forma dönüştürülüp plazmada transferrine bağlanır (4-6, 17-19).



Şekil 2.1. Demir emilimi (14)

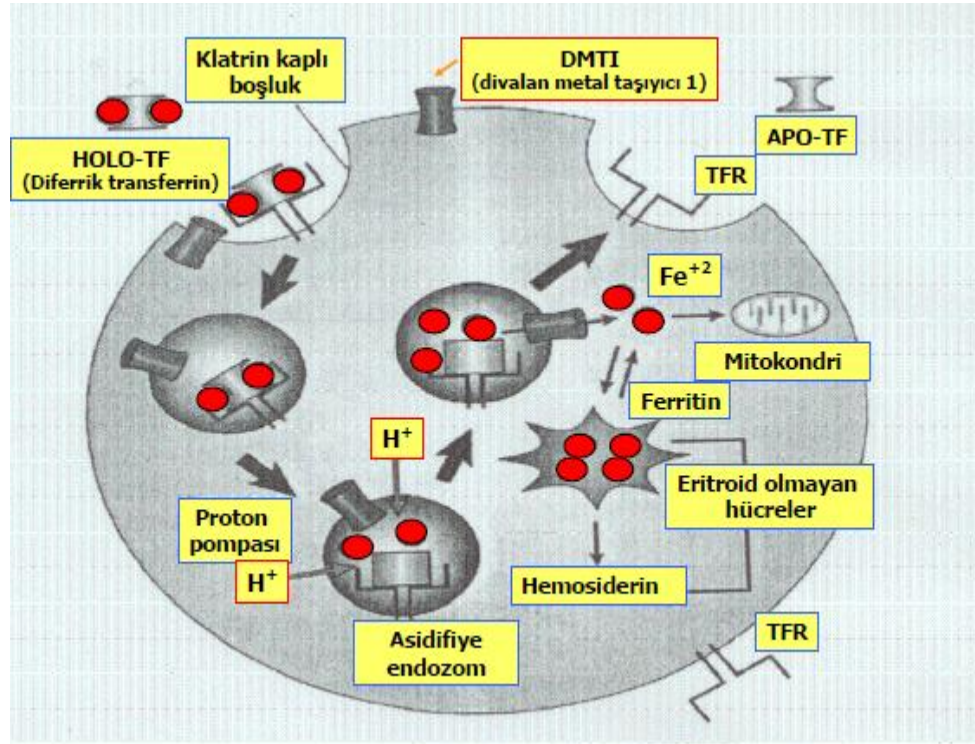
### 2.2.3. Demirin Hücreler Tarafından Alınması

Transferrin başlıca karaciğerden sentezlenen ve salınan, yarılanma ömrü 8 gün olan bir glikoproteindir (5). Transferrin her biri birer demir atomu bağlayabilen 2 bölgeye sahiptir (6). Demir ve transferrin arasındaki bağ pH ile ilişkilidir. Fizyolojik plazma pH'sında transferrin ve demir arasındaki bağ çok sıkıyken, pH'nın 5'in altına düştüğü asidik ortamlarda bu bağ ortadan kalkar (5). Plazmada apotransferrin (demir bağlı olmayan transferrin), monoferrik ve diferrik transferrin olmak üzere 3 formda bulunur (14). Fizyolojik şartlarda transferrinin demir bağlama kapasitesinin yaklaşık üçte biri saturelidir (6). Transferrine bağlı demir redoks inert durumdadır. Demir yüklenmesinde tüm transferrin bölgeleri doyararak transferrin bağlı olmayan demir-non

transferrin bound iron - (NTBI) oluşmaya başlar ve transferrinin tamponlayıcı etkisi sona erdiği için oksidatif hasara zemin hazırlanır (5).

Plazmadaki transferrin-demir kompleksi, demir ihtiyacı olan hücrelerde bulunan transferrin reseptör 1'e (TfR1) bağlanır (19). Hücreler demir ihtiyacıyla orantılı şekilde reseptör sentezleyip hücre yüzeyine yerleştirirler (15). Transferrin-TfR1 kompleksi hücre içine reseptör aracılı endositoz ile alınır. Kompleks, hücre zarının klatrin kaplı bölümünün invajine olmasıyla endozom içine girer. Klatrinler ayrıldıktan sonra endozom içi, proton girişiyle asidifiye edilir. Asidik ortam transferrin-TfR1 kompleksinde yapısal değişikliğe neden olur ve serbest demirin açığa çıkmasına yol açar (4, 19). Ferrik demir endozomal ferriredüktaz ile redükte edildikten sonra DMT1 aracılığı ile sitoplazmaya geçer (6). Demir burada ya -eritrosit öncülü hücrelerde-mitokondriye geçerek hem sentezine katılır ya ferritin şeklinde depolanır ya da diğer metabolik süreçlerde kullanılır (15). Geriye kalan endozomu takiben lizozom oluşmaz ve böylece demirini bırakmış transferrin-reseptör kompleksi sindirilmeyerek tekrar kullanılmak üzere hücre membranına yönlendirilir (12). Böylece transferrin siklusu tamamlanmış olur.

Vücuttaki birçok hücre demir ihtiyacına göre TfR1 sentezler. Bunlar arasından bazı hücre tipleri ise demir alımı için transferrin siklusuna sıkı sıkıya bağlıdır. TfR1 geni hasarlı farelerde birçok hücrenin gelişiminin normal olduğu görüldüyse de nöroepitelyal, eritrosit ve lenfosit öncülü hücrelerin farklılaşması için TfR1'e gereksinimi olduğu görülmüştür. Eritropoez sürecinde hemoglobin üretimi için TfR1 ve transferrin siklusunun rolü eritrosit öncülü hücreler için aşikar olsa da lenfopoez ve nöroepitelyal sistem için neden bu kadar gerekli olduğu ise şu an için net değildir (19). Transferrin reseptör 2'nin (TfR2) vücuttaki dağılımı ise hepatositler ve farklılaşmış eritroblastlarla sınırlıdır. Transferrin reseptör 2'nin, TfR1'e göre transferrini 30 kat daha düşük kuvvetle bağlaması; demirin hücreler tarafından alınmasında küçük bir pay sahibi olduğunu düşündürmektedir. Dolaşımdaki demir yüklü transferrine duyarlı olduğu ve hepsidin ekspresyonunun kontrolünde görevli olduğu dolayısıyla TfR2'nin asıl görevinin regülasyonla alakalı olduğu düşünülmektedir (5).



**Şekil 2.2.** Demirin hücreler tarafından alınışı - Transferrin siklusu (20)

Enterositlerin emilim sırasında DMT1 aracılığı ile apikal membranlarından demiri hücre içine almaları, makrofajların yaşlanmış eritrositleri fagosite ederek hemoglobinden ortaya çıkan demiri vakuolar membranlarından yine DMT1 ile hücre içine almaları, hepatositlerin TfR1'in yanı sıra TfR2 aracılığıyla demiri hücre içine almaları; demirin hücreler tarafından alınışının diğer örnekleridir (15).

#### 2.2.4. Demirin Depolanması

İhtiyaçlar dışında kalan hücre demiri ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Vücudun ana depo demiri olan ferritin, 4500 demir atomunu bağlayabilmektedir (5, 6). H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere 2 farklı ferritin alt ünitesi vardır. Bir ferritin molekülü 24 adet alt ünitelerden oluşmaktadır. Bu alt ünitelerin farklı oranlardaki birleşimi, dokudan dokuya değişkenlik göstermektedir (4,5,12). H-ferritin gelen ferröz demirin oksidasyonu için gerekli ferooksidaz aktivitesine sahipken, L-ferritin etkili nükleasyon ve mineralizasyondan sorumludur (8). L-ferritin daha çok demir depolayan dokularda

bulunurken, H-ferritin ise demiri hızlı alıp veren hücrelerde bulunur (5). Demir ferritin şeklinde depolanarak; çözünür, toksik ve redoks aktif olmayan, biyoyararlanımı yüksek formda bulunur. Böylece ferritin, hücreleri demir aracılı oksidatif strese karşı korumuş olur (4, 6). Plazma ferritin konsantrasyonunun vücut depo demiri ile korrelasyonunun olmasından dolayı demir metabolizması hastalıklarının tanısında serum ferritin değerini ölçmek önemlidir (12).

Vücut depo demirinin küçük bir kısmını karşılayan hemosiderin, ferritinin lizozomlarda kısmi yıkımı ile oluşur (17). Ağırlığının yaklaşık %25 ila 30'u kadar demir içerir. Çoğunlukla makrofajlarda bulunsa da patolojik durumlarda vücudun çoğu organında birikebilir (12).

### **2.2.5. Demir Metabolizmasının Regülasyonu**

Demir homeostazının kontrolünde; DMT1, ferroportin, hepsidin, TfR2 ve HFE proteininin anahtar rolü vardır, öyle ki; DMT1 haricinde, diğerlerinin mutasyonu durumunda hereditör hemokromatozisin farklı tipleri ortaya çıkar (21). Vücuttan aktif demir atılım sisteminin olmaması nedeni ile demir homeostazı öncelikle intestinal demir emilimi düzeyinde regüle edilir (4-6). Hepatositlerde sentezlenen 25 amino asitlik bir polipeptid olan hepsidin, demir homeostazının major regülatörüdür (14). Plazmaya olan demir trafiği başlıca hepsidin tarafından kontrol edilmektedir (5). Hepsidin, intestinal demir emilimini ve retikuloendotelyal sistem makrofajlarında gerçekleşen demir siklusunu idare eder. Bunu; enterosit, makrofaj, hepatosit ve diğer hücrelerin membranındaki ferroportine bağlanarak, ferroportinin internalizasyonuna ve lizozomal yıkımına sebep olarak yapar (6). Memeli hücrelerindeki demirin tek eksporteri olan ferroportinin yıkımı, intraselüler demir retansiyonuna yol açar. Ayrıca hepsidin, DMT1'in proteozomal yıkımına da katkıda bulunur (5). Hepsidin; demirin dolaşıma ferroportin aracılı salınımını azalttığı için hipoferremi hormonu olarak görev yapar. Sonuç olarak gelişen demir retansiyonu; duodenal enterositlerde diyet demiri emiliminin, retikuloendotelyal makrofajlarda ise demir döngüsünün azalmasına sebep olur (8).

Hepsidin üretimi; vücuttaki demir durumu, inflammatuar sitokinler, hipoksi ve eritropoetik talep doğrultusunda düzenlenir. Serumdaki demir seviyesinin yüksekliğinin göstergesi olan yüksek diferrik transferrin düzeyi, benzer şekilde yüksek karaciğer demir içeriği ve inflammatuar durumlarda -mikroorganizmaları demirden mahrum bırakmak için- IL-6 gibi sitokinlerin yükselmesi; hepsidin ekspresyonunu uyarır (6). Tip 2 akut faz reaktanı olan hepsidin, defensinlere benzeyen yapısı nedeniyle ilk kez antimikrobiyal olarak tanımlanmıştır. Fakat antimikrobiyal etki gösterebilmesi için hepsidinin dolaşımda bulunan konsantrasyonundan çok daha yüksek konsatrasyonda olması gerekmektedir (8). Demir eksikliği, hipoksi ve artmış eritropoetik aktivite ise hepsidin transkripsiyonunu inhibe eder (5).

Karaciğer demir depoları, ekstraselüler sinyal molekülü olan “bone morphogenetic protein 6” (BMP-6)’nın hepatik ekspresyonunu etkiler. BMP-6’nın, hepatosit BMP reseptörleriyle etkileşimi, SMAD proteinleri yoluyla intraselüler sinyal iletimini başlatarak hepsidin transkripsiyonunu artırır. Hemojuvelin, BMP-6’nın başlattığı sinyal yolağını, BMP koreseptörü olarak güçlendirir. Dolaşımdaki demir ise hepsidini, transferrinle ve iki reseptörünün HFE proteiniyle olan etkileşimiyle regüle eder (8). Plazma demir seviyesi azaldığında; TfR1, HFE ve TfR2’nin etkileşimini engelleyerek hepsidine giden sinyali bloklar. Plazma demir seviyesi ve transferrin saturasyonu yükseldiğinde ise; holotransferrin, HFE ve TfR1’i ayırarak, HFE/TfR2 sinyal kompleksinin oluşmasına izin verir (5).

Hipoksi durumunda ise “hypoxia inducible factor” (HIF) transkripsiyon faktörleri, membran proteazı olan matriptase-2’nin ekspresyonunu arttırlar. Matriptase-2, hemojuvelini hepatoselüler yüzeyden ayırarak BMP-6 sinyal yolağını zayıflatır. Flebotomi, hemoliz ve eritropoetin verilmesi gibi durumlarda artan eritropoez ise, belki de eritroid öncüllerden salınan moleküller aracılığıyla oluşan sinyalle, hepsidin ekspresyonunu önemli derecede azaltır. Eritropoetik aktivitenin hepsidin ekspresyonu üzerinde vücut demir durumuna göre daha fazla etkisi vardır (8).

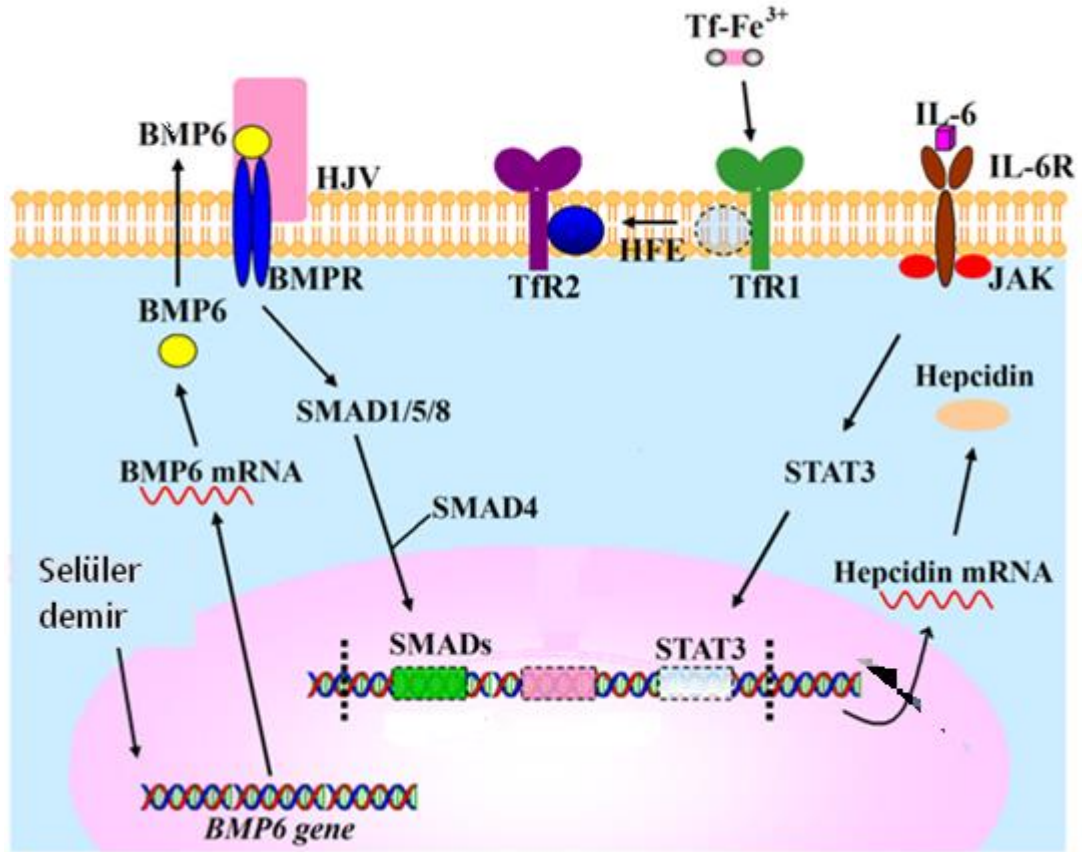
Uzamış inflammatuar durumlarda patolojik seviyeye çıkan hepsidinin kronik hastalık anemisiyle olan ilişkisi; demirin depo durumunda kalması, eritropoez sürecindeki hücrelerin demiri kullanamaması ve hipoferremi yapması nedeniyledir.



Bunun aksine hepsidin eksikliği veya az sayıda vaka olmakla beraber hepsidine dirençli ferroportine sahip hastalarda; diyet demirinin kontrolsüz emilimi ve demirin progresif dokulara birikimi ile karakterize hemakromatozis özellikleri görülür (5).

Hücrel demir homeostazı ise “iron regulatory protein” (IRP) - 1 ve 2 ile sağlanır. IRP’ler; demir alımı, depolanması, kullanımı ve eksportu ile ilgili proteinleri kodlayan mRNA’nın translasyona uğramamış kısımlarında bulunan “iron responsive element” (IRE)’lere bağlanır. Hücrelerdeki demir yetersiz kaldığında; IRP’ler; ferritin ve ferroportini kodlayan mRNA’lardaki IRE’lere yüksek afiniteyle bağlanarak translasyonlarını baskılayarak, TfR1 ile ilgili mRNA’daki IRE’lere bağlanarak yıkımını engeller. Hücrelerdeki demir fazlalaştığında ise; IRP’ler IRE’lere bağlanmayarak ferritin ve ferroportin sentezini artırırken, TfR1’in yıkımını artırır (18). Yani; sistemik demir metabolizması çoğunlukla transkripsiyonel seviyede regüle edilirken, hücrel demir dengesi genellikle posttranskripsiyonel mekanizmalarla kontrol edilir (5).

İki IRP’yi de kodlayan genler inaktive edildiğinde farede embriyonik dönemde ölümcül hasar gelişir. Sadece IRP1 geninin tahrip edildiği farelerde ise görülebilen fenotipik abnormalite saptanmamıştır. IRP2 geninin tahribi sonucu farelerde mikrositik, hipokromik anemi ile karakterize demir homeostazı bozukluğu gelişir (19). Tek tek IRP1 veya IRP2’nin hasara uğratılmasının ölümcül olmaması, bu proteinlerin birbirlerinin işlevsel yedekleri olduğunu gösterir (5). İnsanlarda ve farelerde spontan IRE mutasyonları tanımlanmıştır. L-ferritin IRE hasarı sonucu; belirgin oküler bulgularla ve serum ferritin yüksekliği ile giden hiperferritinemi-katarakt hastalığı meydana gelir. Ailesel demir yüklenme hastalığı olan bir japon ailede, H-ferritin hasarı ilişkisi saptanmıştır. Farede ferroportin IRE’sinin oluşmasını engelleyen bir mutasyonun ise, ender rastlanan, kompleks bir demir homeostazı bozukluğuna sebep olduğu görülmüştür (19).



BMP-6: Bone morphogenetic protein 6, BMPR: Bone morphogenetic protein receptor, HJV: Hemojuvelin, Tfr2: Transferrin reseptörü 2, Tf-Fe<sup>3+</sup>: diferrik transferrin, Tfr1: Transferrin reseptörü 1, IL-6: İnterlökin 6, IL-6R: İnterlökin 6 reseptörü.

Şekil 2.3. Hepcidin ekspresyonunun regülasyonu (22)

### 2.3. Demir Toksisitesi

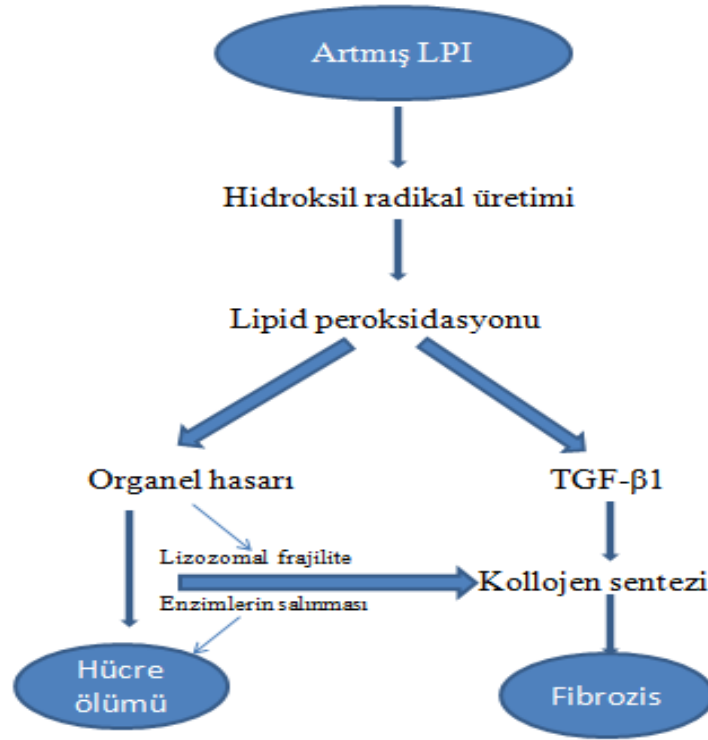
Demir her ne kadar yaşam için vazgeçilmez de olsa, fazlalığı durumunda dokulara zarar verir. Aerobik ortamlarda serbest oksijen radikallerini üretebilmesiyle demir; potansiyel zararlı bir öğeye dönüşür. Serbest radikaller, normal hücresel mekanizmalar gereği üretilirler. Bununla birlikte, süperoksit ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) ve hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ) radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin (reactive oxygen species - ROS) aşırı üretimi sonucu hücresel hasar meydana gelebilir. Hücrelerin metabolik ihtiyacını aşan demir, bazal ROS konsantrasyonunun artmasına ve dolayısıyla oksidatif strese sebep olur. Demir ve ROS arasındaki reaksiyonlar şekil 2. 4'de gösterilmiştir (7).

<b>REDÜKSİYON</b>
$\bullet\text{O}^{2-} + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{O}_2 + \text{Fe}^{2+}$
<b>FENTON REAKSİYONU</b>
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \bullet\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$
<b>HARBER – WEİSS REAKSİYONU</b>
$\bullet\text{O}^{2-} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \bullet\text{OH} + \text{OH}^- + \text{O}_2$

**Şekil 2. 4.** Demir ve reaktif oksijen türleri arasındaki reaksiyonlar

Genellikle, OH radikallerin ana kaynağı; Fenton ve Harber – Weiss reaksiyonlarıdır. Aerobik şartlarda yaşayan biyolojik sistemlerde, normal hücre metabolizma ve inflammasyon, platelet aggregasyonu gibi oksidatif stres ile alakalı durumlarda, oksijenden OH radikalleri oluşturulur. Bu radikallerin; DNA, proteinler ve hücre membranları gibi birçok hücre bileşeniyle reaksiyona girme kapasitesi mevcuttur. Sonuç olarak; proteinlerin, membran lipidlerinin ve karbonhidratların sentezinde bozulmalar, proteazların indüklenmeleri ve hücre proliferasyonunda farklılaşmalar görülür (7).

Dolaşımdaki demir transferrine bağlıdır, ne zaman ki transferrinin bağlanma kapasitesi aşılır, NTBI türleri plazmada oluşmaya başlar. NTBI'nın plazma biyomoleküllerine en zayıf bağlanan kısmı, labil plazma demiri (labil plasma iron - LPI) olarak adlandırılır. LPI, redoks aktiftir ve kalp, karaciğer gibi organlara ulaşarak buralarda reaktif oksijen türlerinin üretimine katılır. Fizyolojik sinyal molekülü olarak görev yapan ve görece non-toksik olan hidrojen peroksit ve süperoksit, eşleşmemiş serbest demir iyonlarıyla reaksiyona girerek, çok daha zararlı oksijen radikalleri - özellikle de aşırı reaktif hidroksil radikalleri- oluştururlar. LPI sadece patolojik durumlarda saptanırken, labil selüler demir (labile cellular iron - LCI), hücre demir gereksinimini karşılayan, redoks aktif demir fazlasının hücre hasarı tetiklemesini engelleyen normal bir bileşendir. Yüksek LCI seviyeleri, Haber – Weiss ve Fenton reaksiyonlarıyla, ROS üretiminin artmasını katalizleyip hücrenin antioksidan kapasitesinin aşılmasına, dokuda oksidatif hasara ve organ disfonksiyonuna sebep olabilir (Şekil 2.5) (9).



**Şekil 2.5.** Demir yüklenmesinin patofizyolojisi

Yakın gelecekte, demir yüklenmesi tedavi kararı ve izlemi; LPI ve LCI ölçümleriyle desteklenebilir. Tanı ve takipte plazma ve hücrelerdeki demirin toksik formları, özellikle de oksidatif stres parametreleriyle paralel ölçülerek, sonuçların demir yüklenmesinin klinik komplikasyonlarıyla korrele edilmesi; demir yüklenmesinin daha anlamlı ve kapsamlı değerlendirilmesini sağlayacaktır (9).

#### 2.4. Demir Yüklenmesi

Demir yüklenmesi ifadesi, doku hasarı yapıp yapmadığına bakılmaksızın, vücuttaki demirin arttığı durumlar için kullanılır (7). Hemokromatozis ise, doku demirinin artması sonucu hastalık durumunun oluşmasıdır (12). Demir emiliminin regülasyonunda defekt ya da baypas (Örn. kan transfüzyonu) olduğunda demir fazlasını atacak aktif sistem olmadığı için demir yüklenmesi gelişir (4).

Demir yüklenmesi hastalıkları; tipik olarak sinsi ve progresif seyrederler, klinik semptom gelişmeden geri dönüşümü olmayan organ hasarına neden olabilirler. Hastalığın tanıda akla gelmesiyle demir toksisitesinin sonuçları önlenebilir veya azaltılabilir (8). Demir yüklenmesinden şüphelenildiğinde tarama testi olarak serum ferritin ve transferrin saturasyonu değerlerine bakılır (8, 23). Demir yüklenme durumunun altın standart tanı yöntemi ise karaciğer biyopsisidir (10). Sistemik demir yüklenmesinin başlıca tedavi seçenekleri; anemi yokluğunda flebotomi, anemi ile seyreden demir yüklenmelerinde ise şelasyon tedavisidir (8).

Demir yüklenmesi hastalıkları; primer (herediter) ve sekonder (akkiz) olmak üzere ikiye ayrılır. Primer demir yüklenmesi, demir dengesinin regülasyonu ile ilgili kalıtsal bozukluklarla ilgiliyken, sekonder demir yüklenmesi hemen her zaman diğer genetik veya akkiz hastalıkların sonucu gelişir (7).

#### **2.4.1. Herediter Demir Yüklenmesi Hastalıkları**

Primer demir yüklenmesinin klasik örneği herediter hemokromatozistir (HH). Demir metabolizmasındaki spesifik genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan HH'nin dört alt tipi mevcuttur (Tip 1, 2, 3 ve 4) (7). Bunların arasında HFE ilişkili (Tip 1 veya klasik) hemokromatozis en sık izlenen tiptir (24). HFE ilişkili olmayan diğer tipler ise; hepsidin, ferroportin, TfR2 ve hemojuvelin gibi demir düzenleyici proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (7).

Primer demir yüklenmesi hastalıklarında, demir yüklenmesiyle orantısız olarak hepsidin seviyeleri düşüktür. Bunun nedeni; HFE (Tip 1 hemokromatozis), Hemojuvelin (Tip 2a juvenil hemokromatozis) ve transferrin reseptörü 2 (Tip 3 hemokromatozis)'yi kodlayan genlerdeki anormalliklerin, hepsidin üretiminin düzenlenmesini bozmalarıdır. Bunların dışında, hepsidinin kendisini etkileyen mutasyonlar (Tip 2b juvenil hemokromatozis) ve ferroportini etkileyen mutasyonlar (Tip 4 hemokromatozis) da vardır. Hepsidin seviyesinin düşüklüğü, ferroportin seviyesinin artmasına neden olarak; demir alımının artmasına, hepatik demir yüklenmesine ve makrofajlardaki depo demirinin azalmasına sebep olur (25).

Ferroportin mutasyonları sonucunda genellikle retiküloendotelyal demir yüklenmesi görülürken, parankimal demir yüklenmesi nadiren görülür. Ferritin hafif zincir gen mutasyonları sonucunda ise; monoklonal serum ferritininin yüksekliği ve gözlerde depolanması - dokularda demir yüklenmesi olmadan - nedeniyle katarakt görülür (14). Demir yüklenmesinin retiküloendotelyal mi parankimal mi olduğunun klinik olarak önemi vardır. Karaciğer biyopsisinde Kupffer hücrelerinde izole demir birikimi olan ferroportin hastalığı hastalarında görüldüğü gibi, demirin retiküloendotelyal hücrelerdeki selektif birikimi nispeten daha zararsızdır. Parankimal hücrelerde biriken demir ise fazlasıyla toksiktir (26).

**Tablo 2.3.** Herediter demir yüklenmesi hastalıkları (14)

Tip	Kalıtım	Tanı	İlgili gen
I	OR	Klasik herediter hemokromatozis	HFE
II A B	OR	Jüvenil hemokromatozis	Hemojuvelin Hepsidin
III	OR	Herediter hemokromatozis	TfR2
IV	OD	Ferroportin hastalığı Herediter hiperferritinemi – katarakt sendromu	Ferroportin Ferritin

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, TfR2: Transferrin reseptörü 2

Demir yüklenmesinin parankimal hücrelere verdiği hasar sonucu, hastalarda erişkin yaşta hepatik hastalık, diabetes mellitus veya impotans gibi endokrin bozukluklar, deride melanin pigmentasyonu ve artropati gelişebilir (14). En sık

semptomlar diffüz artropati ve jeneralize yorgunluktur. En korkulan komplikasyon ise, hepatoselüler karsinom riskinin de arttığı, progresif hepatik fibrozis ve sonucunda gelişen sirozdur. Kalp hastalığı ve yetmezliği Tip 1 HH hastalarının az bir kısmında görülürken, HH'nin juvenil formlarının dominant özelliğidir (21). Klasik HH'nin aksine, juvenil hemokromatozis erken yaşlarda genellikle de 3. dekatta ortaya çıkan, iki cinsiyeti de eşit etkileyen, hızlı ve ciddi seyire sahip bir hastalıktır (24).

#### **2.4.2. Sekonder Demir Yüklenmesi Hastalıkları**

Sekonder demir yüklenmesi; inefektif eritropoez, kronik karaciğer hastalıkları, parenteral veya ağızdan çok miktarda demir alınması gibi birçok farklı durumda oluşabilir. İnefektif eritropoez ve kan transfüzyonuna sekonder demir yüklenmesinin, üzerinde çalışılmış en iyi örneklerinden biri talasemidir. Talasemiler, hemoglobinin globin zincir sentezinde, bir grup resesif kalıtılan defektler içerirler. İnefektif eritropoez sonucu kronik anemi ile karakterize oldukları için talesemilerde kronik kan transfüzyonuyla hemoglobin yükseltmek, standart tedavinin bir parçasıdır. Bu nedenle, önceleri bu hastalarda demir yüklenmesinin tek nedeninin tedavi yöntemi olduğu düşünülse de, artık bilinmektedir ki talasemik hastaların, inefektif eritropoez nedeni ile, gastrointestinal sistemlerinden normale göre 3 ila 4 kat fazla demir emilir. Hepsidinin azalıp ferroportinin artmasıyla bu süreç oluşurken, kronik transfüzyon tedavisiyle beraber bu hastalarda klinik daha da kötüleşmektedir (7). Şuan için bu hastalarda şelasyon tedavisi uygulansa da gelecekte egzojen transferrin, egzojen hepsidin veya hepsidin sinyal agonistleri gibi etkili seçenekler de ortaya çıkabilir (8).

Diyet demiri emiliminde artış ve progresif demir yüklenmesi ile sıklıkla birliktelik gösteren, inefektif eritropoeze bağlı konjenital anemiler “demir yükleyen anemiler” olarak tanımlanır. Demir yüklenmesi özellikle; X'e bağlı sideroblastik anemi, konjenital diseritropoetik anemi ve talasemi intermedia hastalarında görülür (26).

Uzun süreli transfüzyon tedavisi; talasemi, kemik iliği yetmezliği veya kanser tedavisi nedeniyle gelişen dirençli anemiye sahip hastalarda rutinleşmiş, hayat kurtarıcı tedavi yöntemidir (27). Transfüzyon amacıyla hazırlanan kırmızı kan hücrelerinin her ünitesinde 200-250 mg demir bulunur. Örneğin, yüz ünite kan transfüzyonu içeren bir

tedavi programında 20 gr demir bulunuyor demektir. Vücudumuz fazla demiri atamadığı için, organizmadaki 3-5 gr olan normal demir miktarının 5 ila 6 katı fazla demir, böylece vücuda yüklenmiş olur (7).

Demir metabolizmasının herediter hastalıklarında serbest demirin dokularda birikmesi karakteristik olarak on yılları aşsa da, bu durum transfüzyon bağımlı hastalarda birkaç yıl içerisinde gerçekleşir (25). Hipertransfüzyonla; demir öncelikle retiküloendotelyal makrofajlarda birikir, sonrasında ise karaciğer, kalp, pankreas ve endokrin dokuların parankimal hücrelerinde birikmeye başlar (29). Sonuç olarak transfüzyonel sideroziste demir, diğer demir yüklenmesi hastalıklarındaki gibi, benzer bölgelerde birikir. Fakat transfüzyonel demir yüklenmesinde, muhtemelen daha hızlı demir biriktiği için, hemokromatozise oranla kardiyomiyopati daha belirgin görülür (27).

**Tablo 2.4.** Sekonder demir yüklenmesi hastalıkları (28)

<b>Herediter hastalıklar</b>	<b>Akkiz hastalıklar</b>
Talasemiler	Aplazi
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği	Sideroblastik ve diseritropoetik anemiler
Pirüvat kinaz eksikliği	Miyelodisplastik sendrom
Konjenital diseritropoetik anemiler	Karaciğer hastalıkları
Ciddi hemolitik anemiler	Diyet kaynaklı demir yüklenmesi
Sideroblastik anemiler	Uygun olmayan demir tedavisi
Porfiriler	Lösemiler, kemik iliği nakil alıcıları
Aplazi	Portakaval şant sonrası



Sirozda, etyolojisi ne olursa olsun, hemosiderin birikimi yaygındır (21). Özellikle de alkolik karaciğer hastalığı, non alkolik stetohepatit ve kronik viral hepatitler gibi biliyer kaynaklı olmayan siroz tiplerinde bu durum daha sıktır. Bu hastalıklarda karaciğerde demir birikiminin mekanizması net anlaşılamamıştır (29).

## **2.5. Bir Demir Yüklenmesi Hastalığı olarak Miyelodisplastik Sendrom**

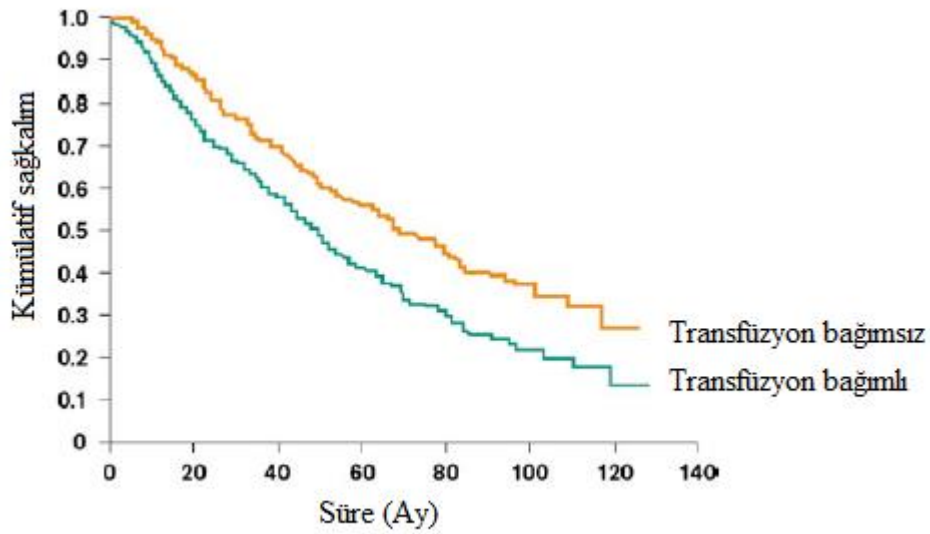
Demir yüklenmesinin zararlı etkileri ile ilgili bilgilerimiz, en çok  $\beta$ -talasemi major hastalarındaki deneyimlerimizden gelmektedir. Benzer şekilde demir birikimi ile ilişkili klinik komplikasyonlar ve azalmış sağkalım, miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında da görülmektedir (9).

MDS; displastik değişiklikler, inefektif eritropoez, periferik kan sitopenileri ile karakterize, akut miyeloid lösemiye progresyon riski olan bir grup heterojen klonal hematopoetik kök hücre neoplazileridir. Birleşik devletlerde her sene yaklaşık 15.000 yeni MDS hastası tanı almaktadır. Her yaş grubunda görülebilen MDS'nin medyan tanı yaşı 71 ile 76 yaşları arasındadır. MDS hastalarını, farklı doğal seyir ve klinik neticelere göre gruplara ayırmak için birtakım prognostik parametreler geliştirilmiştir (10). Yaşam beklentileri birkaç aydan yıllara kadar uzanan, prognozları değişken olan MDS hastaları; uluslararası prognoz skorlama sistemi (international prognostic scoring system - IPSS) tarafından üç özelliğe bakılarak değerlendirilir. Bunlar; sitogenetik anormallikler, kemik iliğindeki blastların yüzdesi ve periferik sitopenilerin sayısıdır (30). Yeni tanı almış MDS hastaları için en sık kullanılan prognostik sistem IPSS'tir. Bu skorlama sistemiyle, ortalama yaşam süresi ve lösemik progresyon riskine göre 4 kategori tanımlanır: Düşük risk, orta-1, orta-2 ve yüksek risk. Yaygın kullanılan diğer bir şema ise; ek olarak morfolojik sınıf ve transfüzyon bağımlılığının da prognostik etkilerini hesaba katan Dünya Sağlık Örgütü prognostik skorlama sistemidir (WHO prognostic scoring system - WPSS). Sadece tanıda kullanılmak üzere modellenen İPSS'ten farklı olarak, WPSS hastalığın doğal seyri boyunca kullanılabilir. Geleneksel olarak ise; MDS hastaları, düşük ve yüksek riskli MDS olmak üzere iki sınıfa ayrılır.

Azasitidin, desitabin ve lenalidomid gibi hastalık modifiye edici ilaçlar olmasına rağmen allojenik hematopoetik kök hücre nakli, MDS'nin bilinen tek küratif tedavi

seçeneğidir. Fakat ileri yaş, komorbiditeler ve uygun donör kısıtlılığı nedeni ile hastaların az bir kısmı nakil için aday olabilir. Hastaların çoğuna küratif amaçlı tedavi verilemediğinden, destek tedavisi; MDS'li hastaların yönetiminde büyük öneme sahip olmaya devam etmektedir. Yüksek riskli MDS'de, yaşam beklentisi önemli ölçüde kısıtlı olduğu için, agresif tedaviyi tolere edebilecek hastalarda, amaç sağkalımı uzatmaya odaklanmıştır. Düşük riskli MDS'de ise, yaşam beklentisi görece daha fazla olduğu için tedavi amacı, yaşam kalitesini geliştirmeye yöneliktir. Bunu sağlamak ise; anemi semptomlarını azaltmakla, transfüzyon ihtiyacını eritropoezi uyaran ajanlar ve lenolidomid ile azaltmakla, antibiyotiklerle enfeksiyonları kontrol altına almakla, lüzum halinde kırmızı kan ve trombosit transfüzyonları yapmakla ve demir şelasyon tedavisiyle (iron chelation therapy – ICT) fazla demiri vücuttan uzaklaştırmaklardır.

MDS'de en sık görülen sitopeni anemidir. MDS ilişkili anemi, inefektif eritropoez ve endojen eritropoetine suboptimal cevap gibi kompleks multifaktöryel olaylar sonucu gelişir. Hastaların yaklaşık %80-90'ında, hastalıkları seyrinde anemi gelişir. Bu hastaların %50'sinden fazlasında hemoglobin 10 g/dl'nin altında, %27'sinde ise 8 gr/dl'nin altındadır. MDS hastalarında transfüzyon sıklığı hastadan hastaya değişmekle beraber, hastaların çoğuna bir noktada transfüzyon gerekir, %40 kadarı ise transfüzyon bağımlı hale gelir. Yani MDS hastalarında demir yüklenmesinin esas nedeni, kronik transfüzyon tedavisidir (10). Düşük riskli MDS hastaları ise kan transfüzyonlarına daha uzun süre maruz kalarak, demir yüklenmesi ve klinik sonuçlarına daha duyarlı hale gelirler (31). Ayrıca, inefektif eritropoez nedeniyle ince bağırsaktan demir emilimi uyarılarak, düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı gelişmeden bile önce hastalarda demir birikimi başlar. Örneğin, tanı anında transfüzyon başlanmamış hastada bakılan serum ferritin değeri genellikle 500-600 µg/L'yi bulmakta hatta bazen bu değeri de geçmektedir.



**Şekil 2.6.** MDS’de transfüzyon bağımlılığının sağkalıma etkisi (9)

Kan transfüzyonu tedavisinin amacı; yaşam kalitesini idame ettirmek, anemi ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemek olmasına rağmen, çeşitli çalışmalarda, transfüzyon bağımlılığının MDS’li hastaların sağkalımını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (11). Bunun nedeni transfüzyonun kendisi de olabilir veya daha şiddetli hastalığın daha fazla transfüzyon gerektirmesi gerçeği de (32). Buna karşın Sanz ve arkadaşları, transfüzyon bağımlılığı ve demir yüklenmesinin total sağkalım ve lösemik progresyon için bağımsız risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (33).

MDS hastalarında özellikle de transfüzyon bağımlı olanlarda kardiyak olay geçirme riski, genel popülasyona göre daha fazladır (32). Kalp yetmezliği; transfüzyon bağımlı, düşük riskli MDS’de daha sık görülmekle beraber, lösemiden sonra ölümlerin en sık nedenini oluşturur. Hastalık seyrinde kan transfüzyonu alan MDS hastalarında, karaciğer demir yüklenmesini ve hepatik komplikasyonların arttığını gösteren az sayıda çalışma vardır. Japon çalışması, hepatik selüler hasarı gösteren karaciğer enzimlerinin, transfüzyon yapılan hastalarda yapılmayanlara oranla arttığını göstermiştir. Aynı şekilde, kan transfüzyonuna sekonder demir yüklenmesi; pankreas, tiroid ve hipofiz gibi endokrin organlarda gösterilmiştir. Medicare çalışmasında MDS hastalarında, kalan

Medicare popülasyonuna göre, diyabet prevalansının anlamlı şekilde yüksek çıktığı bulunmuştur (10). MDS hastalarındaki multipl transfüzyona bağlı organ hasarı birçok çalışmada açıklansa da yaşla ilgili komorbiditelerin de halihazırda varoluşu organ hasarının ne kadarının transfüzyon tedavisine ne kadarının komorbiditelere bağlı oluştuğunu ayırt etmemizi zorlaştırmıştır (30).

Talasemi ilişkili transfüzyonel demir yüklenmesinde ICT'nin klinik yararlarının kanıtlanmasına karşın, demir yüklenmesiyle sonuçlanan kan transfüzyonu bağımlı MDS hastalarında şelasyon tedavisinin klinik faydaları, MDS yönetiminde en çok tartışılan konulardan biri olmuştur. Bunun nedeni; retrospektif çalışmalarla desteklenmesine rağmen, demir yüklenmesi olan transfüzyon bağımlı MDS hastalarında ICT'nin organ fonksiyonları ve sağkalım üzerine faydalı etkileri olduğuna dair net prospektif çalışmaların olmamasıdır. Retrospektif çalışmalar, sekonder demir yüklenmeli MDS'de, özellikle de düşük riskli MDS'de, ICT'nin; sağkalımı arttırdığını, kardiyak ve hepatik komplikasyonları azaltabileceğini, lösemiye progresyonu, enfeksiyöz komplikasyonları ve transplant ilişkili mortaliteyi de muhtemelen azalttığını öne sürmüştür. Prospektif çalışmalardan gelen ilk veriler ise, demir yüklenmeli MDS hastalarında, demir yüklenmesinde görülen doku hasarına sebep olduğu düşünülen LPI, NTBI ve ROS gibi zararlı demir ürünlerinin ICT ile azaltıldığını göstermiştir. Prospektif veriler ayrıca, ICT alan hastaların az bir kısmında karaciğer enzimlerinde düzelmeler ve hematolojik iyileşmeler olduğunu da onaylamıştır. ICT'nin sağkalım avantajı ya da hedef organ fonksiyonlarında iyileşme gösterdiği yönündeki sonuçlar ise bu çalışmaların uzun dönem takiplerinde kanıtlanabilir (10).

Şelasyon tedavisine ne zaman başlanılacağı ya da başlanılmayacağına, hastanın durumu ve tedavi planı düşünülerek karar verilmesi önemlidir. Transfüzyon yükü fazla olan hastaların şelasyon tedavisine ihtiyaçları daha fazladır. Serum ferritin değerinin yükselmesi ve doku demir yüklenmesinin işaretleri, şelasyon tedavisini değerlendirmek için ipuçlarıdır. Demir yüklenmesi komplikasyonları genellikle bir yıldan fazla sürede ortaya çıktığı için, bir yıldan az yaşam beklentisi olan hastaların şelasyon tedavisi açısından düşünülmemesi gerekir. Bununla birlikte halihazırda demirle ilişkili organ komplikasyon bulguları gösteren hastalarda ilgili organın korunması için tedaviye

başlanabilir. IPSS skoru düşük olan ve Dünya Sağlık Örgütü MDS sınıflandırmasına göre refrakter anemi (RA), yüzük sideroblastlı refrakter anemi (RARS) ve sitogenetik 5q<sup>-</sup> olan hastalar, demir yüklenmesinin uzun dönemde toksisite oluşturmaya meyilli oldukları için şelasyon tedavisinden fayda görürler. Şelasyon tedavisinden fayda görecektir diğer bir grup ise allograft alıcılarıdır. Hasta transfüzyon almaya devam ettiği sürece şelasyon tedavisine devam edilmelidir. Ferritin seviyesi 1000 ng/mL'nin altına düştüğünde ve transfüzyonlara gereksinim kalktığında şelasyon tedavisi sonlandırılır (Tablo 2. 5) (34).

**Tablo 2.5.** Şelasyon tedavisi başlama kriterleri

Transfüzyon bağımlı hastalar
En az bir yıl boyunca 2 ünite/ay transfüzyon ihtiyacı
Ferritin>1000 ng/mL olan hastalar
Düşük riskli MDS hastaları
IPSS düşük ya da orta-1
WHO RA, RARS ve 5q <sup>-</sup>
Yaşam beklentisi bir yıldan fazla olan hastalar
Prognozu kısıtlayıcı komorbiditesi olmayan hastalar
Allograft adayları
Organ fonksiyonunu koruma ihtiyacı

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Aralık 2001 – Nisan 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Hematoloji Bilim Dalı'nda akut miyeloid lösemi tanısı konan hastaların prospektif olarak tutulmuş kayıtlarına ulaşılarak tanıda serum demir testleri (serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin) çalışılmış olan vakalar belirlendi. Eğer verilmemişse, transferrin saturasyonu, serum demir düzeyi total demir bağlama kapasitesine bölünmek suretiyle hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri, hastalık özellikleri, tedaviye yanıtları ve son durumları incelendi. Değişik transferin saturasyonu ve ferritin değerleri eşik alınarak, demir yüklenmesi ile uyumlu serum demir test paterninin sıklığı ve klinik faktörlerle ilişkisi araştırıldı.

Tanıda serum demir testleri olan akut miyeloid lösemi hastalarının tıbbi hikayeleri, kemik iliği aspirasyon / biyopsi ve sitogenetik analiz kayıtları dikkatli bir şekilde gözden geçirilerek sitotoksik tedavi / radyoterapi ya da miyelodisplastik sendrom öyküsü, miyelodisplastik sendrom ile ilişkili sitogenetik bozukluk veya displazi varlığı araştırıldı.

Direkt ya da indirekt olarak serum demir testlerini etkilemesi muhtemel miyelodisplastik sendrom veya diğer kronik hematopoetik hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı veya nefrotik sendromu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalarda çok sık izlenen bir komplikasyon olan akut enfeksiyon, hastaları çalışma dışında bırakma gerekçesi olarak kabul edilmedi. Zira demir yüklenme paterni olan bir hastada akut enfeksiyonun bu durumu maskeleyemeyeceği düşünüldü. Keza transfüzyon öyküsü de bir dışlanma kriteri olarak alınmadı. Çünkü bu bilgi ile ilgili kayıtların yeterli olmayabileceği ve akut lösemi gelişmesiyle ile tanısı arasındaki kısa sürede transfüzyonel demir yüklenmesi olamayacağı öngörüldü.

### **3.2. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16,0 for Windows kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Numerik değişkenlerden yaş, kan sayımı değerleri ortanca (minimum-maksimum), serum demir test değerleri ise ortalama  $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik ve sürekli değişkenler, sırasıyla Ki-kare ve Mann-Whitney U ya da Student t testleri ile karşılaştırıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım hızlarının karşılaştırılması Log-rank testi ile hesaplandı.  $P < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 15/182-31 kayıt numarası verilerek, onaylanmıştır.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik bilgileri ve tanıdaki hematolojik değerleri

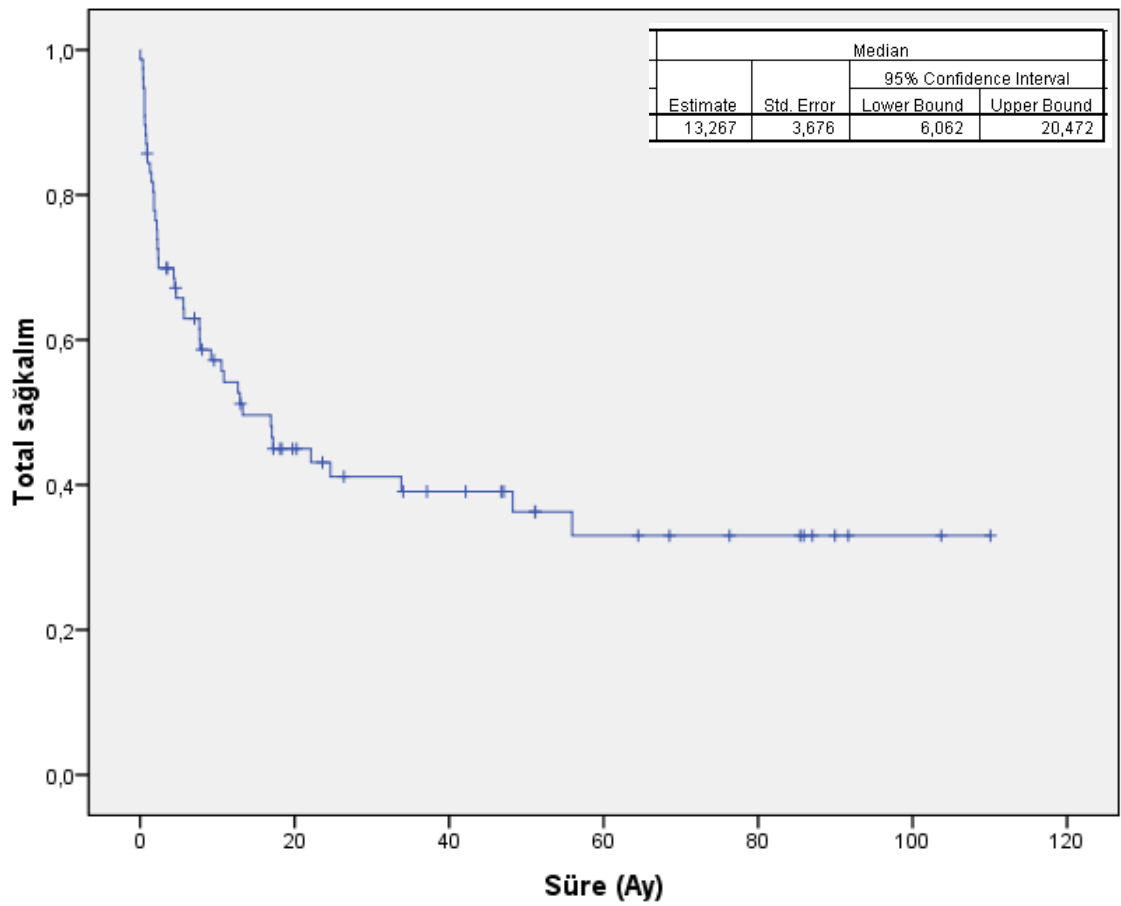
Cinsiyet (K/E)	39/43
Yaş, ortanca (min.-maks.)	50 (17-83)
AML FAB alt tipi (M0-1-2-3-4-5-6-belli değil)	2/6/8/8/14/11/1/32
CBF tipi/Akut promiyelositik lösemi/Diğer	5/5/72
İntensif kemoterapi (evet/hayır)	77/5
Tanıda ECOG performansı* (0-1-2/3/4)	49/15/17
Hemoglobin, g/dl, ortanca (min.-maks.)	9,0 (4,1-15,4)
Beyaz küre, x10 <sup>3</sup> /µl	7,15 (0,5-278)
Trombosit, x10 <sup>3</sup> /µl	51,5 (6-397)

\*Bir hastanın tanıdaki ECOG performans skoruna ulaşamadı.

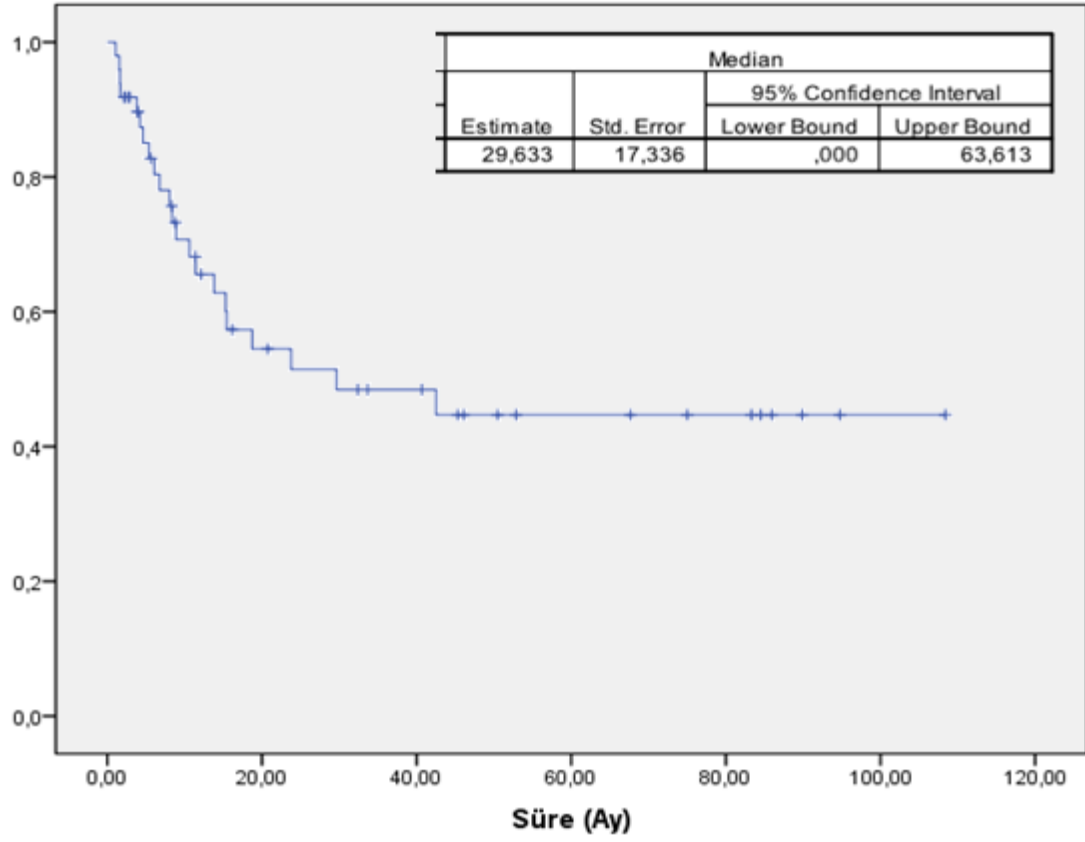
Tablo 4. 1’de AML hastalarının demografik ve tanıdaki hematolojik değerleri verilmiştir. Yukarıda belirtilen zaman aralığında 103 AML hastasında ulaşılmış olup bunlardan 21 hasta, öykülerinde MDS ve diğer hematopoetik hastalıklardan birisi olduğu, kan transfüzyonu ile demir yüklenmeleri olabileceği ve bu araştırmada AML hastalarının tanıdaki demir yüklenmelerinin prognoza etkisi araştırıldığı için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 82 hastanın 39’u kadın, 43’ü erkek olup yaş ortancaları 50’dir. En genç hasta 17, en yaşlı hasta 83 yaşındadır. Hastaların hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri ortancaları sırasıyla 9 g/dL, 7150/mm<sup>3</sup> ve 51500/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır.



İntensif tedavi uygulanan 77 hastanın 18'i indüksiyon periyodunda eksitus oldu. Tedavi, 43 hastada tam remisyon, 14 hastada ise refrakter hastalıkla sonuçlandı. İki hasta indüksiyon tedavisinin sonucu belirlenmeden izlemiden çıkmışlardır. Dokuz hastaya birinci tam remisyonda allojeneik kök hücre nakli uygulanmıştır. Kırk beş hasta son izlem tarihlerinde eksitus olmuşlardır. Halen yaşayan 32 hastanın izlem süreleri ortanca (25-75 persentil) 34,9 (12,8-74,2) ay idi. İntensif tedavi uygulanan 77 hastanın total ve hastaliksız sağ kalım sonuçları Şekil 4. 1 ve 4. 2'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. İntensif tedavi alan 77 hastanın total sağkalımları



**Şekil 4.2.** İntensif tedavi ile tam remisyona ulaşan 43 hastanın hastalığına özgü sağkalımları

**Tablo 4.2.** Hastaların tanı anındaki tabakalandırılmış transferrin saturasyonu değerlerine göre dağılımı

TS (%)	N (82)	%
<50	40	48,8
50-59	8	9,8
60-69	8	9,8
70-79	8	9,8
80-89	8	9,8
≥90	10	12,2

**Tablo 4.3.** Hastaların tanı anındaki tabakalandırılmış ferritin değerlerine göre dağılımı\*

Ferritin (ng/mL)	N (80)	%
<350	21	25,6
350-700	27	32,9
700-1050	8	9,8
1050-1400	6	7,3
1400-1750	3	3,7
1750-2100	5	6,1
>2100	10	12,2

\*2 hastanın ferritin değerine ulaşamamıştır.

Hastaların tanı anındaki ortalama transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri sırasıyla  $55 \pm 25$  ve  $1138 \pm 1742$  ng/mL'dir. Hastaların tabakalandırılmış transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerine göre dağılımları tablo 4.2 ve tablo 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre gruplarda bulunan hasta sayıları en fazla transferrin saturasyonunun  $50$ 'nin altında olduğu ( $n=40$ ) ve ferritin değerlerinin  $350-700$  ng/mL arasında olduğu ( $n=27$ ) hasta gruplarında saptanmıştır.

**Tablo 4.4.** İntensif kemoterapi alan 77 AML hastasının tabakalandırılmış transferrin saturasyonlarına göre, indüksiyon kemoterapi sonuçlarının karşılaştırılması\*

		İndüksiyon kemoterapisi sonucu			Toplam	p
		İndüksiyon mortalitesi n(%)	Tam remisyon n(%)	Remisyon yok n(%)		
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<b>&lt;50</b>	6(15,8)	23(60,5)	8(21,1)	37	,206
	<b>50-59</b>	3(37,5)	4(50,0)	1(12,5)	8	
	<b>60-69</b>	1(12,5)	6(75,0)	1(12,5)	8	
	<b>70-79</b>	0(0)	5(62,5)	2(25,0)	7	
	<b>80-89</b>	5(71,4)	1(14,3)	1(14,3)	7	
	<b>≥90</b>	3(37,5)	4(50,0)	1(12,5)	8	
	<b>Toplam</b>	18(23,4)	43(55,8)	14(18,2)	75	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapi sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4.4'te hastaların %55,8'i indüksiyon kemoterapisiyle remisyona girerken, %23,4'ü (n=18) kemoterapiyle birlikte eksitus olmuşlardır, hastaların %18,2'si ise remisyona girmemiştir. Transferrin saturasyonu %50'nin altında olan hastaların büyük çoğunluğu (%60,5) indüksiyon kemoterapisiyle tam remisyona girmişlerdir. Kemoterapiyle beraber eksitus olanların oranı en yüksek %71,4 ile transferrin saturasyonu %80-89 arasında olanlarda görülmüştür. İntensif tedavi almış AML hastalarının tabakalandırılmış transferrin saturasyonlarıyla, indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,206).

**Tablo 4.5.** Transferin saturasyonu eşik değeri %80 alındığında, indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının dağılımı\*

		İndüksiyon kemoterapisi sonucu			Toplam	p
		İndüksiyon mortalitesi n(%)	Tam remisyon n(%)	Remisyon yok n(%)		
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<b>&lt;80</b>	10(16,1)	38(61,3)	12(19,4)	60	,023
	<b>≥80</b>	8(53,3)	5(33,3)	2(13,3)	15	
	<b>Toplam</b>	18(23,4)	43(55,8)	14(18,2)	75	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapi sonucu değerlendirilememiştir.

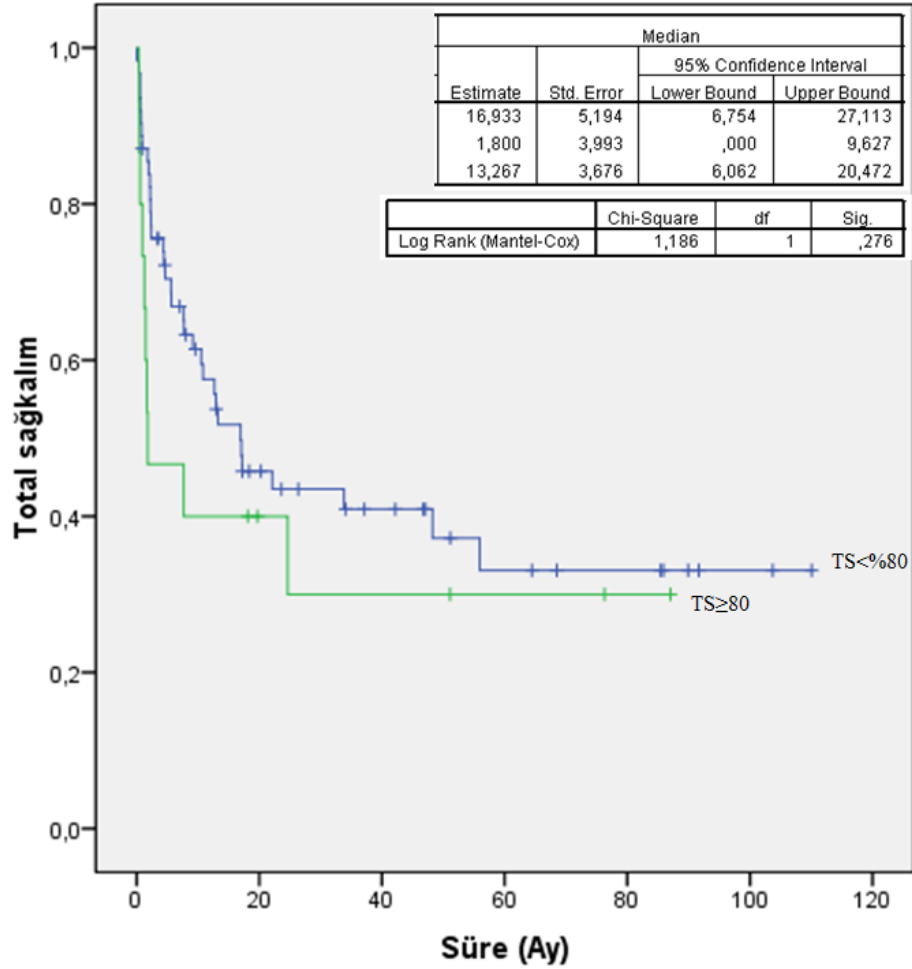
Tablo 4. 5'te transferrin saturasyonu %80'in altında olan hastaların %16,1'i (n=10) indüksiyon kemoterapisiyle beraber eksitus olurken bu oran transferrin saturasyonu %80 ve üstündekilerde %53,3 (n=8) olarak saptanmıştır (Tablo 4. 6). Transferrin saturasyonu %80'in altında olan hastaların %61,3'ü (n=38) tam remisyona girerken, transferrin saturasyonu %80 ve üstünde olan hastaların %33,3'ü (n=5) tam remisyona girmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,023).

**Tablo 4.6.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 alındığında, indüksiyon mortalitesi olanların dağılımı\*

		İndüksiyon mortalitesi		Toplam	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<b>&lt;80</b>	50(80,6)	10(16,1)	60	,009
	<b>≥80</b>	7(46,7)	8(53,3)	15	
	<b>Toplam</b>	57(74,0)	18(23,4)	75	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapi sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4.6’da transferrin saturasyonu %80’in altında olan hastaların %80,6’sında (n=50) indüksiyon mortalitesi yokken, transferrin saturasyonu %80 ve üstünde olan hastaların %53,3’ü (n=8) indüksiyon mortalitesi olmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009).



**Şekil 4.3.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 alındığında, demir yüklenmesinin total sağkalıma etkisi

**Tablo 4.7.** İntensif kemoterapi alan 77 AML hastasının tabakalandırılmış ferritin değerlerine göre, indüksiyon kemoterapi sonuçlarının karşılaştırılması\*

		İndüksiyon kemoterapisi sonucu			Toplam	p
		İndüksiyon mortalitesi n (%)	Tam remisyon n (%)	Remisyon yok n (%)		
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	<b>≤350</b>	2(9,5)	12(57,1)	7(33,3)	21	,003
	<b>350-700</b>	3(12,0)	19(76,0)	3(12,0)	25	
	<b>700-1050</b>	3(37,5)	4(50,0)	1(12,5)	8	
	<b>1050-1400</b>	4(80,0)	1(20,0)	0(,0)	5	
	<b>1400-1750</b>	2(66,7)	1(33,3)	0(,0)	3	
	<b>1750-2100</b>	1(20,0)	3(60,0)	1(20,0)	5	
	<b>≥2100</b>	2(25,0)	3(37,5)	1(12,5)	6	
	<b>Toplam</b>	17(22,7)	43(57,3)	13(17,3)	73	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapisi sonucu, 2 hastanın ise ferritin sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4.7’de ferritin değerleri 350-700 ng/mL arasında olan hastaların indüksiyon kemoterapisi sonrası %76’sı (n=19) tam remisyona girmişlerdir. Ferritin değerleri 1050-1400 ng/mL olan grubun %80’i (n=4) ise indüksiyon mortalitesi olmuşlardır. Ferritin değeri 350 ng/mL’den düşük olan hastaların ise sadece %9,5’i (n=2) kemoterapiyle beraber eksitus olmuşlardır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003).

**Tablo 4.8.** Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının dağılımı\*

		İndüksiyon kemoterapisi sonucu			Toplam	p
		İndüksiyon mortalitesi n(%)	Tam remisyon n(%)	Remisyon yok n(%)		
Ferritin (ng/mL)	<700	5(10,9)	31(67,4)	10(21,7)	46	,003
	≥700	12(41,4)	12(41,4)	3(10,3)	27	
	<b>Toplam</b>	17(22,7)	43(57,3)	13(17,3)	73	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapisi sonucu, 2 hastanın ise ferritin sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4.8’de ferritin değeri 700 ng/mL ve üstünde olan hastaların %41,4’ü (n=12) indüksiyon mortalitesi olmuşlardır. Ferritin değeri 700 ng/mL’den az olan hastalarda ise bu oran %10,9’dur (n=5). Ferritin değeri 700 ng/mL’den az olan hastaların indüksiyon kemoterapisi sonrası %67,4’ü (n=31) tam remisyona girmişlerdir. Ferritin değeri 700 ng/mL ve üstünde olan hastalarda ise bu oran %41,4’dür (n=12). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003)

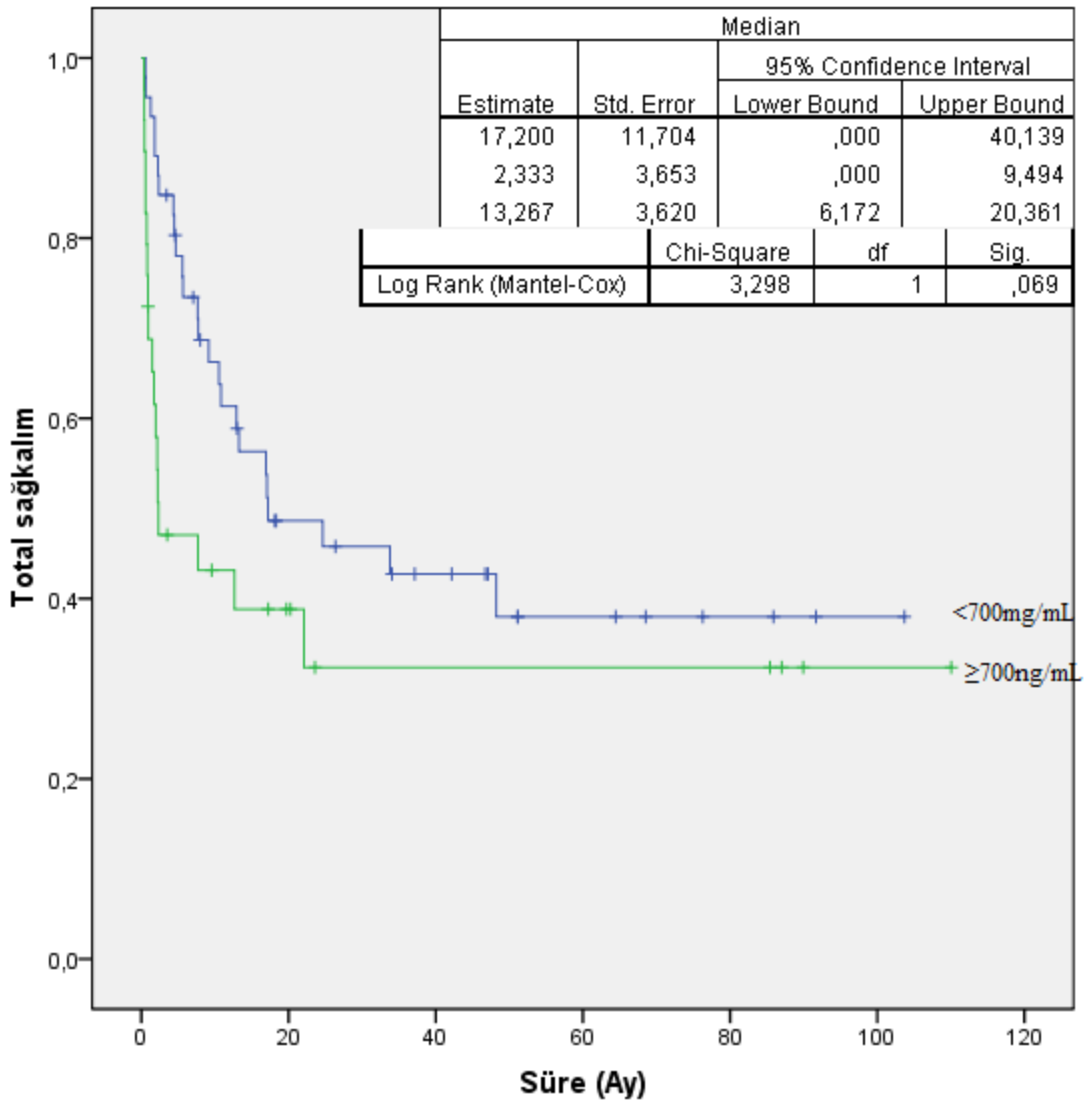
**Tablo 4.9.** Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, indüksiyon mortalitesi olanların dağılımı\*

		İndüksiyon mortalitesi		Toplam	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
Ferritin (ng/mL)	<700	41(89,1)	5(10,9)	46	,001
	≥700	15(51,7)	12(41,4)	27	
	<b>Toplam</b>	56(74,7)	17(22,7)	73	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapisi sonucu, 2 hastanın ise ferritin sonucu değerlendirilememiştir.



Tablo 4. 9’da ferritin değeri 700 ng/mL’nin altında olan hastalarda indüksiyon mortalitesi olmayanlar %89,1 (n=41) ile çoğunluktaiken, ferritin değeri 700 ng/mL ve üzeri olanlarda bu oran %51,7’dir (n=15). Ferritin değeri 700 ng/mL’nin altında olanlarda indüksiyon mortalitesi olanlar %10,9 (n=5) iken, ferritin değeri 700 ng/mL ve üzeri olanlarda bu oran %41,4’dür (n=12). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).



**Şekil 4.4.** Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, demir yüklenmesinin total sağkalıma etkisi

**Tablo 4.10.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında oluşan hasta gruplarının indüksiyon kemoterapisi sonuçlarının dağılımı\*

		İndüksiyon kemoterapisi sonucu			Toplam	p
		İndüksiyon mortalitesi n (%)	Tam remisyon n (%)	Remisyon yok n (%)		
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	<700, <80	3(7,7)	28(71,8)	8(20,5)	39	,003
	≥700, <80	2(28,6)	3(42,9)	2(28,6)	7	
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<700, ≥80	6(28,6)	10(47,6)	3(14,3)	19	
	≥700, ≥80	6(75,0)	2(25,0)	0(0)	8	
	<b>Toplam</b>	17(22,7)	43(57,3)	13(17,3)	73	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapisi sonucu, 2 hastanın ise ferritin sonucu değerlendirilememiştir.

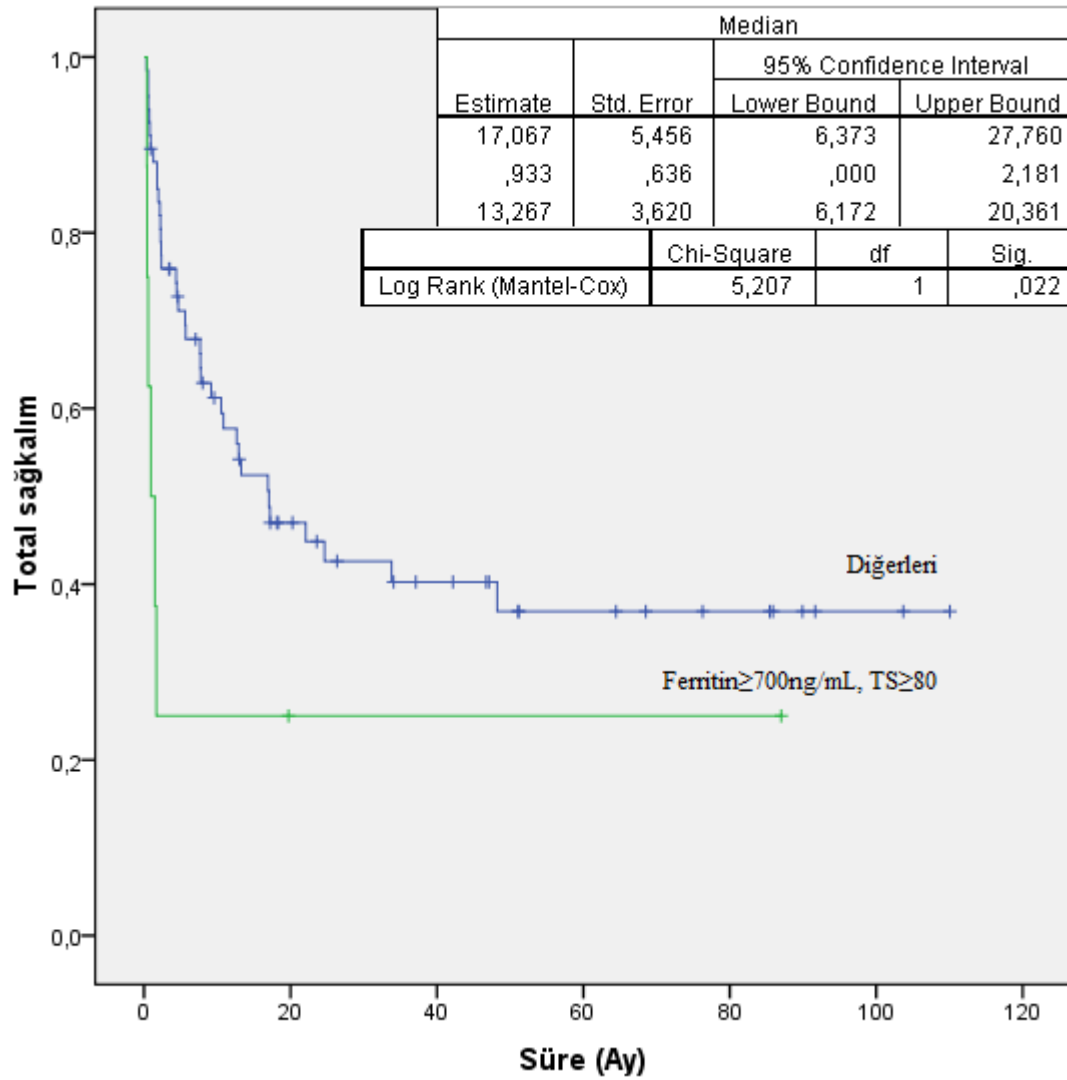
Tablo 4. 10'da ferritin değeri 700 ng/mL'den, transferrin saturasyonu %80'den düşük hasta grubunun %71,8'i (n=28) tam remisyona girmişlerdir. Bu oran ferritin değeri 700 ng/mL ve üzeri, transferrin saturasyonu %80 ve üzeri hasta grubunda %25'dir (n=2). Aynı hasta grubunda indüksiyon mortalitesi olanlar %75 (n=6) oranındayken, ferritin ve transferrin saturasyon değeri sırasıyla 700 ng/mL ve %80'den düşük hasta grubunda bu oran %7,7'dir (n=3). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003).

**Tablo 4.11.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında oluşan hasta gruplarının indüksiyon mortalitesi durumlarının dağılımı\*

		İndüksiyon mortalitesi		Toplam	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	<700, <80	36(92,3)	3(7,7)	39	,001
	≥700, <80	5(71,4)	2(28,6)	7	
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<700, ≥80	13(61,9)	6(28,6)	19	
	≥700, ≥80	2(25,0)	6(75,0)	8	
<b>Toplam</b>		56(74,7)	17(22,7)	73	

\*2 hastanın indüksiyon kemoterapisi sonucu, 2 hastanın ise ferritin sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4.11’de indüksiyon mortalitesi olmayanlar ferritin ve transferrin saturasyonu sırasıyla 700 ng/mL ve %80’den düşük olan grupta %92,3 (n=36) iken, ferritin ve transferrin saturasyonu sırasıyla 700 ng/mL ve %80 üzeri olan grupta bu oran %25’tir (n=2). Aynı şekilde ferritin ve transferrin saturasyon değeri sırasıyla 700 ng/mL ve %80’den düşük olan gruptaki 39 hastanın sadece 3’ü (%7,7) indüksiyon mortalitesi olurken, ferritin ve transferrin saturasyonu sırasıyla 700 ng/mL ve %80 üzeri olan gruptaki 8 hastanın 6’sında (%75) indüksiyon mortalitesi görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).



**Şekil 4.5.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %80 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında oluşan hasta gruplarının total sağkalımları

**Tablo 4.12.** Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı\*

<b>Miyelodisplazi – tedavi ilişkili AML</b>	<b>N (82)</b>	<b>%</b>
Miyelodisplazi ilişkili sitogenetik	2	2,4
Miyelodisplazi ilişkili displazi	9	11,0
Tedavi ilişkili AML	2	2,4
İlişkili olmayan diğer AML'ler	69	84,1

\*18 MDS hikayesi olan ve 3 diğer hematopoetik hastalığı olan hastaların çalışmadan çıkarılmış haliyle

Tablo 4. 12’de 82 AML hastasının DSÖ sınıflandırmasına göre miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili AML hastalarının dağılımını göstermektedir. Buna göre 13 hasta miyelodisplazi ve tedavi ilişkili AML grubundayken, hastaların büyük çoğunluğu (%84,1) bu gruba dahil değildir. 9 hastada (%11,0) miyelodisplazi ilişkili displazi varken, 2 (%2,4) hastada uyumlu sitogenetik vardır. Hastaların %2,4’ü (n=2) ise tedavi ile ilişkili AML grubundadır.

**Tablo 4.13.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %60 alındığında, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı

		<b>Miyelodisplazi–Tedavi ilişkili</b>		<b>Toplam</b>	<b>p</b>
		<b>Yok n (%)</b>	<b>Var n (%)</b>		
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<b>&lt;60</b>	44(91,7)	4(8,3)	48	,029
	<b>≥60</b>	25(73,5)	9(26,5)	34	
	<b>Toplam</b>	69(84,1)	13(15,9)	82	

Tablo 4.13’te transferrin saturasyonu %60’ın altında olan hastalarda, miyelodisplazi-tedavi ilişkili olmayanların oranı %91,7 (n=44) iken, transferrin saturasyonu %60 ve üstünde olan grupta ise bu oran %73,5 (n=25) kadardır. Transferrin

saturasyonu %60 ve üstündekilerin %26,5'i (n=9) miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML iken, transferrin saturasyonu %60'ın altındaki grupta bu oran %8,3'tür (n=4). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,029).

**Tablo 4.14.** Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı\*

		Miyelodisplazi–Tedavi ilişkili		Toplam	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	<b>&lt;700</b>	41(85,4)	7(14,6)	48	,570
	<b>≥700</b>	27(84,4)	5(15,6)	32	
	<b>Toplam</b>	68(85,0)	12(15,0)	80	

\*2 hastanın ferritin sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4. 14'te ferritin değeri 700 ng/mL'nin altında olanlarda miyelodisplazi-tedavi ilişkili olmayanların oranı %85,4 (n=41) iken, ferritin değeri 700 ng/mL ve üzerinde olanlarda bu oran %84,4'tür (n=27). Aynı grupta miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML olanların oranı %15,6'yken, ferritin değeri 700ng/mL'den düşük grupta bu oran %14,6'dır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,570).

**Tablo 4.15.** Transferrin saturasyonu eşik değeri %60 ile beraber ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle seyreden ve tedavi ilişkili olan AML hastalarının dağılımı\*

		Miyelodisplazi–Tedavi ilişkili		Toplam	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	<700, <60	30(93,8)	2(6,3)	32	,147
	≥700, <60	13(86,7)	2(13,3)	15	
<b>Transferrin saturasyonu (%)</b>	<700, ≥60	11(68,8)	5(31,3)	16	
	≥700, ≥60	14(82,4)	3(17,6)	17	
<b>Toplam</b>		56(76,7)	17(23,3)	80	

\*2 hastanın ferritin sonucu değerlendirilememiştir.

Tablo 4. 15'te ferritin değeri 700 ng/mL'den, transferrin saturasyonu %60'tan düşük olan grubun büyük çoğunluğu (%93,8) miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML olmayanlardan oluşmaktadır. Miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML olanlar, ferritin değeri 700 ng/mL'den düşük transferrin saturasyonu %60 ve üstünde olan grubun %31,3'ünü oluşturmuşlardır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,147).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde 2001-2015 yılları arasında tanı almış akut miyeloid lösemi hastalarında demir yüklenme durumunun klinik ve prognostik öneminin olup olmadığı incelenmiştir.

### 5.1. AML Hastalarında Demir Yüklenme Durumu

AML ve MDS gibi hastalıklarda demir birikiminin başlıca nedeni kan transfüzyonları olmakla beraber sitotoksik kemoterapi ve inefektif eritropoezin de demir yüklenmesine katkıları vardır (35). Akut lösemili hastalarda demir yüklenmesiyle ilgili literatürde daha çok kan transfüzyonu ve kemoterapi etkisinin araştırıldığı çalışmalar vardır (36-39). Bir çalışmada yeni tanı 118 adet AML hastasının tedavileri boyunca ortalama 18 ünite kan transfüzyonuna ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (40). Diğer bir çalışmada ise; 23'ü AML olmak üzere, tam remisyona sağlanan 26 akut lösemi hastası, belirli aralıklarla transferrin saturasyonu ve ferritin değerleriyle izlenmiş ve haftalık flebotomi programına sokularak son izlem tarihlerinde hastaların serum demir testlerinin normaleştiği gözlenmiş, transfüzyonel demir yüklenmesinin başarılı tedavi edilen akut lösemili hastalarda yaygın bir sekel olduğu belirtilmiştir (36). 6 AML ve kontrol grubu olarak 14 KML hastasında, bleomisin aracılı NTBI bakılmış bir çalışmada; kontrol grubu hastalarının hiçbirinde NTBI saptanmazken, AML grubunda kemoterapi sonrasında; 2 hastada NTBI saptandığı, 2 hastanın ise kemoterapi öncesi saptanan NTBI değerlerinin arttığı gözlenmiştir (37). Uzun dönem sağ kalan 32 AML hastasında yapılan bir çalışmada ise; en az 3 senedir kemoterapi ve kan transfüzyonu almamış hastaların serum ferritin değerlerine bakılmış, hastaların ortalama ferritin değeri 1323 ng/mL olarak bulunmuş ve demir yüklenmesinin; kemoterapisi tamamlanmış, kan transfüzyon ihtiyacı sona ermiş AML hastalarında halen önemli bir problem olduğu dile getirilmiştir (41). Hematolojik neoplazilerde tanı anında serum demir testlerinin değerlendirildiği 367 hematolojik malignite tanılı hastada yapılan bir çalışmada; ALL hastalarının %60'ında, MDS hastalarının %53,3'ünde, AML hastalarının %53'ünde ve multipl miyelom hastalarının %18,9'unda demir yüklenmesi olduğu saptanmıştır (42).



Bizim çalışmamızda da tanı anındaki demir yüklenme parametreleri göz önünde bulundurulduğu için; retrospektif takibi kayıtların yetersiz olabilmesi nedeniyle zor olan kan transfüzyonu hikayesi ve tanı sonrasındaki sitotoksik kemoterapi etkisi saf dışı bırakılmış, AML'nin kendi hastalık aktivitesinin tanıdaki serum demir testlerine ve prognoza etkisi incelenmek istenmiştir. Böylece uygun 82 hasta çalışmaya dahil edilmiş hastaların ortalama transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri sırasıyla  $55 \pm 25$  ve  $1138 \pm 1742$  ng/mL olarak hesaplanmıştır. Uzun süreli sağkalan 45 AML hastasıyla yapılan bir çalışmada ise indüksiyon kemoterapisi öncesi bu değerler bizim çalışmamıza oranla daha düşük olup sırasıyla  $44 \pm 20$  ve  $843 \pm 872$  ng/mL şeklindedir (43). Çalışmamızdaki hastaların %51,2'sinin (n=42) transferrin saturasyonlarının %50'den, %31,7'sinin (n=26) ise ferritin değerlerinin şelasyon eşiği olan 1000 ng/mL'den fazla olması; demir yüklenme durumunun AML hastalarında tanı anında ne kadar sık olduğunu göstermektedir (Tablo 4. 2 ve 4. 3).

## 5.2. Demir Yüklenmesi için Yapılabilecek Tetkikler

Demir yüklenmesi tarama testleri olarak ferritin ve transferrin saturasyonu değerlerine bakılır (8, 23). Altın standart tanısı karaciğer biyopsisi neticesinde ölçülen karaciğer demir konsantrasyonudur (10, 31). Non invazif bir yöntem olan T2 sekanslı karaciğer ve kalp manyetik rezonans görüntülemeleri (MRI) ise talasemi ve MDS hastalarında total vücut demirini öngörmede kullanılmaktadır (26, 31). Transferrin bağlı olmayan demir (NTBI) ve labil plazma demiri (LPI) ölçümleri ise gelecekte demir yüklenmesi tanısında ve tedavi izleminde rutin olarak kullanılabilir (31). Bizim çalışmamızda ise demir yüklenme testleri olarak ferritin ve transferrin saturasyonu kullanılmıştır. Karaciğer ve kalp MRI tetkikleri, NTBI, LPI ölçümleri sonraki çalışmalarda demir yüklenmesini komfirme etme amaçlı tetkikler olarak kullanılabilir. Örneğin, akut lösemili çocuklarda yapılan bir araştırmada; hastaların tanıda serum demir testleri, karaciğer ve kalp MRI görüntülemeleri, kemik iliği aspirasyon/ biyopsileri ve demir yüklenmesi gen analizleri yapılmış ve hastalar izlenerek farklı kemoterapi protokollerinin, yapılan kan transfüzyonlarının etkileri serum demir testleriyle takip edilmiş ve gerekli hastalara demir şelasyon tedavisi uygulanmıştır (44).

### 5.3. Demir Yüklenmesinin AML Hastalarında Prognosa Etkisi Var mıdır?

Demir yüklenmesinin etkileri, hematolojik neoplazilerde daha çok miyelodisplastik sendrom üzerinde tartışılmış ve MDS ile ilgili kılavuzlarda şelasyon tedavisi yerini almıştır (9-11, 26, 30-34, 45, 46). Multipl miyelom tanılı 89 hastanın tanı anındaki ferritin değerlerine bakılan bir çalışmada; ferritin değeri yüksek hastalarının ( $\geq 300$  ng/mL), normal ferritin değerine sahip hastalara oranla total sağkalımlarının azaldığı tespit edilmiş ve multiple myelomlu hastalarda artmış serum ferritin değerlerinin mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu belirtilmiştir (47). AML hastalarında ise ancak kemik iliği nakli olanlarda demir yüklenmesinin negatif etkileri vurgulanmıştır. Nakil öncesi serum ferritin değerlerinin total sağkalımla, nakil sonrası komplikasyonlar ve non relaps mortaliteyle ilişkisi olduğu saptanmıştır (35, 48-53).

Bizim çalışmamızda ise belirli transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri eşik alındığında AML hastalarının total sağkalımları açısından anlamlı fark elde edilememiştir (Şekil 4. 3 ve 4. 4). Ancak ferritin ve transferrin saturasyon değerleri sırasıyla 700 ng/mL ve %80 eşik değerlerinin üstündeki hastalar beraber değerlendirilip kalanlar arasında total sağkalım karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanabilmiştir (Şekil 4. 5). Hastalısız sağkalımlar incelendiğinde de ferritin, transferrin saturasyonu ayrı ayrı ve beraber değerlendirilen gruplarda anlamlı fark saptanamamıştır (şekil üzerinde gösterilmemiştir).

Geçen 40 yıl boyunca, tanı konulan özellikle de genç olan AML hastalarına, sitarabin ve antrasiklinli kombinasyon tedavisi verilmiştir. Bu kombinasyon tedavisiyle, 60 yaş altı hastalarda tam remisyon %60 ila %80 oranında sağlanmıştır. Altmış yaş üstü hastalarda ise bu oran önemli ölçüde düşmektedir. Primer refrakter hastalık ise genç hastalarda yaklaşık %15 ila %30 civarındadır. Bu iki grup dışında kalan AML hastaları ise, kemoterapi sonrası 1 ay içinde genellikle enfeksiyon veya sitopenilere bağla kanama komplikasyonlarından dolayı eksitus olarak, tedavi ilişkili mortalite grubunu oluşturmuşlardır. Yıllar içerisinde; tedavi ilişkili mortalite oranları, agresif kemoterapi alacak hastalarda gerekli olan yoğun transfüzyon destek tedavisindeki ve enfeksiyöz komplikasyonların özellikle de fungal enfeksiyonların yönetimindeki ilerlemeler sayesinde, düşme eğilimindedir (54). 1991-2009 yılları arasında Güneybatı Onkoloji

Grubu'ndan (SWOG) 1409 hastanın ve MD Anderson Kanser Merkezi'ndeki 1942 hastanın -18 yıl içerisinde kemoterapi rejimlerinde değişkenliğin olduğu ve örneklem grubunda seçim yanlılığı olabileceği vurgulansa da- tedavi ilişkili mortaliteleri sırasıyla %18'den %3'e, %16'dan %4'e gerilediği rapor edilmiştir (55).

Çalışmamızda demir yüklenmesinin indüksiyon kemoterapisi sonuçlarına etkisinin olup olmadığına bakılmış ve demir yüklenmesi olan hastaların indüksiyon mortalitelerinin daha sık olduğu bulunmuştur. Buna göre;  $TS \geq 80$  olan hastaların %53,3'ü indüksiyon mortalitesi olurken,  $TS < 80$  olan hastaların %16,1'i kemoterapiyle beraber eksitus olmuşlardır ( $p=0,009$ ) (Tablo 4. 5 ve 4. 6). Ferritin eşik değeri 700 ng/mL alındığında da, ferritin  $\geq 700$  ng/mL ve ferritin  $< 700$  ng/mL olan hastalar arasındaki indüksiyon mortalitesi oranları sırasıyla %41,4 ve %10,9'dur ( $p=0,001$ ) (Tablo 4. 8 ve 4. 9). Benzer sonuçlar, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleriyle beraber oluşturulan gruplarda da bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Tablo 4. 10 ve 4. 11). İndüksiyon mortalitesini öngörme amaçlı SWOG ve MD Anderson Kanser Merkezi kohortundaki hastalardan oluşan 3365 yeni tanı AML hastasında yapılan bir analizde; tedavi ilişkili mortalitenin en önemli prediktörlerinin yaş ve performans durumu olduğu gösterilmiştir (56). Hastaların indüksiyon mortalitesi %10,3 olup bu oran bizim çalışmamızdaki %23,4 ( $n=18$ ) orana göre daha düşük olmakla beraber analiz yapılan gruba verilen indüksiyon kemoterapi rejimlerinde iki merkez arasında değişkenliğin olduğunun, çalışmamızın örneklem sayısının ve sadece intensif kemoterapi alan hastalarda yapıldığının da düşünülmesi gerekir (Tablo 4. 4). Aynı çalışmada MDS hastalarındaki IPSS skorlaması gibi basitleştirmiş haliyle yaş, performans durumu ve trombosit sayısından oluşan tedavi ilişkili mortalite risk skorlamasından bahsedilmiştir (56). Belki de AML hastalarında yapılacak yüksek hasta sayılı, prospektif çalışmalar neticesinde bu skorlama sistemine demir yüklenmesi durumu da eklenebilir.

AML ile ilgili sınıflandırma sistemlerinin çoğu, FAB ve daha güncel olan DSÖ sınıflama kriterlerine dayanmaktadır. Bunların dışında; hastalık alt tiplerinin sitogenetik translokasyonlarla korele olduğu, morfolojik ve immünofenotiplendirmeye dayanan, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerin önemini koruduğu AML'nin Realistik Patolojik Sınıflandırması (RPC) da mevcuttur (Tablo 5. 1) (57). Bu sınıflama sisteminde olduğu

gibi bizim çalışmamızda da miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle giden AML grubuna, benzer sitogenetik ve displastik özellikleri olması nedeniyle tedavi ilişkili AML de dahil edilmiştir. Bu grupların klinik ve prognostik özelliklerini tanımlamak için ilgili çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, 2005-2007 seneleri arasında tanı konulan 100 AML hastası incelendiğinde miyelodisplazi ilişkili grubun, başka türlü sınıflanamayan AML grubuna göre total, hastalıksız sağkalımlarının ve tam remisyona girme oranlarının daha kötü olduğu bulunmuş ve bu verilerin 2008 DSÖ AML sınıflamasının klinik, morfolojik ve sitogenetik kriterlerini desteklediği söylenmiştir (58). Benzer şekilde 449 AML hastasının retrospektif incelendiği bir çalışmada; miyelodisplazi ilişkili grubun, başka türlü sınıflanamayan AML grubuna göre daha yüksek kompleks karyotip, daha kötü tam remisyon, total ve hastalıksız sağkalım oranlarına sahip oldukları bulunmuştur (59). Tedavi ilişkili AML ile alakalı ise; 3363 hastadan oluşan geniş popülasyon tabanlı İsveç kohortunda, tedavi ilişkili AML grubunun, de novo AML hastalarıyla karşılaştırıldığında daha kötü sağkalım ve tam remisyon oranlarına sahip olduğu söylenmiştir (60). Almanya-Avusturya AML çalışma grubunun 2853 hastalık kohortunda, tedavi ilişkili AML hastalarında abnormal karyotip oranlarının fazla olduğu, fakat grubun kendisinin - karyotipden bağımsız olarak- total ve hastalıksız sağkalımlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (61).

Çalışmamızda miyelodisplastik sendrom ile demir yüklenmesi arasındaki ilişkiye benzer şekilde miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML hastalarında demir yüklenmesi ilişkisine bakılmış ve transferrin saturasyonu eşik değeri %60 alındığında; bu değer altındaki AML hastalarının %8,3'ü (n=4) miyelodisplazi-tedavi ilişkili hastalık grubundayken,  $TS \geq 60$  olan hastaların ise %26,5'i (n=9) miyelodisplazi-tedavi ilişkili hastalık grubunda olduğu saptanmıştır (p=0,029) (Tablo 4. 13). Aynı ilişki ferritin eşik değeri 700 ng/mL alınarak incelendiğinde; ferritin < 700 ng/mL olan hastaların %14,6'sı (n=7) miyelodisplazi-tedavi ilişkili hastalık grubundayken, ferritin  $\geq 700$  ng/mL olan hastaların ise %15,6'sı (n=5) miyelodisplazi-tedavi ilişkili hastalık grubunda olduğu bulursa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p=0,570) (Tablo 4. 14).

**Tablo 5.1.** AML Realistik Patolojik Sınıflandırması

Akut miyeloid lösemi, de novo
Başka türlü sınıflanamayan
t(8;21) (q22;q22)
CD56 +
CD56 –
Akut promiyelositik lösemi
t (11;17) (q23;21) varyantı
inv(16) (p13;q22) veya t(16;16) (p13;q11)
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut miyeloid lösemi, miyelodisplazi ilişkili
Tedavi ilişkili
Miyelodisplaziden gelişen
Miyelodisplazi ilişkili

Transferrin saturasyonu ve ferritin eşik değerleri sırasıyla %60 ve 700 ng/mL alınıp beraber değerlendirildiğinde de istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına karşın; TS<%60 ve ferritin<700 ng/mL olan hastaların %6,3'ü (n=2) miyelodisplazi-tedavi ilişkili hastalık grubundayken, TS≥%60 ve ferritin≥700 ng/mL olanların ise %17,6'sı (n=3) aynı grupta yer aldığı bulunmuştur (p=0,147) (Tablo 4. 15). Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi de; çalışmaya dahil edilen 82 hastanın -AML tanısı aldığı- kemik iliği preparatlarının tekrardan mikroskopik olarak displazi açısından değerlendirilememesidir. İç hastalıkları uzmanlık tezi için kısıtlı zaman söz konusu olduğundan hastaların kemik iliği aspirasyon/biyopsi raporlarından displazi olup olmadığı çıkarımı yapılmıştır. Literatüre bakıldığında; AML'nin kötü prognozla seyreden bu iki ana grubunun demir yüklenmesi ile ilişkisiyle alakalı çalışmalar bulunamamıştır. Demir yüklenmesiyle MDS hastalarında olan ilişkinin bir benzerinin, miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML grubunda da olduğunu gösterebilmek için geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Akut miyeloid lösemi hastalarında demir yüklenme durumunun klinik ve prognostik önemini araştırdığımız çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. AML hastalarının %51,2'sinde tanı anında demir yüklenmesi vardır.
2. AML hastalarının %31,7'sinin tanı anında ferritin değerleri, şelasyon eşiği olan 1000 ng/mL'den yüksektir.
3. Tanı anındaki demir yüklenme durumuyla, AML hastalarının total ve hastaliksız sağkalımları arasında ilişki saptanmamıştır.
4. Tanı anındaki demir yüklenme durumunun, AML hastalarında indüksiyon mortalitesiyle ilişkisi saptanmıştır.
5. Transferrin saturasyonu %60 eşik değeri alındığında, demir yüklenmesinin miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML hastalarıyla birlikteliği saptanmıştır.

Demir yüklenme durumu, tanı anındaki AML hastalarında sık bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık üçte birinin şelasyon eşiğini geçtiği düşünülürse, AML hastalarına hizmet veren merkezlerde, tanıda serum demir testlerinin istenmesi ile birçok hastaya daha tedaviye başlamadan fayda sağlanabilir.

Demir yüklenmesinin indüksiyon mortalitesiyle ilişkisinin saptanması nedeniyle; AML ile ilgili tedavi ilişkili mortalite risk skorlaması sistemlerine geniş kapsamlı prospektif çalışmalar neticesinde demir yüklenmesi durumu eklenebilir. Bununla birlikte çalışmamızda, demir yüklenmesi-indüksiyon mortalitesi ilişkisi bulunmuş olsa da demir yüklenmesinin total ve hastaliksız sağkalıma etkisi bulunamamıştır.

Demir yüklenmesinin MDS hastalarında bağımsız prognostik faktör olmasına benzer bir bulgu; MDS hastalığına sitogenetik ve displastik özellikleriyle benzeyen miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML grubunda da olabilir. Bu ilişkinin desteklenmesi için benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demir yüklenmesi durumunun indüksiyon mortalitesi ve miyelodisplazi-tedavi ilişkili AML hastalarıyla ilişkisinin bulunduğu çalışmamızla ilgili, bildiğimiz kadarıyla, literatürde benzer çalışmalar yoktur. Dolayısıyla çalışmamızla ilgili bulgular, konuyla ilgili takip eden çalışmalar için dayanak olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Robak T, Wierzboeska A. Current and Emerging Therapies for Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Therapeutics*, 2009. 31(Theme Issue): p. 2349-70.
2. Akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.
3. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 2002. 100(7): p. 2292-302.
4. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*, 2010. 142(1): p. 24-38.
5. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*, 2012. 51(29): p. 5705-24.
6. 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 Radical Biology and Medicine*, 2013. 65: p. 1174-94.
7. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron Metabolism: From Health to Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014. 28(3): p. 210-8.
8. Fleming RE, Ponka P. Iron Overload in Human Disease. *N Engl J Med*, 2012. 366(4): p. 348-59.
9. Gatterman N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS – pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol*, 2011. 90(1): p. 1-10.
10. Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand?. *Expert Rev Hematol*, 2013. 6(4): 397-410.
11. Dreyfus F. The deleterious effects of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*, 2008. 22(2): p. 29-34.
12. Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kaushansky K, Kipps TO. *Williams Hematology*, 7<sup>th</sup> edition.
13. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2010. 115(3): p. 453-74.

14. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential Haematology, 6<sup>th</sup> edition.
15. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak Kursu. Ankara, 2007.
16. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013. p. 1-8.
17. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. World J Gastroenterol, 2009. 15(37): p. 4617-26.
18. Anderson CP, Shen L, Eisenstein RS, Leibold EA. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. Biochim Biophys Acta, 2012. 1823(9): p. 1468-83.
19. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood, 2008. 112(2): p. 219-30.
20. Semercioğlu AE, Çocukluk çağında demir metabolizması ve hepsidin. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Adana, 2010.
21. Batts KP. Iron overload syndromes and the liver. Modern Pathology, 2007. 20: p. 31-9.
22. Kong WN, Gao G, Chang YZ. Hepsidin and sports anemia. Cell Biosci, 2014. 4:19.
23. Kruger PC, Leahy MF, Olynyk JK. Assessing Iron Overload: Are We There Yet?. Clin Cancer Res, 2012. 18(23): p. 6395-7.
24. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. Aliment Pharmacol Ther, 2012. 35(8): p. 876-93.
25. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol, 2011. 64: p. 287-96.
26. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical Relevance of Anemia and Transfusion Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008. p. 166-75.
27. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. N Engl J Med, 1999. 341(26): p. 1986-95.



28. Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C. The 2009 revised edition of the Handbook on Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism.
29. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload Disorders. *Clin Biochem Rev*, 2006. 27(1): p. 5-16.
30. Messa E, Cilloni D, Saglio G. Iron Chelation Therapy in Myelodysplastic Syndromes. *Adv Hematol*, 2010. p. 1-8.
31. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2014. 124(6): p. 873-81.
32. Temraz S, Santini V, Musallam K, Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014. 91(1): p. 64-73.
33. List AF. Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Management. *Cancer Control*, 2010. 17(1): p. 1-8.
34. Bennett JM; MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*, 2008. 83(11): p. 858-61.
35. Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, Sockel K, Bonin M, Schönefeldt C, Mair S, Plodeck V, Laniado M, Weiss G, Schetelig J, Ehninger G, Theurl I, Bornhauser M, Platzbecker U. MRI-Based Liver Iron Content Predicts for Nonrelapse Mortality in MDS and AML Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(23): p. 6460-8.
36. Franchini M, Gandini G, Veneri D, de Matteis G, Federici F, Solero P, Aprili G. Efficacy and safety of phlebotomy to reduce transfusional iron overload in adult, long-term survivors of acute leukemia. *Transfusion*, 2004. 44(6): p. 833-7.
37. Halliwell B, Aruoma OI, Mufti G, Bomford A. Bleomycin-detectable iron in serum from leukaemic patients before and after chemotherapy. *FEBS Lett*, 1988. 241(1-2): p. 202-4.
38. Harrison P, Marwah SS, Hughes RT, Bareford D. Non-transferrin bound iron and neutropenia after cytotoxic chemotherapy. *J Clin Pathol*, 1994. 47(4): p. 350-2.

39. Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary Hemochromatosis as a Long-Term Complication of the Treatment of Hematologic Malignancies. *Am J Hematol*, 1999. 61(4): p. 262-4.
40. Favre G, Fopp M, Gmür J, Tichelli A, Fey MF, Tobler A, Schatzmann E, Gratwohl A. Factors associated with transfusion requirements during treatment for acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol*, 1993. 67(4): p. 153-60.
41. Butt NM, Clark RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*, 2003. 32(9): p. 909-13.
42. Balaban S. Hematolojik neoplazilerde tanı anında serum demir testlerinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013.
43. Veneri D, Franchini M, Zanetti F, Krampera M, de Matteis G, Pizzolo G. Iron overload in acute myeloid leukemia patients is not related to HFE and TFR2 gene mutations. *Haematologica*, 2003. 88(9): p. 1069-70.
44. Olcay L, Hazırolan T, Yıldırım Y, Erdemli E, Terzi YK, Arda K, Öztürkmen S, Akyay A, Kaymak-Cihan M, Bıçakçı Z, Bal C. Biochemical, Radiologic, Ultrastructural, and Genetic Evaluation of Iron Overload in Acute Leukemia and Iron-chelation Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014. 36(4): p. 281-92.
45. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye?. *Blood*, 2009. 114(26): p. 5251-5.
46. Ko BS, Chang CS, Chang MC, Chen TY, Chiou TJ, Chiu CF, Huang WL, Kao WY, Lan YJ, Lin SF, Tan TD, Tang JL, Tzeng CH, Wang PN, Yet SP, Tien HF. Guidelines for treating iron overload in myelodysplastic syndromes: a Taiwan consensus statement. *Int J Hematol*, 2014. 100(1): p. 7-15.
47. Song MK, Chung JS, Seol YM, Shin HJ, Choi YJ, Cho GJ. Elevation of serum ferritin is associated with the outcome of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Korean J Intern Med*, 2009. 24(4): p. 368-73.
48. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, Rybicki L, Pohlman B, Dean R, Andresen S, Sweetenham J, Kalycio m, Copelan E. Elevated pretransplant ferritin is associated

- with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 2009. 146(3): 310-6.
49. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 2007. 109(10): p. 4586-8.
  50. Kim YR, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Acta Haematol*, 2008. 120(3): p. 182-9.
  51. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J, Forman SJ. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplant*, 2008. 42(12): p. 799-805.
  52. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, Imai Y, Chiba S, Takahashi T, Kurokawa M. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(2): p. 195-204.
  53. Efebera YA, Thandi RS, Saliba RM, Popat U, De Lima M, Alousi A, Hosing C, Rondon G, Champlin R, Giralt S. The Impact of Pre-Stem Cell Transplant Ferritin Level on Late Transplant Complications: An Analysis to Determine the Potential Role of Iron Overload on Late Transplant Outcomes. *Internet J Hematol*, 2009. 7(1): p. 1-14.
  54. Percival ME, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA. Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer*, 2015 [epub ahead of print].
  55. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, Pierce S, Erba H, Faderl S, Appelbaum FR, Estey E. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*, 2014. 28(2): p. 289-92.

56. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, Appelbaum FR, Kantarjian HA, Estey EH. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol*, 2011. 29(33): p. 4417-23.
57. Arber DA. Realistic Pathologic Classification of Acute Myeloid Leukemias. *Am J Clin Pathol*, 2001. 115(4): p. 552-60.
58. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, Gotlib J, Zehnder JL, Arber DA. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*, 2009. 113(9): p. 1906-8.
59. Xu XQ, Wang JM, Gao L, Qiu HY, Chen L, Jia L, Hu XX, Yang JM, Ni X, Chen J, Lü SQ, Zhang WP, Song XM. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. *Am J Hematol*, 2014. 89(9): p. 874-81.
60. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, Möllgard L, Uggla B, Wennström L, Wahlin A, Höglund M, Juliusson G, Stockelberg D, Lehmann S. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*, 2015. 90(3): p. 208-14.
61. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Spath D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF; German-Austrian AMLSG. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*, 2011. 117(7): p. 2137-45.