

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HEMATOLOJİK NEOPLAZİLERDE TANI ANINDA SERUM  
DEMİR TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. M. Seda BALABAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
2013

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HEMATOLOJİK NEOPLAZİLERDE TANI ANINDA SERUM  
DEMİR TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. M. Seda BALABAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2013

## TEŞEKKÜR

Eğitimime katkıda bulunan hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, tez çalıőmam sırasında sabır ve titizlikle her aşamada yardımlarını esirgemeyen ve büyük emek harcayan **Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK**' a ve Hematoloji Anabilim dalı bünyesinde çalıőan tüm doktorlara teşekkür ederim.

## ÖZET

**Balaban S. Hematolojik neoplazilerde tanı anında serum demir testlerinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2013.** Miyelodisplastik sendrom (MDS) dışındaki hematolojik neoplazilerde demir yüklenmesi ve klinik etkileri az çalışılmıştır. Bu çalışmada, hematolojik neoplazilerde tanı anında serum demir testlerinin durumunu ve demir yüklenme paterninin sıklığını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca tanı anında demir yüklenme paterni gösteren multiple miyelom (MM) hastalarında bu bulgunun klinik tabloyla ilişkisi ve prognostik önemi değerlendirildi. Son 13 yıllık süre zarfında Hematoloji ünitesine başvuran akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (KML), kronik lenfositik lösemi (KLL), MM, MDS, Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarından tanı anındaki serum demir testleri istenmiş olanlar incelendi. Hastalar, demir test sonuçlarına göre saf demir eksikliği, saf inflamasyon paterni, demir eksikliği-inflamasyon paterni ayrılamayanlar, demir yüklenme paterni, özgül olmayan demir test bozukluğu ve bozukluk olmayanlar olarak sınıflandı. Hematolojik neoplazilerde serum demir test bozukluklarının sıklığını kıyaslamak üzere Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi, MM hastalarında demir yüklenme paterni ve sağkalım ilişkisini incelemek için ise Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Hematolojik neoplazilerde tanı anında serum demir test bozuklukları oldukça sık idi. 376 hastanın 314'ünde (% 83,5) en az bir serum demir test bozukluğu izlenirken, bu bozuklukların % 61,4'ü tasnif edilebilmekteydi. Demir yüklenme paterni MDS (% 53,3), AML (% 53,4), ALL (% 60) ve MM (% 18,9) hastalarında sık olarak izlendi. MM hastalarında detaylı değerlendirmeler yapıldı. Bu hastalarda demir yüklenme paterninin önemli klinik asosiasyonları olduğu görüldü. Demir yüklenme paterni ile lambda hafif zincir tipi MM hastalığı arasında yakın bir ilişki saptandı. Ayrıca, demir yüklenme paterni gösteren MM hastalarında daha ileri evre hastalık olduğu ve hastalık aktivitesi ile demir yüklenmesi arasında paralellik olduğu belirlendi. MM dışındaki hematolojik

neoplazilerde de demir yüklenme paterni ile klinik tablo arasındaki ilişkinin yakından incelenmesi gerektiği; tanıda demir yüklenme paterninin önemli bir prognoz işareti olarak ortaya çıkabileceği ve belki de tedaviye yön verebileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Hematolojik neoplaziler, serum demir testleri, demir yüklenmesi

## ABSTRACT

**Balaban S. Evaluation of serum iron parameters at the time of diagnosis in hematological neoplasia. Hacettepe University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2013.** The iron overload and its clinical associations in hematological neoplasias other than myelodysplastic syndrome (MDS) were studied poor. In this study, we aimed to determine the serum iron test status and the frequency of iron overload pattern at the time of diagnosis of the hematological neoplasia. Also, the iron overload pattern and its clinical associations and prognostic value were evaluated in the multiple myeloma (MM) patients who showed iron overload pattern at the time of diagnosis. The patients with acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), chronic myeloid leukemia (CML), chronic lymphoblastic leukemia (CLL), MM, MDS, Hodgkin lymphoma (HL), or Non-Hodgkin lymphoma (NHL) who applied to the Hematology unit in the last 13 years were screened in order to find cases with available serum iron tests at the diagnosis. Patients were classified as pure iron deficiency, pure inflammation pattern, iron deficiency-inflammation indiscernable, iron overload pattern, nonspecific iron test abnormality and no abnormality as their iron test patterns. Chi-square test was used to compare the frequencies of serum iron test abnormalities in hematologic neoplasia and Kaplan-Meier method was used for survival analyses. The iron test abnormalities were very frequent in hematological neoplasia at the time of diagnosis. There was at least one serum iron test abnormality in 314 of 376 patients (83.5 %) and 61.4 % of these abnormalities could be classified. Iron overload pattern was frequent in MDS (53.3 %), AML (53.4 %), ALL (60 %) and MM (18.9 %) patients. MM patients were evaluated in detail. In these patients, iron overload pattern showed important clinical associations. Close association was seen with iron overload pattern and lambda light chain type MM. Also, more advanced stage disease was seen in the MM patients who showed iron overload pattern, and a positive correlation between disease

activity and iron overload pattern was determined. It's thought that the relationship between iron overload pattern and clinical status in hematologic malignancies other than MM should also be studied. The iron overload pattern at the time of diagnosis may emerge as an important prognostic factor and also may show a guide to treatment decision.

**Keywords:** Hematologic neoplasia, serum iron parameters, iron overload

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>xi</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Demir Döngüsü .....	2
2.1.1. Demir fizyolojisi .....	2
2.1.2. İntestinal Demir Emilimi .....	4
2.1.3. Demir Dağılımı ve Depolanması .....	6
2.1.4. Demir Homeostazının Regulasyonu .....	8
2.2. Demir Yüklenmesi.....	10
2.2.1. Herediter demir yüklenme sendromları .....	12
2.2.2. İkincil demir yüklenme sendromları.....	12
2.2.3. Demir Aracılı Hücreyel Hasar .....	13
2.3. Demir Yüklenmesinin Bir Nedeni Olarak İnefektif Eritropoez .....	16
2.4. Demir Yüklenmesinin Bir Nedeni Olarak Transfüzyon .....	17
2.5. Tanıda Demir Yüklenmesi Hangi Hematolojik Neoplazilerde Beklenebilir? .....	18
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri .....	21
3.3. Tanı.....	22
3.4. Hasta Kaydı ve İstatistiksel Değerlendirmeler.....	23
3.5. Etik Kurul Onayı .....	23
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>24</b>
4.1. Tanımlayıcı Bulgular .....	24
4.2. Sınıflanabilen Demir Test Bozuklukları .....	25
<b>4.2.1. İnflamasyon Anemisi Paterni</b> .....	<b>26</b>



<b>4.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Paterni .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.3. İnflamasyon-Demir Eksikliği Ayrılamayanlar .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.4. Demir Yüklenme Paterni.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2.5. Demir Eksikliği Paterni Dışındaki Serum Demir Test Bozukluklarının Klinik Anlamı Olabilir mi? .....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
5.1. Sonuçlarımızın özeti .....	33
5.2. Sonuçlarımız beklentilere uyuyor mu? .....	34
5.3. Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalar .....	34
5.4. Bulgularımızın klinik önemi olabilir mi? .....	39
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
BMP-6	: Bone morphogenic protein-6
CPX	: Cicloprox olamin
DMT	: Divalent metal transporter
Dcytb	: Duodenal sitokrom b
EPO	: Eritropoietin
Fas-L	: Fas-Ligand
HCV	: Hepatit C virüsü
HIF-2 $\alpha$	: Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$
HJV	: Hemojuvelin
HL	: Hodgkin lenfoma
HoloTf	: Holotransferrin
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmun globülin gamma
IL	: İnterlökin
IPSS	: International Prognostic Scoring System
IRE	: Iron responsive elements
IRP	: Iron regulator protein
ISS	: International scoring system
KML	: Kronik myeloid lösemi
KLL	: Kronik lenfositer lösemi
LPI	: Labil plazma demiri
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MM	: Multipl myeloma
NHL	: Hodgkin dışı lenfoma
NTBI	: Non-transferrin bound iron
RA	: Refrakter anemi
RARS	: Refrakter anemi- ring sideroblast
RSMD	: Refrakter sitopeni-multilineage displazi

STEAP	: Six transmembrane epithelial antigen of the prostate
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TfR1	: Transferrin reseptörü 1
TfR2	: Transferrin reseptörü 2
TGF	: Transforming growth factor
TNF	: Tümör nekrozis faktör
WPSS	: WHO Prpgnostic Scoring System

**ŞEKİLLER**

<b>ŞEKİL</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Demir döngüsü (8).....	6
<b>Şekil 2.2.</b> Hepsidin sinyal yolakları (11).....	10
<b>Şekil 2.3.</b> Şelasyon tedavisinin uygulanmaya başladığı 1970’li yıllardan itibaren beta talasemi majör hastalarında yaşam beklentisi (13)..	15

## TABLOLAR

TABLO	SAYFA
<b>Tablo 2.1.</b> Vücutta demir dağılımı (2) .....	3
<b>Tablo 2.2.</b> Herediter demir yüklenme sendromları .....	11
<b>Tablo 2.3.</b> İkincil demir yüklenme sendromları .....	11
<b>Tablo 3.1.</b> Serum demir testlerine göre test bozukluğunun yorumu .....	22
<b>Tablo 4.1.</b> Tanı anında serum demir testleri değerlendirilen hastaların hastalıklarına göre dağılımları ve başlıca demografik özellikleri	24
<b>Tablo 4.2.</b> Demir sorununun dağılımı .....	25
<b>Tablo 4.3.</b> Hematolojik neoplazilerde serum demiri, ferritin, transferrin saturasyonu veya total demir bağlama kapasitesinin düşük ya da yüksek olduğu durumlardan birinin varlığı.....	26
<b>Tablo 4.4.</b> Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi paterni .....	26
<b>Tablo 4.5.</b> Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi paterninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 4.6.</b> Hematolojik neoplazilerde saf demir eksikliği paterni* .....	27
<b>Tablo 4.7.</b> Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi-demir eksikliği ayrılmayan pattern .....	28
<b>Tablo 4.8.</b> Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi-demir eksikliği ayrılmayan paterninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 4.9.</b> Hematolojik neoplazilerde demir yüklenme paterni .....	29
<b>Tablo 4.10.</b> Demir yüklenmesi olan multipl myeloma hastalarının yüklenmesi olmayan hastalarla bazı önemli özelliklerinin karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 5.1.</b> Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS) (2) .....	35
<b>Tablo 5.2.</b> Dünya Sağlık Örgütü prognostik skorlama sistemi (26).....	36
<b>Tablo 5.3.</b> Demir yüklenmesi 2241 MDS hastasının verilerinin çok değişkenli analizinde toplam ve lösemisiz sağkalımda bağımsız bir belirleyicidir. ....	37

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir esansiyel bir mikronutrienttir. Yeterli eritropoetik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immün cevaplar açısından gereklidir. Artmış demir ihtiyacı, azalmış alım ve artmış kan kaybı demir eksikliğine ve demir eksikliği anemisine yol açarken; kronik enflamasyon, hepsidin fazlalığı demir emilimini azaltır ve normal demir depolarına rağmen hipoferremi ve demir kısıtlı eritropoeze neden olur. Bu durum fonksiyonel demir eksikliği olarak adlandırılmaktadır. Demir yüklenmesi ise herediter ve edinilmiş birçok durumda görülebilir. Herediter demir yüklenme sendromları, hepsidin-ferroportin aksını ilgilendiren mutasyonlar sonucunda görülür. İkincil demir yüklenme sendromları; demir yükleyen anemiler, kronik karaciğer hastalıkları, kan transfüzyonu ve diğer nedenlere bağlı olarak görülebilir. Demir yükleyen anemiler; talasemi sendromları, sideroblastik anemiler, kronik hemolitik anemiler, aplastik anemi, pirüvat kinaz eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematolojik neoplazilerde demir yüklenme paterni güncel bir merak konusudur. Bu neoplazilerin içinde en iyi bilineni myelodisplastik sendromdur. Bir çok myelodisplastik sendrom hastası kan transfüzyonu bağımlıdır ve transfüzyon bağımlı demir yüklenmesine yatkındırlar. Ancak, bu hastalardaki inefektif eritropoez kan transfüzyonundan bağımsız olarak demir yüklenme paternine neden olmaktadır. Demir yüklenmesi ise bu hastalarda sağkalım ve akut lösemi dönüşümü açısından bağımsız bir risk faktörü olarak güncel hastalık prognostik risk belirleme skorlamalarında yerini almaktadır. Demir yüklenmesi olan hastalarda şelasyon tedavisinin ise sağkalım üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Miyelodisplastik sendrom dışındaki hematolojik neoplazilerde bu durum çok az çalışılmıştır. Hematolojik neoplazilerde henüz transfüzyon yapılmadan tanı anında bakılan serum demir testlerindeki yüklenme paterni olması da bu hastalarda inefektif eritropoezin göstergesi olacaktır. Bu çalışma, hematolojik neoplazilerde demir yüklenme paterninin hastalısız ve toplam sağkalımı etkileyip etkilemeyeceğine ve verilecek tedavilere dair yapılacak ileri çalışmalara ışık tutacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demir Döngüsü

Demir, yeterli eritropoietik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immün yanıt için esansiyel bir mikronutrienttir (1). Demir bütün hücrelerin fonksiyonlarında kritik bir element olsa da, gelişim sürecinde her bir dokunun demir gereksinimi değişkenlik gösterir. Aynı zamanda vücut kendini toksisitesi yüksek ve serbest radikal oluşturan kimyasal reaksiyonlarda yer alan serbest demirden korumak zorundadır (2). Demir, sitokrom peroksidaz, ribonukleotid redüktaz ve katalazların yapısında enzimatik elektron değiştirici olarak görev yapar (3). Demirin asıl görevi hemoglobinin bir parçası olarak oksijeni taşımaktır (2). Memelilerde demir metabolizması oldukça karmaşıktır. Özellikle iki anahtar proteinin; hepsidin ve ferroportinin anlaşılması, demir hastalıklarının birçoğuna ışık tutmuştur (4). Fizyolojik durumlarda demir emilimi, demir taşınması ve vücutta demir depolanması arasında bir denge vardır (5). Bu denge bozulduğunda demir eksikliği ve demir yüklenmesi gibi demir metabolizma bozuklukları görülebilir. Saf demir eksikliği hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde en sık nutrisyonel eksiklikler ve önemli bir halk sağlığı problemidir (6). Demir eksikliği anemisi tüm anemi nedenlerinin % 50'sini oluşturur. Demir yüklenme sendromları ise herediter ve kazanılmış birçok durumdan oluşur (7).

#### 2.1.1. Demir fizyolojisi

70 kilogram bir erkek için total vücut demiri 3,5 gram civarındadır. Demirin büyük kısmı kırmızı küre hemoglobindedir (% 65). Yaklaşık % 10'u kas liflerinde (myoglobin olarak) ve diğer dokularda (enzimler ve sitokromlar) bulunur (350 mg). Arta kalan vücut demiri karaciğerde (200 mg), retiküloendotelyal sistem makrofajlarında (500 mg) ve kemik iliğinde (150 mg) depolanır. Premenapozal kadınlarda total vücut demiri (özellikle depolanan kısım, 250–300 mg) erkeklerden daha düşüktür. Normal bir diyet 15–20 mg demir içerir ve vücut günde 1–2 mg diyet demiri emilimi

gerçekleştirir. Bu durum; dökülen barsak epitel hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıpları ile dengelenir. Bu nedenle demirin iç döngüsü kemik iliğinin eritropoez ihtiyaçlarını karşılamak için gereklidir (1).

**Tablo 2.1.** Vücutta demir dağılımı (2)

Vücut Demir Dağılımı		
	Demir Deposu, mg	
	Erişkin Erkek, 80 kg	Erişkin Kadın, 60 kg
Hemoglobin	2500	1700
Myoglobin/enzimler	500	300
Transferrin demiri	3	3
Demir depoları	600–1000	0–300

Normal olarak vücuda demirin girmesinin tek yolu gıdalardan emilim veya demir ilacı kullanımıdır. Demir vücuda eritrosit transfüzyonu ya da demir komplekslerinin enjeksiyonu ile de girebilir. Büyüyen yenidoğanlarla adet gören erişkin kadınlarda besinle demir alımı ile demir ihtiyacı arasındaki sınır dardır. Bu da dünya üzerindeki demir eksikliğinin yüksek prevalansını (tahmini yarım milyar insan) açıklar (2).

Kayıpları karşılamak için gereken demir miktarı erkeklerde yılda tüm vücut demirinin % 10'u, doğurgan yaştaki kadınlarda ise %15'idir. Diyet demiri alımı total kalori alımı ile ilişkilidir (her 1000 kalori için 6 mg elementer demir). Demirin biyoyararlanımı, hem demiri en çok emilen form olacak şekilde (örneğin kırmızı et) gıdanın doğası ile ilişkilidir. Demir eksikliği olan bir kişi demir emilimini et içeren bir diyetle % 20'ye kadar artırabilirken; vejeteryan diyetle besindeki demir içeriğinin maksimum %5-10'u emilebilir. Sonuç olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın nüfusunun üçte birinin demir deposu yoktur. Vejeteryanlar ek olarak dezavantaja sahiptirler çünkü fitat ve fosfat içeren gıdalar demir emilimini % 50 azaltırlar. İyonize olabilen demir tuzları gıda ile alındığı zaman emilimleri azalır (2).



Yenidoğanlar, çocuklar ve adolesanlar büyümenin ihtiyacı ve azalmış diyet demir alımı nedeniyle demir dengesini sağlayamazlar. Gebeliğin son iki trimesterinde günlük demir ihtiyacı 5–6 mg'a kadar çıkar (2).

Vücutta demir miktarı ve dağılımı dört majör hücre tarafından düzenlenir; enterositler (diyet demir emilimini etkileyerek), eritroid öncüller (demir kullanımını etkileyerek), retiküloendotelyal makrofajlar (demir depolanması ve salınımını etkileyerek) ve hepatositler (demir depolanması ve endokrin regülasyon ile). Tüm bu hücre tipleri homeostatik demir döngüsünde gerekli rollerde bulunurlar (8).

### **2.1.2. İntestinal Demir Emilimi**

Demirin hemen hemen tüm emilimi duodenumda gerçekleşir (1). Demir atılımın fizyolojik regüle edilen yolları olmaması nedeniyle, diyet demir emilimi iyi regüle edilmiştir (8). Demirin ferröz duruma indirgenmesi, apikal alım, intraselüler depolama ve ya transselüler trafik ve bazolateral salınım gibi basamakları bulunmaktadır. Diyet demiri hem (%10) ve non-hem (iyonik, %90) olarak bulunabilmektedir ve emilimleri duodenal enterositlerde apikal yüzeylerde farklı mekanizmalarca gerçekleştirilir. Diyet non-hem demiri genellikle okside ( $Fe^{+3}$ ) formdadır ve biyoyararlanılabilir değildir; çinko, bakır ve kobalt gibi metal iyonlarını proton eşlenikli bir mekanizma ile taşıyan divalent metal transporter (DMT–1) ile taşınmadan önce ferriredüktaz tarafından ilk olarak  $Fe^{+2}$ ye dönüştürülmelidir (1). Duodenal sitokrom b (Dcytb), bunu sağlamak üzere duodenal fırçamsı kenarda bulunan bir redüktaz'dır (7). Aynı zamanda lipokalin–2 (demiri sekestre ederek bakteriyel infeksiyonlara karşı doğal bağışıklığı sağladığı düşünülür) aracılı siderofor benzeri demir emilim mekanizması da vardır ancak fizyolojik rolü net değildir (1).

Non-hem demirin emilimi eş zamanlı tetrasiklin, proton pompası inhibitörü ve antiasit medikasyonlar, fitatlar (yüksek lifli diyet), kalsiyum ve fenolik maddeler (kahve ve çay) alımı ile azalır. Ek olarak, Helikobakter pylori infeksiyonu belirgin kanamaya yol açmasa da gastrik atrofi ve

hipoasidite yapması nedeniyle belirgin demir eksikliği anemisine sebep olabilir. Tahmin edildiği üzere bu anemi oral demir tedavisine zayıf yanıt verir ve *Helikobakter pylori* infeksiyonunun eradikasyonu ile düzeltilebilir (1).

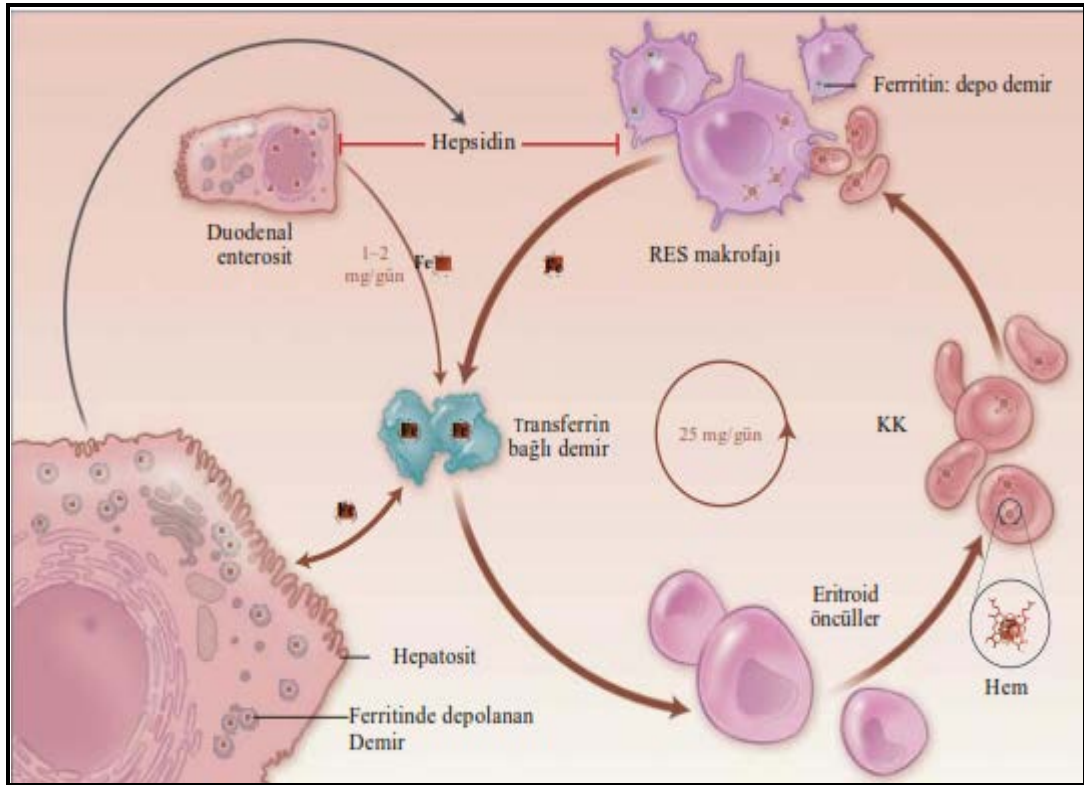
Hem demiri ise hem emiliminin en yüksek olduğu proksimal barsakta bulunan tam olarak belirlenememiş bir membran proteini olan hem taşıyıcı protein 1 aracılığı ile enterositlere emilir. Enterositlere emildikten sonra diyet hem demirinin büyük kısmı enterositleri terk etmeden önce non-hem demir ile birlikte ortak bir yola girmek için ferröz demir olarak hem oksijenaz tarafından hem molekülünden salınır (1). Ancak intakt hem'in barsak dışında böbrek, karaciğer ve eritroblastlarda da bulunan hem eksporterler tarafından hücreye direkt geçişi de kesin olmamakla birlikte söz konusu olabilir. Plazma hem'i hemopeksin tarafından yakalanır, yıkım için hepatositlere taşınır (9).

Demir intestinal epitel hücresinde kullanılır ya da depolanır (bu demir asla emilmez ve yaşlı enterositlerin dökülmesi ile vücuttan barsak lümenine salınır) (1). İntestinal epitel hücresinin içinde  $Fe^{+2}$ , ferroportin tarafından enterositin bazolateral membranı boyunca dışarı taşınır ve plazma transferrinine bağlanmadan önce hephaestin tarafından  $Fe^{+3}$ 'e okside edilir (9). Ferroportin bugüne kadar bilinen tek demir eksporter'idir (1). Ferroportin 1 aynı zamanda hepatositlerde, retiküloendotelyal makrofajlarda ve plasental sinsityotrofoblastlarda (demirin fetal sirkülasyona girişini düzenlemek üzere) bulunur (9).

Her basamağın (indirgenme, emilim, depolama ve transfer) düzenlenmesi, enterositlerdeki oksijen miktarı, hücre içi demir düzeyleri ve sistemik demir ihtiyacını yansıtan sinyallerle düzenlenir. Enterosit oksijen miktarı, demir emiliminde etkilerini "hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$ " (HIF-2 $\alpha$ ) transkripsiyon faktörü ve takiben DMT-1 ve ferroportin'in transkripsiyonundaki değişiklik üzerindeki etkileri ile regüle eder. Enterosit demiri, demir emilimi üzerindeki etkilerini iron regulator protein (IRP) 1 ve 2 ve takiben DMT1, ferroportin, ferritin ve HIF-2 $\alpha$  mRNA'ları üzerindeki etkileri ile gösterir. IRP'ler mRNA translasyonunu artıran (ferroportin, ferritin ve HIF-2 $\alpha$  bazında) ve stabilitesini artıran (DMT-1 bazında) nükleotid

sekanslarına (iron-responsive elements [IRE]) bağlanırlar. Enterositler aynı zamanda DMT1 ve ferroportin için IRE içermeyen ve transkripsiyonel olarak regüle olan alternatif mRNA'lar eksprese ederler.

Demir emiliminin sistemik regülasyonu karaciğerde üretilen hepsidin hormonu aracılığı ile olur. Hepsidin demir eksporterleri ferroportine bağlanır ve yıkımını artırır, böylelikle demirin enterositlerden dolaşıma salınımını azaltır (8).



**Şekil 2.1.**Demir döngüsü (8)

### 2.1.3. Demir Dağılımı ve Depolanması

Dolaşıma salınan demir transferrine bağlanır ve kullanılacağı ve depolanacağı yerlere taşınır (1). Transferrin iki demir bağlama bölgesi bulunan iki loblu bir glikoproteindir. Monoferrik ya da diferrik olarak bulunabilir (2). Transferrin'in yaklaşık % 30–40 demir bağlama kapasitesi normal fizyolojik koşullarda kullanılır. Transferrin'e bağlı demir yaklaşık olarak 4 mg'dır ve bu büyük oranda dinamik demir havuzunu oluşturur.

Transferrin'e bağlı demir temel olarak eritroid hücreler olmak üzere hepatik ve immün hücreler de olacak şekilde hedef hücrelere reseptör aracılı endositoz ile alınır (1). Hücreler transferrin'e bağlı demir alımını yüzey reseptörü olan transferrin reseptörü 1 (TfR1) aracılığı ile regüle ederler (8). Diferrik transferrin, transferrin reseptörlerine en yüksek affiniteye sahiptir; apotransferrin (demir taşımayan transferrin) ise en düşük affiniteye sahiptir. Her ne kadar vücuttaki birçok dokunun hücreleri ve gelişim sürecinde her hangi bir zamandaki bütün hücreler transferin reseptörü taşısa da, gelişen eritroblastlar en yüksek sayıda reseptöre (300.000–400.000/hücre) sahiptirler (2).

Demir taşıyan transferrin bir kez reseptörü ile birleşince, kompleks hücre zarının klattrin kaplı çukurlaşmış bölgelerinden hücre içine alınır ve düşük pH'da demirin salındığı asidik bir endozoma taşınır (2). Siderozomlar, STEAP ailesi (six transmembrane epithelial antigen of the prostate) aracılı ATP bağımlı bir proton-girişini ile asidifiye edilir (9). Daha sonra transferrin-reseptör kompleksi hücre yüzeyine tekrar gönderilir. Demir ise hem sentezi için hazırlanır. Bu aşamada bir miktar transferrin reseptörü dolaşıma salınabilir ve solubl transferrin reseptörü olarak ölçülebilir (2). Eritroblast içinde mitokondriyal demir taşıyıcısı mitoferrin, protoporfirin IX'dan hem oluşumunu sağlayan ferroşelataza demir sağlamada kritik rol oynar (9). Eritroid öncülü içinde hemoglobinin sentezinde gerekli olan demirin fazlası depo proteini olan apoferritin'e bağlanır ve ferritini oluşturur. Bu mekanizma, demirin hem taşıyan enzimlere katıldığı ya da depolandığı karaciğer parankim hücreleri gibi transferrin reseptörü taşıyan vücudun diğer hücrelerinde de olur. Hemoglobinin içine katıldıktan sonra demir, eritrosit ölene kadar tekrar kullanıma uygun olmaz (2).

Retikuloendotelyal hücreler günde yaklaşık 25 mg demir salarlar. Dolaşan transferrin demiri yaklaşık olarak 3 mg olduğundan retikuloendotelyal hücreler günde yaklaşık 10 kez dönmek üzere en dinamik demir havuzunu oluştururlar. Retikuloendotelyal hücreler demirin büyük kısmını yaşlı eritrositleri fagosite ederek elde ederler (8). Makrofajlar demiri aynı zamanda bakterilerden ve apoptotik hücrelerden de alabilirler.

Makrofajlardan demir salınımı ferroportin 1 ve seruloplazmin aracılı olarak gerçekleşir (9). Hem'den ayrıştıktan sonra demir ferritin olarak depolanabilir ya da dolaşıma salınabilir. Ferritin ağır ve hafif zincir olmak üzere 2 alt tipi olan 24 ferritin monomerinin oluşturduğu bir demir-depo protein kompleksidir. Salınan ferritin'in serum düzeyi üretilen ferritin'i ve bu nedenle demir depolarını yansıttığından kullanışlı bir tanısal araçtır.

Retiküloendotelyal hücrelere benzer şekilde hepatositler de ferritin şeklinde önemli bir demir depolanma bölgesidir (8). Karaciğerin plazmadan transferrin bağlı demir alımı TfR1 ve TfR2 aracılığı ile sağlanır. Ancak aynı zamanda karaciğer demiri, ferritin, hemoglobin-haptoglobin kompleksi ve hem-hemopeksin kompleksinden ve DMT-1 aracılı olarak transferrin bağımlı olmayan demirden de sağlayabilir. Demir hepatositlerde ferritin ya da hemosiderin olarak bulunur. Ferroportin 1 demirin hepatositlerden atılımını sağlayan tek proteindir (9).

#### **2.1.4. Demir Homeostazının Regülasyonu**

Sağlıklı kişilerde, demirin plazma ve ekstraselüler sıvı konsantrasyonu 10–30  $\mu\text{M}$ 'dur. Plazma demir konsantrasyonu hepsidin tarafından kontrol edilir (10).

Hepatositler hepsidin hormonu üretimi ile demir homeostazında merkezi rol oynarlar. Hepsidin, barsaktan ve retiküloendotelyal sistemden dolaşıma ferroportin aracılı demir salınımını azaltması nedeniyle 'hipoferremi' hormonu olarak görev yapar (8). Hepsidin'in membrandaki ferroportine bağlanması ferroportinin endositozunu ve proteolizini gerçekleştirir (10). Doudenal enterositlerdeki demir tutulumu diyetle demir emilimini azaltırken retiküloendotelyal makrofajlarda demir tutulumu demir döngüsünü azaltır. Hepatosellüler hepsidin üretimi inflamasyon, demir durumu, eritropoetik aktivite ve enterosit oksijen miktarını yansıtan sinyallerle regüle edilir (8).

Hepsidin infeksiyon ve inflamasyon sırasında hipoferremiyi sağlayan bir tip II akut faz reaktanıdır. Bu protein, yapısal olarak defensinlere benzeyen özellikleri olan bir antimikrobiyal peptid olarak adlandırılmıştır.

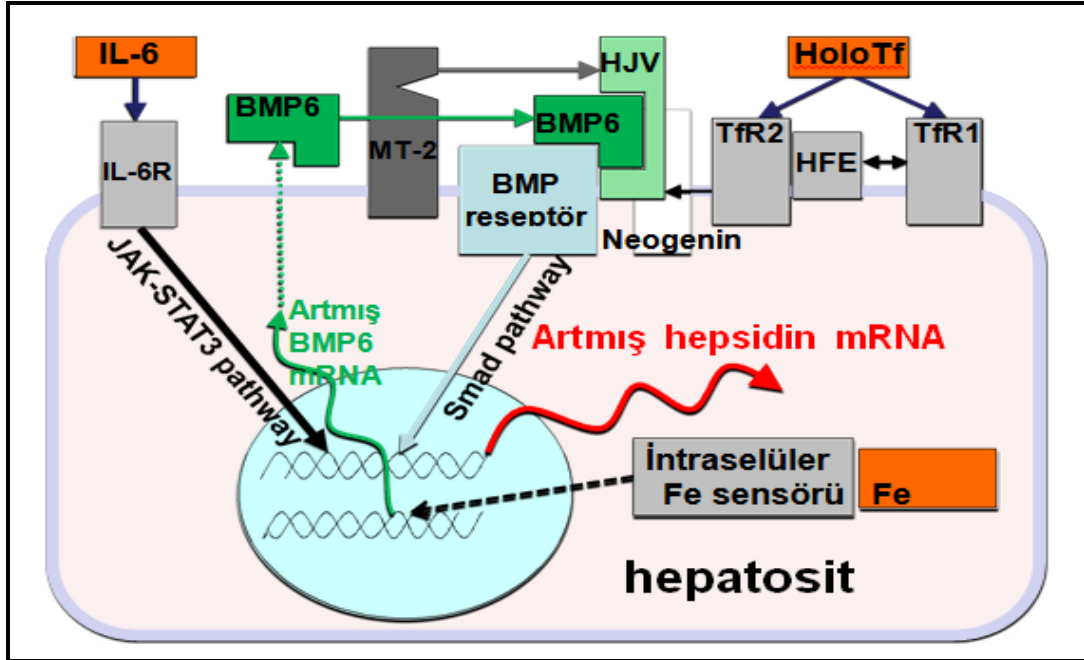
Ancak, antimikrobiyal etkinliği yüksek konsantrasyonları gerektirir (8). Hepsidin transkripsiyonu, özellikle JAK-STAT yolağını aktive eden inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 tarafından uyarılmasına yanıt verir. JAK2 tarafından fosforile edildikten sonra, STAT3 transkripsiyon faktörü hepsidin promoterine bağlanır ve transkripsiyonunu artırır. Diğer inflamatuvar sitokinler ve mikrobiyal ürünler de hepsidin transkripsiyonunu artırabilir (10).

İnflamasyon sırasında oluşan anemi, immün sisteminin aktivasyonunun altında yatan sürece bağlı olabileceği gibi, TNF (tümör nekrozis faktör)- $\alpha$ , IFN (interferon)- $\gamma$  ve IL-1, 6, 8 ve 10 gibi bazı immün ve inflamatuvar sitokinlere de bağlı olabilir (1). Diğer konakçı savunma mekanizmalarına benzer şekilde, ödenecek bir bedel vardır; inflamasyon bağımlı hepsidin artışı sonucunda demir tutulumu ve hipoferremi demirin eritropoez için kullanımını kısıtlayabilir ve inflamasyon anemisine yol açabilir (11).

Demir durumu hepsidin üretimini iki yolla etkiler; karaciğer demir depoları ve dolaşan demir düzeyleri. Karaciğer demir depoları bone morphogenic protein-6 (BMP-6), hücre dışı sinyal molekölü üretimini uyarırlar. BMP-6'nın hepatosit BMP-6 reseptörleri ile birleşmesi sonucu hepsidin transkripsiyonunu artıran SMAD proteinleri uyarılır. BMP koreseptörü hemojuvelinin hücre yüzeyinde ekspresyonu BMP-6 sinyalinin hepsidin etkisini artırır. Dolaşan demirin hepsidin regölasyonu transferrin aracılı olur; transferrin demiri bağladığında iki hepatoselüler reseptör için ligand olur: TfR1 ve TfR2. Ferri-transferrin aracılı sinyal bu iki reseptörün hemokromatozis proteini HFE ile fiziksel ilişkisi sonucunda modüle olur (8). Hepsidin demir ile regölasyonu şekil 2.2'de gösterilmiştir.

Hepsidin ekspresyonu flebotomi, hemoliz ve eritropoetin verilmesi gibi eritropoezin arttığı durumlarda baskılanır (8). Düşük hepsidin konsantrasyonları demir eksikliği anemisi ve inefektif eritropoez ile giden herediter anemilerde fare modellerinde kanama ve hemolizle giden anemilerde görülür (10). Sinyal eritroid öncüllerden gelen moleküller aracılı

olabilir. Eritropoetik aktivite hepsidin ekspresyonu üzerinde vücut demir durumuna göre daha etkindir (8).



**Şekil 2.2.** Hepsidin sinyal yolları (11)

IL-6: Interlökin-6, IL-6R: Interlökin-6 reseptörü, BMP6: Bone morfojenik protein6, MT-2: Maritriptaz-2, BMP: Bone morfojenik protein, HJV: Hemojuvelin, TfR1: Transferrin reseptörü 1, TfR2: Transferrin reseptörü 2, HoloTf: Holotransferrin, Fe: Demir

## 2.2. Demir Yüklenmesi

Demir yüklenmesi' terimi organ disfonksiyonu olsun ya da olmasın total vücut demirinin arttığı durumları tanımlamak için kullanılır. İnsanlar demirin fazlasını atacak bir fizyolojik mekanizmaya sahip değillerdir (7).

Hemokromatozis ilk olarak 1865'te Armand Trousseau tarafından 'bronz diyabet ve siroz vakası' olarak tanımlanmıştır. 1889'da Von Recklinghausen bu hastaların karaciğer hücrelerinde demir içeren pigment depolandığı farkettikten sonra bu duruma adını 'hemokromatozis' olarak vermiştir. İlerleyen yıllarda bu hastalığın genetik mutasyonları da tanımlanmıştır (7).

Demir yüklenme sendromları kalıtsal ya da birincil ve ikincil demir yüklenme sendromları olarak ikiye ayrılır. Birincil ve ikincil demir yüklenme sendromları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (7).

**Tablo 2.2.** Herediter demir yüklenme sendromları

• <b>HFE ilişkili hemokromatozis</b>
• C282Y/C282Y
• C282Y/H63D
• Diğer HFE mutasyonları
• <b>HFE ilişkili olmayan hemokromatozis</b>
• <b>Juvenil Hemokromatozis (Tip 2)</b>
• Tip 2A-Hemojuvelin mutasyonları
• Tip 2B-Hepsidin mutasyonları
• <b>Transferrin reseptör 2 hemokromatozis (Tip 3)</b>
• <b>Ferroportin hastalığı (Tip 4)</b>
• Klasik
• Klasik olmayan

**Tablo 2.3.** İkincil demir yüklenme sendromları

• <b>Demir yükleyen anemiler</b>
• Talasemi sendromları
• Sideroblastik anemiler
• Kronik hemolitik anemiler
• Aplastik anemiler
• Pirüvat kinaz eksikliği
• <b>Kronik karaciğer hastalıkları</b>
• Hepatit C enfeksiyonu
• Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
• Alkolik karaciğer hastalığı
• Porfiri kutanea tarda
• <b>İyatrojenik</b>
• Kan transfüzyonu
• Uzun süre hemodializ
• <b>Diğer</b>
• Aseruloplazminemi
• Afrikan ve yenidoğan demir yüklenme sendromları



### **2.2.1. Herediter demir yüklenme sendromları**

Bu gruptaki hastalıklar, birincil demir yüklenme sendromları olarak bilinirler ve herediter hemokromatozisin alt tiplerini içerirler. Bu gruptaki altı hastalığın beşi klasik herediter hemokromatozis prezentasyonuna (artmış transferrin saturasyonu, artmış serum ferritini, normal hematokrit ve doku demir yüklenmesi) sahiptir. Patofizyoloji benzerdir; yetersiz ya da inefektif hepsidin aracılı ferroportin baskılanmasıdır (8).

En sık izlenen hepsidin-ferroportin aks bozukluğu HFE-ilişkili hemokromatozistir. Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde beyaz popülasyonun yaklaşık % 10'unda C282Y HFE heterozigot mutasyonu bulunur. Diğer kalıtsal hemokromatozis nedenleri daha nadirdir (8).

İdiopatik demir yüklenmesi ya da birincil hemokromatoziste, hepsidin düzeyleri demir yüklenmesi ile orantısız olarak düşüktür (5). Çünkü artmış vücut demirinin algılanması mekanizmalarında bozukluk vardır.

### **2.2.2. İkincil demir yüklenme sendromları**

İkincil demir yüklenme sendromlarında ön planda hematolojik bozukluklar ve kronik karaciğer hastalıkları yer alır. Hematolojik olarak demir yüklenmesi ile giden anemiler vardır. Bunun dışında iyatrojenik olarak da demir yüklenmesi görülebilir.

İnefektif eritropoez ile giden eritroid bozuklukları hemokromatozis fenotipi sergileyebilir. Demir yüklenmesi ile giden dört ana hematolojik bozukluk vardır. Bunlar talasemi sendromları (talasemi majör ve intermedia); sideroblastik anemiler (edinilmiş ve konjenital); pirüvat kinaz eksikliği, kronik pernisiyöz anemi, herediter sferositoz, orak hücreli anemi ile konjenital diseritropoetik anemiler grubu ve edinilmiş myelodisplastik sendromdur (7). Yeryüzünde yaklaşık 15 milyon klinik belirgin  $\alpha$ -talasemi ya da  $\beta$ -talasemi vardır. Demir yüklenmesi özellikle ağır formlarında transfüzyondan bağımsız olarak hastalığın temel sebebidir. Sideroblastik anemiler de herediter ve sekonder nedenlere bağlı heterojen bir hem sentezi bozukluğudur. Sendromik ve ya non-sendromik olabilir. Protoporfirin IX'a katılacak olan demir mitokondride birikir ve karakteristik yüzük

sideroblastları oluşturur. Bazı konjenital formları pridoksin ile tedavi edilebilir. Eğer uygun olursa flebotomi ya da şelasyon ya da her iki tedavi denenebilir. Konjenital diseritropoetik anemiler bozuk eritrosit üretimi ve genellikle hafif hemolizle giden bir hastalıklar grubudur. Makrositik ya da normositik olabilir ve doğuştan beri düşük retikülosit sayımı izlenir. Tanı tipik eritroblast morfolojisi ile konulur. Anemi tedavisi tekrarlayan transfüzyonları gerektirebilir ve demir yüklenmesi şelasyon ile tedavi edilir (8).

Kronik viral hepatit, özellikle en sık HCV, demir yüklenmesi ile ilişkili olabilir. Alkolik karaciğer hasarında demir öncelikle hepatositlerde depolanır fakat ilerlemiş hastalıkta hem hepatositlerde hem makrofajlarda birikir. HCV ve alkolün karaciğer demir yüklenme mekanizmaları benzerdir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ise kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni olarak bilinmektedir. Demir parametrelerinde ve karaciğer demir konsantrasyonunda hafif-orta düzey artış görülebilir (7).

Hepsidin-ferroportin aksı dışında demir taşınması bozuklukları ile de giden demir yüklenme sendromları bulunmaktadır. Genel patofizyolojik mekanizma, yeterli depolara rağmen transferrin bağlı demirin hem sentezine yeterince verilemeyişidir. Bu hastalıklara örnek olarak hipotransferrinemi, aseruloplazminemi ve DMT1 mutasyonu verilebilir (8)

Bunlar dışında yenidoğan hemokromatozisi, lokalize demir yüklenmesi (Friedreich's Ataksisi gibi), Afrika demir yüklenmesi de söz konusu olabilir (8).

### **2.2.3. Demir Aracılı Hücresel Hasar**

Demirin fazla olduğu durumlarda demir taşıyıcı protein transferrin doygunluğa ulaşır.

Transferrinin yüksek oranda doygun olduğu durumda fazla demir, sitrat gibi düşük moleküler ağırlıklı maddelere bağlanarak dolaşıma salınır. Bu transferrin bağlı olmayan demir (non-transferrin bound iron, NTBI), hepatositler ve kardiyomiyositler gibi bazı hücreler tarafından alınır. NTBI olarak alınan fazla demir oksidan aracılı hücre hasarına katılır. Dolaşan

NTBI'nin bir kısmı redoks-aktiftir ve labil plazma demiri (LPI) olarak adlandırılır (8). Redoks aktif bu moleküller reaktif oksijen molekülleri oluşturmak üzere kalp ve karaciğer gibi organlara penetre olabilir. Hidrojen peroksit ve süperoksit görece toksik değildir ve fizyolojik uyarı sinyalleri olarak görev yapabilirler; ancak bağlanmamış ya da yetersiz bağlı olan demir iyonları ile reaksiyonları sonucunda özellikle hidroksil radikali (OH•) gibi daha zararlı oksijen radikalleri meydana getirirler. Labil plazma demiri hemen hemen her zaman patolojik durumlarda tespit edilirken, labil hücrel demir hücrenin demir ihtiyacını karşılamak üzere ve hücre hasarı oluşturacak redoks-reaktif demiri azaltmak üzere normal bir yapıtaşısı olarak bulunabilir. Yüksek labil hücrel demir, zamanla glutasyon gibi hücrel antioksidan kapasiteyi aşabilecek şekilde reaktif oksijen molekülü üretimini Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları ile katalize eder ve bu nedenle dokuda oksidatif hasara ve organ disfonksiyonuna neden olabilir (12).

Karaciğer, demirin depolandığı birincil organlardan biri olarak demir yüklenmesinden genellikle etkilenir. Asemptomatik hastalar sadece fizik muayenede büyümüş karaciğer ve artmış aminotransferaz düzeyleri ile prezente olabilir. Yaklaşık % 38–97 hasta belirgin hepatik demir bulundururken %10–25'i hepatik fibrozis ve sadece %4–6'sı siroz geliştirir. Siroz gelişimi demir yüklenmesinin süresi (serum ferritinin 1000'in üzerinde olması ile ciddiyeti belirlenerek) ve kronik viral hepatit ya da alkol kullanımı gibi diğer risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Bazı iyileşme vakaları bildirilmiş olsa da; siroz, geliştikten sonra flebotomi ile geri çevrilemez (7).

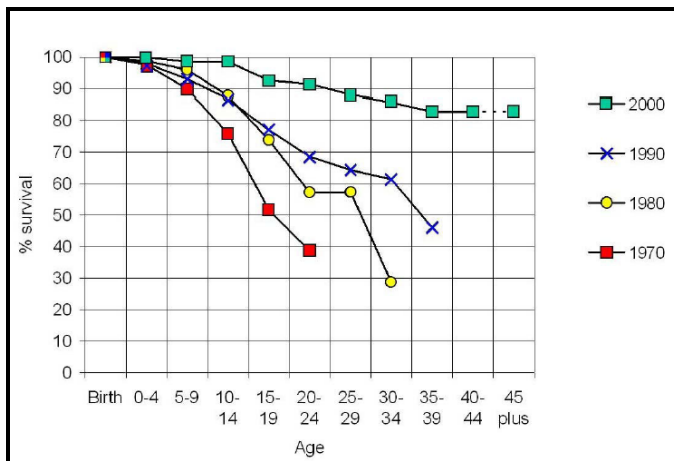
Diyabet demir yüklenmesi olan hastalarda yaygın bir komplikasyondur ve sirozu olan hastaların % 70'inde görülebilir. Diyabet, pankreasın beta hücrelerinde demir birikime bağlı azalmış insülin salınımı ve/ve ya artmış insülin rezistansı ilişkilidir. Eğer siroz gelişmeden flebotomiye başlanırsa kısmen geri çevrilebilir. Hipotalamik, pitüiter ya da gonadal disfonksiyona bağlı hipogonadizm görülebilir. Tiroid disfonksiyonu daha nadirdir (7)

Demirin kalpte birikimi kardiyomyopati (restriktif ve dilate), aritmiler (hasta sinüs sendromu, atriyal fibrilasyon) ve kalp yetmezliği ile

sonuçlanabilir. Tedavi ile sol ventrikül disfonksiyonunun geri çevrilebileceği izlenmiştir (7).

Hemokromatozis seyrinde % 25–50 hastada artropati gelişir. Özellikle 2. ve 3. metakarpofalangiyal eklemlerde tutulum görülebilir. Cilt tutulumu da hiperpigmentasyon, kutanöz atrofi, tırnaklarda düzleşme ve vücut kıllarının kaybı olarak görülebilir (7).

HFE ile ilişkili olmayan hemokromatozis ve ikincil demir yüklenmesinin klinikleri HFE ile ilişkili (ve batı toplumlarında en sık izlenen) herediter hemokromatozise birçok yönden benzemektedir. Klinik spektrum özgül olmayan yorgunluktan artraljiye ve hedef organ hasarına kadar değişebilir. Hepatosplenomegali beta talasemi gibi demir yükleyen anemilerde siktir. Demir yükleyen anemisi olan hastalar üçüncü ve dördüncü dekad kadar erken yaşlarda gelişen siroz açısından risklidirler. Diyabet, dilate kardiyomyopati ve hipogonadizm de beta talasemide siktir (7). Beta talasemi majör hastaları, uygun transfüzyon almadıkları zaman genellikle ilk trimesterde ağır anemiye ikincil kalp yetmezliğinden kaybedilirler. Uygun transfüzyon, ancak yetersiz şelasyon durumunda ağır demir yüklenmesine bağlı olarak genellikle ikinci trimesterde ölüm söz konusudur. Günümüzde uygun şelasyon tedavileri ile bu hastalarda normale yakın bir yaşam seyri sağlanabilmiştir (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** Şelasyon tedavisinin uygulanmaya başladığı 1970’li yıllardan itibaren beta talasemi majör hastalarında yaşam beklentisi (13)

### 2.3. Demir Yüklenmesinin Bir Nedeni Olarak İnefektif Eritropoez

İnefektif eritropoez, kemik iliğindeki yüksek eritroid aktiviteye rağmen, eritroid öncüllerin olgunlaşıp periferik kana çıkamamaları ile karakterize bir durumdur. İntramedüller hemoliz olarak da değerlendirilebilir. Talesemiler ve konjenital diseritropoietik anemiler gibi konjenital sebepler dışında megaloblastik anemiler ve bazen miyelodisplastik sendromlar da inefektif eritropoez ile seyrederek. Eritroid maturasyonu bozukluğu ile giden bu sekonder demir yüklenmeleri, demir yükleyen anemiler olarak adlandırılır. Birçoğu, bazı eritroid öncüllerin apoptozu, eritroid maturasyonunda yetersizlik ve eritropoezin ikincil genişlemesi ile oluşan inefektif eritropoez ile karakterizedir (8). Demir yükleyen anemiler yüksek eritroid proliferasyona paralel olarak demir değişiminde artış ile karakterizedir. Normal eritroid demir döngüsü 30 mg/gün iken artmış eritropoezi olan kişilerde günde 300 mg kadar demir gerekebilir. Artmış eritron ihtiyacı retiküloendotelyal ve intestinal mukoza üzerinde önemli etkilere sahiptir. Retiküloendotelyal hücreler işlenmiş demirin büyükçe kısmını geri verirlerken ayrıca daha fazla demiri de tutarlar. Eş zamanlı olarak intestinal artmış demir emilimi söz konusudur. Sonuçta ilerleyici parankimal demir yüklenmesi olur (14).

Transfüzyonel demir yüklenmesinden bağımsız olarak hematolojik hastalıklarda demir yüklenmesinin altında hepsidin baskılanmasını da içeren birçok farklı mekanizma yer alabilir. Hepatosit hücreleri hipoksi ile karşılaştıklarında hepsidin üretimini baskırlar. Daha ötesi, hemojuvelin'in çözünebilir formu, membran hemojuvelini ile yarışarak BMP sinyalini azaltarak hepsidin baskılanmasına neden olurlar. Ayrıca, demir eksikliği ve hipoksiyi de içeren çözünebilir hemojuvelin'i artıran herhangi bir mekanizma hepsidin sunumunun azalmasına neden olur. Doku hipoksisi aynı zamanda in vitro hepsidin sunumunu direkt baskılayan eritropoetin (EPO) üretimini de artırır. GDF15 ve TWSG1 isimli iki molekül de demir regülasyonunda sinyal olarak tanınmışlardır. Beta talasemili ve diğer konjenital anemili hastaların serumunda hepsidin üzerindeki baskılayıcı etkisine binaen bu hastalarda demir yüklenmesine neden olabilecek olan yüksek GDF15 düzeyleri bulunmuştur. TWSG1 ise BMP aracılı SMAD ilişkili sinyal iletimini

engelleyerek demir yüklenmesine neden olur. Herediter hemokromatozisten farklı olarak bu durumlar genellikle anemi ile ilişkilidir ve demir özellikle karaciğer makrofajlarında depolanır. Anemiden dolayı bu hastalar genellikle flebotomiye tolere edemezler ve uzun dönem sekelleri engellemek için şelasyon tedavisi gerekir (7). Eritrosit transfüzyonu bu hastalıklarda demir yüklenmesi durumunu daha kötü hale getirir (8).

#### **2.4. Demir Yüklenmesinin Bir Nedeni Olarak Transfüzyon**

Kronik kan transfüzyonu, kan kaynaklı enfeksiyonlar, alloimmünizasyon, febril reaksiyonlar ve ölümcül demir yüklenmesine neden olabilir (2).

Talasemi sendromları inefektif eritropoezin ve ikincil demir yüklenmesinin en sık nedenidir. Eritrosit süspansiyonunun 1 ünitesi 200–250 mg elementer demir içerir. Bu nedenle tekrarlayan transfüzyonlara bağlı ikincil demir yüklenmesi oluşabilir (7). Bir seferde 2 ünite kan transfüzyonu ile alınan demir miktarı 1–2 yıllık demir alımına eş değerdir. Demir kronik transfüzyon programındaki hastalarda birikir çünkü demiri atacak etkin bir mekanizma bulunmamaktadır. Genişlemiş eritron hızlı demir yüklenmesini kolaylaştırır. Çünkü hızlanmış eritropoez diyet demirinin emilimini artırır. 100 ünitenin üzerinde kan transfüzyonu yapılan hastalar genellikle hemosiderozis geliştirirler (2).

Major talasemi, aplastik anemi gibi kronik transfüzyon tedavisine bağlı olarak oluşan demir yüklenmesinde HFE ile ilişkili hemokromatozis'ten farklı olarak plazma hepsidin düzeyleri ferroportinin yıkımına sebep olacak şekilde artmış olabilir. Diferrik transferrinin TfR2'ye bağlanması furin tarafından hemojuvelinin yıkımını ve çözünebilen hemojuvelin salınımını engeller ve sonuçta hücre zarı hemojuvelin aracılı BMP cevabını ve hepsidin'i artırır. Azalmış ferroportin düzeyleri barsaktan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını azaltır ve demir depolanmasını artırır (5).

## 2.5. Tanıda Demir Yüklenmesi Hangi Hematolojik Neoplazilerde Beklenebilir?

Myelodisplastik sendromlar inefektif hematopoez, morfolojik displazi, periferik kan sitopenileri ile giden ve akut myeloid lösemiye yüksek dönüşüm riski olan klonal kök hücre bozukluklarıdır. En sık görülen sitopeni de anemidir (15). Hastaların %80'i 10 gr/dL'nin altında hemoglobine sahiptirler (12). Çeşitli tedavilerle anemi düzeltilebilse de allojeneik kök hücre nakli dışındaki hiçbir tedavi kalıcı düzelme sağlamaz. MDS hastaları sıklıkla transfüzyona bağımlı hale gelirler. İyi prognozlu hastalar daha çok transfüzyon alırlar ve bu nedenle daha çok demir yüklenmesine yatkındırlar. Transfüzyon tedavisi fazla demirin asıl nedenidir. Ancak birçok MDS hastasında transfüzyon tedavisi başlamadan inefektif eritropoeze bağlı olarak demir yüklenmesi vardır (15). Bu durumun moleküler temeli uzun yıllar gizli kalmıştır ancak günümüzde GDF15 ve/veya TWSG1'in olgunlaşan eritroblastlardan artmış salınımı ve karaciğerden hepsidin'in baskılandığına dair yeterli kanıtlar vardır (12). Yüzük sideroblastlı ya da sideroblastsız refrakter anemi gibi saf eritroid bozukluklarda yüksek eritropoetik aktivite, hepsidin'i belirgin olarak baskılar. Üstelik bu durum demir düzeyleri hâlihazırda yüksekken olabilir ve artmış demir emilimi ve demir yüklenmesine neden olabilir (15). Ancak her ne kadar bu mekanizma MDS hastalarında demir yüklenmesine katkıda bulunsa da nadiren serum ferritini 1000 ng/mL'nin üzerine çıkarır. MDS'de demir yüklenmesinin esas nedeni kan transfüzyonudur (12).

Sadece eritroid serinin etkilendiği düşük risk MDS hastaları demir yüklenmesi açısından yüksek risklidirler. Artmış, fakat inefektif eritropoez nedeniyle bu hastalarda hepsidin düzeyi azalmıştır. Bu hastalar diğer MDS hastalarına göre daha düşük hepsidin düzeylerine sahiptirler ve bu nedenle demir yüklenmesi için daha risklidirler. Ayrıca daha iyi prognozlu olduklarından daha uzun süre düzenli transfüzyon alırlar. Bu nedenle inefektif eritropoez, yüksek transfüzyon süresi ve uzamış yaşam süresi nedeniyle demir yüklenmesi açısından bu hastalar daha risklidirler (15).

Yüzük sideroplastlı refrakter aneminin patogenezi, inefektif eritropoez nedeniyle demir yükleyen anemilere benzer. Mitokondriyal demir yüklenmesi immatur eritrositlerin aşırı apoptozu ile ilişkili olabilir. Yüzük sideroplastların perinükleer mitokondrilerinde biriken demir mitokondriyal ferritin şeklindedir ve uygunsuz mitokondriyal ferritin ekspresyonu eritroid farklılaşmanın erken basamaklarında olur (16).

Eritropoez ve demir yüklenme mekanizmaları diğer neoplazilerde daha az çalışılmıştır. 1979'da yayınlanan bir çalışmada Hodgkin lenfomada demir metabolizması ve eritropoez incelenmiştir. 19 tedavi almamış Hodgkin hastasının demir metabolizması incelenmiştir. Sistemik semptomu olan (kilo kaybı, gece terlemesi ve ateş) yeni tanı Hodgkin hastalığında eritroid baskılanma izlenmiştir. Bu hastalar normal kişilerle ve sistemik semptomu olmayan Hodgkin hastaları ile karşılaştırıldığında belirgin düşük hemoglobin ve serum demiri ve yüksek ferritin konsantrasyonlarına sahip oldukları gözlenmiştir. İnektif eritropoez ve eritrosit yıkımı izlenmemiştir (17). 1976'da yayınlanan başka bir çalışmada ise 15 Hodgkin hastasında endojen karbonmonoksit üretimi, eritrosit ömrü ve demir kinetiği çalışılmıştır. Çalışma sonucunda endojen karbonmonoksit üretimi eritron döngüsü anemisi olan hastalarda artmış bulunmuştur. Bu da Hodgkin hastalarında aneminin patogenezinde inefektif eritropoezin örneğin kemik iliği hemolizinin rol oynayabileceğini düşündürmüştür (18).

Multipl miyelom da ağır normokrom normositer anemi ile ilişkilidir. Sitokinlere bağlı yetersiz eritropoez multipl myelomada anemi gelişmesinde önde gelen sebeplerdendir. Yeterli demir depolarına rağmen hipoferremi ve yetersiz eritropoetin üretimi görülür. Eritropoezin negatif düzenleyicileri yetersiz eritroid maturasyonunun patogenezinde yer alır. Eritropoetik öncüller TGF (transforming growth factor)- $\beta$ 1, TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ , IFN (interferon)- $\gamma$  ve Fas-L (Fas-ligand) gibi apoptoz uyarıcılarından etkilenirler. Bu proapoptogenik faktörler eritroid öncüllerin maturasyonunda fizyolojik olarak yer alırlar ve kronik hastalıklar, solid tümörler ve multipl myelomu da içeren hematolojik neoplazilerde uyarılırlar. 2011 yılında yayınlanan bir çalışma yüksek malignansiye sahip myeloma hücrelerinde



artmış apoptozun, inefektif eritropoez ve eritroid çevrenin kronik yorgunluğunun patogenezinde yer alabileceğini göstermiştir (19).

Akut lösemilerde de demir homeostazının durumu merak konusudur. Ancak bu konuda da özellikle son zamanlarda yapılmış çok sayıda çalışma mevcut değildir. 1975'te Sjögren ve ark. 34 anemisi olan ve tedavi almamış AML hastası ile 17 sağlıklı kontrolün kemik iliğine eritroblast adalarını incelemiştir. Bazofilik eritroblastların yüzdesi anormal olarak yükseklik ve mitotik indekslerde artış izlenmiştir. Megaloblastik değişikliklerin de görece sık bulunması ve bazofilik eritroblastlardaki artışın inefektif eritropoezi işaret ettiği belirtilmiştir. Eritroblast adalarındaki 3 kat artış eritrolösemi hastalarında ve 2 kat artış ise AML'de izlenmiştir. Bu durum yetersiz eritroblastların fagositozu ve intramedüller hemoliz ile ilişkilendirilmiştir (20). 1979 yılında yine Sjögren ve ark. myeloid lösemilerde kemik iliğinin eritropoetik kısmını morfolojik olarak incelemiştir. Çalışmada 147 myeloid lösemi hastasının kemik iliği 20 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda bazofilik eritroblastların yüzdesi anormal olarak yüksek bulunmuş ve mitotik indekslerle korrelasyon göstermiştir. Megaloblastik değişiklikler de görece sık bulunmuştur. Tüm bu bulguların inefektif eritropoezle uyumlu olabileceği belirtilmiştir (21). 1975'te yayınlanan bir çalışmada eritrolösemi hastalarında inefektif eritropoezin varlığı araştırılmıştır. Fuelgen sitofotometrisi ile eritroblastları değerlendirilen 6 hastada diploid ve işaretlenmemiş hücrelerin birikimi S fazındaki hücre sayısının azalması ile bir proliferasyon problemi izlenmiştir. Bu sonuçlar ile bu hastalıkta inefektif eritropoez olabileceği düşünülmüştür (22). 1988'de yayınlanan bir çalışmada ise transferrin reseptör döngüsündeki değişiklikler üzerinden eritrolösemideki inefektif eritropoezin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışma sonucunda eritrolösemide transferrin reseptörler döngüsündeki değişikliklerin hem sentezindeki eksiklikler ve inefektif eritropoezin patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (23).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

09.02.2000 ile 10.10.2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ve/veya İç Hastalıkları yataklı servislerinde yatan akut myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, kronik myeloid lösemi, kronik lenfositer lösemi, myelodisplastik sendrom, multipl myelom, Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfoma tanısı olan hastalar aşağıdaki kriterlere uydukları teyit edildikten sonra çalışmaya alındı.

#### 3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 17 yaş ve üstü olmak
- Akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (KML), kronik lenfositik lösemi (KLL), myelodisplastik sendrom (MDS), multipl myelom (MM), Hodgkin lenfoma (HL) ve agresif Hodgkin dışı lenfoma (NHL) (diffüz büyük B hücreli lenfoma ya da periferik T hücreli lenfoma) hastalıklarından birine sahip olduğu kesin olarak hastane kayıtlarından bilinmek.
- Hastalık tanısı öncesinde özgül tedavi almadan serum demir testlerinin olması

#### 3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Başvuruda hastanın dış merkezde hastalığı ilişkili özgül tedavi almış olması
- Serum demir testlerinden bir veya birkaçının eksik olması
- Eşlik eden kronik karaciğer hastalığı
- Tanı anında ya da izlemde demir eksikliği ile birlikteliği iyi bilinen polistemia vera ve yeterli hasta bulunamayacağı düşüncesiyle diğer hematolojik neoplaziler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.3. Tanı

- Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Ünitesi Çekirdek hasta veri tabanından 09.02.2000 ile 10.10.2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ve/veya İç Hastalıkları yataklı servislerinde yatan hastaların kayıtları incelendi.
- Bu hastalar içinde çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların tanıları ve tanı tarihleri Hacettepe Üniversitesi neksus sistemi hasta epikrizleri ve kemik iliği ya da diğer patoloji raporları incelenerek teyit edildi.
- Hastaların tanı tarihlerine göre özgül tedavi almadan önce bakılan serum demir testleri (serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin) değerlendirildi. Hastalar serum demir testlerinin durumuna göre saf inflamasyon paterni, saf demir eksikliği paterni, inflamasyon-demir eksikliği ayrılamayan patern ve demir yüklenmesi paterni, özgül olmayan demir test bozukluğu ve bozukluk olmayan durum olarak sınıflandırıldı (Tablo 3.1.).

**Tablo 3.1. Serum demir testlerine göre test bozukluğunun yorumu**

Serum Demiri (N= 59-158 mcg/dL erkekte, N=37-145 mcg/dL kadında)	TDBK (N= 228-448 mcg/dL)	Ferritin (N= 24-336 ng/mL erkekte, 11-307 kadında)	Transferrin saturasyonu (N= % 15-45)	YORUM
Düşük	Düşük	N ya da artmış		Saf inflamasyon
	Normal ya da artmış	Düşük	Düşük	Saf demir eksikliği
Saf inflamasyon anemisi ya da Saf demir eksikliği olmayan			Düşük	İnflamasyon- demir eksikliği ayrılmaz
Normal ya da artmış			Yüksek	Demir yüklenmesi
Normal	Normal	Normal	Normal	Bozukluk olmayan
Yukarıdakilere uymayan test bozuklukları				Özgül olmayan

- Hastalık alt gruplarına göre serum demir test bozukluklarının ilişkisi değerlendirildi.

### **3.4. Hasta Kaydı ve İstatistiksel Değerlendirmeler**

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18,0 for Windows kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik ve sürekli değişkenler, sırasıyla Ki-kare ve Mann-Whitney U 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.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 13/121-17 kayıt numarası verilerek onaylanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Belirtilen tarihler arasında hastanemize başvurmuş olup kayıtlarına ulaşılabilen toplam 262 akut myeloid lösemi (AML), 133 akut lenfoblastik lösemi (ALL), 78 kronik lenfositik lösemi (KLL), 122 kronik myeloid lösemi (KML), 154 myelodisplastik sendrom (MDS), 201 multipl myelom (MM), 12 Hodgkin lenfoma (HL) ve 37 Hodgkin dışı lenfoma (NHL) tanısı olan hastadan çalışmaya alınma kriterlerine uygun bulunanlar tablo 4.1.'de özetlenmiştir. NHL grubunda sadece agresif NHL fenotipleri olan diffüz büyük B hücreli lenfoma ve periferik T hücreli lenfoma alt tiplerine yer verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tanı anında serum demir testleri değerlendirilen hastaların hastalıklarına göre dağılımları ve başlıca demografik özellikleri

Hastalık	Hasta sayısı (%)	Yaş (ortanca, dağılım)	Cinsiyet (K/E)
Akut miyeloid lösemi	73 (19,4)	50 (18-83)	35/38
Akut lenfoblastik lösemi	20 (5,3)	37,5 (17-74)	10/10
Kronik myeloid lösemi	13 (3,5)	45 (17-82)	10/3
Kronik lenfositik lösemi	24 (6,4)	59,5 (18-81)	13/11
Miyelodisplastik sendrom	122 (32,4)	66 (24-86)	48/74
Multipl miyelom	90 (23,9)	61,5 (31-86)	36/54
Hodgkin lenfoma	7 (1,9)	42 (17-48)	4/3
Periferik T hücreli lenfoma	10 (2,7)	56 (29-72)	3/7
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	17 (4,5)	54 (20-71)	10/7

Bütün hastalarda demir test bozukluğu durumlarına göre dağılım aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Demir sorununun dağılımı

	Sıklık	Yüzde (%)	Toplam Yüzde(%)
Saf inflamasyon paterni	54	14,4	14,4
Saf demir eksikliği paterni	9	2,4	16,8
İnflamasyon-demir eksikliği ayrılamayan	32	8,5	25,3
Demir yüklenmesi paterni	136	36,2	61,4
Özgül demir test bozukluğu olmayan	83	22,1	83,5
Bozukluk yok	62	16,5	100,0
Toplam	376	100,0	100,0

Bu tablodaki dağılıma bakarak 376 hastanın 314' ünde (% 83,5) demir test bozukluğu izlenmektedir. Hastaların 231'inin (% 61,4) serum demir test bozukluğunun tasnif edilebildiği görülebilmektedir.

#### 4.2. Sınıflanabilen Demir Test Bozuklukları

Hastalıklara göre bakıldığında hematolojik neoplazilerin hepsinde çeşitli serum demir test bozukluğunun izlendiği aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Bu sıklık en yüksek olarak sırayla HL (% 100), NHL (% 100) ve ALL'de (% 95) görülmektedir. Hastaların 314' ünde (% 83,5) serum demir testlerinin herhangi birinde bozukluk izlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Hematolojik neoplazilerde serum demiri, ferritin, transferrin saturasyonu veya total demir bağlama kapasitesinin düşük ya da yüksek olduğu durumlardan birinin varlığı

	Yok (%)	Var (%)	Toplam
Akut miyeloid lösemi	9 (12,3)	64 (87,7)	73
Akut lenfoblastik lösemi	1 (5)	19 (95)	20
Kronik miyeloid lösemi	4 (30,8)	9 (69,2)	13
Kronik lenfositik lösemi	11 (45,8)	13 (54,2)	24
Miyelodisplastik sendrom	16 (13,1)	106 (86,9)	122
Multipl miyelom	21 (23,3)	69 (76,7)	90
Hodgkin lenfoma	0 (0)	7 (100)	7
Hodgin dışı lenfoma	0 (0)	27 (100)	27
Toplam	63 (16,5)	314 (83,5)	376

#### 4.2.1. İnflamasyon Anemisi Paterni

Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi paternine bakıldığında 90 MM hastasının 20'sinde (% 22,2) bu durumun olduğu görüldü. NHL'da % 22,2 ve HL'da ise % 57,1 oranında inflamasyon anemisi paterni olduğu görüldü. NHL hastalarının diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipinde bu oran % 29,4 iken, periferik T hücreli lenfoma alt tipinde ise % 10 olarak görüldü. Bulgular tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi paterni

	Yok (%)	Var (%)	Toplam
Akut miyeloid lösemi	66 (90,4)	7 (9,6)	73
Akut lenfoblastik lösemi	20 (100)	0 (0)	20
Kronik miyeloid lösemi	12 (42,3)	1 (7,7)	13
Kronik lenfositik lösemi	20 (83,3)	4 (16,7)	24
Miyelodisplastik sendrom	110 (90,2)	12 (9,8)	122
Multipl miyelom	70 (77,8)	20 (22,2)	90
Hodgkin lenfoma	3 (42,9)	4 (57,1)	7
Hodgin dışı lenfoma	21 (77,8)	6 (22,2)	27
Toplam	322 (85,6)	54 (14,4)	376

Kronik lenfositer lösemi ile lenfoma hastaları lenfoproliferatif hastalıklar yelpazesi olarak birlikte değerlendirildiğinde, toplam 58 hastanın 14'ünde (% 24) inflamasyon anemisi paterni mevcuttu. Lenfoproliferatif hastalıklar yelpazesi ile multipl myeloma hastaları matür lenfoid neoplaziler başlığı altında bir arada diğer hematolojik neoplaziler ile karşılaştırıldığında ise inflamasyon anemisi paterni sırasıyla % 23 ve % 8,8 oranlarında olduğu görüldü. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Bulgular aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi paterninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması

	Yok (%)	Var (%)	Toplam
Diğer Hastalıklar	208 (91,2)	20 (8,8)	228
Matür lenfoid neoplaziler	114 (77)	34 (23)	148
Toplam	322 (85,7)	54 (14,3)	376

#### 4.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Paterni

Hematolojik neoplazilerde demir eksikliği paterninin nadir olduğu görülmüştür. Bu patern KML hastalarında % 23,1 oranında görülürken, HL ve NHL'de sırasıyla % 14,3 ve % 11,1 oranında görülmektedir. Demir eksikliği paterninin hastalık grupları arasındaki sıklık farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ) ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hematolojik neoplazilerde saf demir eksikliği paterni\*

	Yok (%)	Var (%)	Toplam
Akut miyeloid lösemi	73 (100)	0 (0)	73
Akut lenfoblastik lösemi	20 (100)	0 (0)	20
Kronik miyeloid lösemi	10 (76,9)	3 (23,1)	13
Kronik lenfositik lösemi	24 (100)	0 (0)	24
Miyelodisplastik sendrom	121 (99,2)	1 (0,8)	122
Multipl miyelom	89 (98,9)	1 (1,1)	90
Hodgkin lenfoma	6 (85,7)	1 (14,3)	7
Hodgkin dışı lenfoma	24 (88,9)	3 (11,1)	27
Toplam	367 (97,6)	9 (2,4)	376

\* Ferritin düşüklüğü: Kadın cinsiyette  $\leq 11$  ng/mL, erkek cinsiyette  $< 24$  ng/mL



#### 4.2.3. İnflamasyon-Demir Eksikliği Ayrılamayanlar

Bu vakaların hematolojik neoplazilere göre dağılımı aşağıdaki 2 tabloda gösterilmiştir. Multipl myelom hastaları ve lenfoproliferatif hastalıklar (HH, NHL, KLL) matür lenfoid neoplaziler başlığı altında birlikte değerlendirildiğinde inflamasyon-demir eksikliği ayrılamayan patern bu hastalıklar grubunda 148 hastanın 22'sinde (% 14,9) izlenirken, diğer neoplazilerde 228 hastanın 10' unda (% 4,4) izlenmiştir. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi (  $p < 0.001$ ).

**Tablo 4.7.** Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi-demir eksikliği ayrılamayan patern

	Yok (%)	Var (%)	Toplam
Akut miyeloid lösemi	70 (95,9)	3 (4,1)	73
Akut lenfoblastik lösemi	20 (100)	0 (0)	20
Kronik miyeloid lösemi	10 (76,9)	3 (23,1)	13
Kronik lenfositik lösemi	18 (75)	6 (25,0)	24
Miyelodisplastik sendrom	118 (96,7)	4 (3,3)	122
Multipl miyelom	84 (93,3)	6 (6,7)	90
Hodgkin lenfoma	5 (71,4)	2 (28,6)	7
Hodgkin dışı lenfoma	19 (70,4)	8 (29,6)	27
Toplam	344 (91,5)	32 (8,5)	376

**Tablo 4.8.** Hematolojik neoplazilerde inflamasyon anemisi-demir eksikliği ayrılamayan paterninin hastalık grupları arasında karşılaştırılması

	Yok (%)	Var (%)	Toplam
Diğer Hastalıkları	218 (95,6)	10 (4,4)	228
Matür lenfoid neoplaziler	126 (85,1)	22 (14,9)	148
Toplam	344 (91,5)	32 (8,5)	376

#### 4.2.4. Demir Yüklenme Paterni

Demir yüklenme paterni, AML ve MDS hastalarında sırasıyla % 53,4 ve % 53,3 oranlarında izlenirken, MM ve ALL hastalarında ise sırasıyla % 18,9 ve % 60 oranında görüldü. Hastalıklara göre demir yüklenme paterninin durumu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 4.9.** Hematolojik neoplazilerde demir yüklenme paterni

	Var (%)	Yok (%)	Toplam
Akut miyeloid lösemi	39 (53,4)	34 (46,6)	73
Akut lenfoblastik lösemi	12 (60)	8 (40)	20
Kronik miyeloid lösemi	0 (0)	13 (100)	13
Kronik lenfositik lösemi	2 (8,3)	22 (91,7)	24
Miyelodisplastik sendrom	65 (53,3)	57 (46,7)	122
Multipl miyelom	17 (18,9)	73 (81,1)	90
Hodgkin lenfoma	0 (0)	7 (100)	7
Hodgkin dışı lenfoma	1 (3,7)	26 (96,3)	27
Toplam	136 (36,2)	240 (63,8)	376

#### 4.2.5. Demir Eksikliği Paterni Dışındaki Serum Demir Test Bozukluklarının Klinik Anlamı Olabilir mi?

Bütün hastalarda klinik anlamı iyi bilinen demir eksikliği paterni dışındaki serum demir test bozukluklarının klinik anlamı nedir? Bu bozuklukların tanısallık ya da prognostik önemleri olabilir mi?

Çalışma kapsamındaki bütün hematolojik neoplazilerde bu değerlendirmeyi yapmak bir İç Hastalıkları tezinin içeriğine uygun olmayacağından yalnızca MM hastalarında beklenmeyen bir bozukluk olan demir yüklenme paterninin klinik korrelasyonları değerlendirildi.

Tanı anında demir yüklenme paterni saptanan 17 (% 18,9) MM hastasından sadece ikisinin başvurudan haftalar önce 1 ve 2 ünite transfüzyon hikâyesi mevcuttu. Demir yüklenmesi olan hastalar yüklenmesi olmayan hastalar ile karşılaştırıldı. Her iki grup arasında demografik veriler

benzerdi. Ortanca (25–75 persentil) ferritin düzeyi demir yüklenme paterni olan hastalarda 639 (266–753) ng/mL idi. TDBK her iki grupta da benzerdi. Demir yüklenme paterni hastalarında transferrin saturasyonu yüksekliğinin asıl nedeni artmış serum demiri idi. Demir yüklenme paterni ile nefrotik sendrom ya da renal disfonksiyon ile ilişki bulunamadı (Tablo 4.10.). Bu hastaların hiç birinde ilik displazisi izlenmedi. Ne yazık ki demir yüklenmesi olan hastaların sadece 4'ünde ilik konvansiyonel sitogenetik incelemesi mevcuttu ve 2 hastanın karyotipi normal, 2 hastanın ise kompleks karyotip olarak bulundu. Her 2 kompleks karyotip de kromozom 1 anormalliği içermekteydi.

Demir yüklenmesi olan MM hastalarında ortalama hemoglobin konsantrasyonu, aynı cinsiyette demir yüklenmesi olmayan hastalardan daha düşüktü. Fakat bu fark erkeklerde istatistiksel anlamlı değildi ( $p= 0.38$ ). Her ne kadar demir yüklenmesi olan kadınlar daha düşük hemoglobin seviyesine sahip olsalar da, demir yüklenme grubunda sadece 6 kadın olmasından dolayı bu sonuç dikkatli yorumlanmalıdır (Tablo 4.10). Demir yüklenmesi paterni gösteren hastalardan takipte, çok iyi parsiyel yanıt ya da daha iyi yanıt alınanların (4 kadın, 10,8 gr/dL [9,7–11,8] ve 4 erkek, 12,9 [10,7–15,5]) hemoglobin konsantrasyonlarında düzelme olduğu görüldü. Demir yüklenmesi olan ve olmayan hastalarda beyaz küre ve trombosit sayımları benzerdi.

Lambda hafif zincir tip paraproteinemi ve demir yüklenme paterni sıkı korrele idi ve serbest lambda hafif zincir paraproteinemili myeloma hastalarının yarısında demir yüklenme paterni vardı (Tablo 4.10.).

17 demir yüklenme paterni olan hastanın 4'ünde yumuşak doku plazmositomu olduğu görüldü ve demir yüklenmesi olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha sık bulundu (Tablo 4.10).

Demir yüklenmesi olan hastalar daha yüksek riskli hastalığa sahipti. ISS (International Staging System) evre 2 ve ya 3 hastalık, hastalık verisine ulaşabildiğimiz 15 demir yüklenmesi olan hastanın 15'inde izlenirken, verisine ulaşılabilen demir yüklenmesi olmayan 68 hastanın 51'inde mevcuttu (Tablo 4.10). Ancak, tedavi cevabı, toplam sağkalım ve hastaliksız

sağkalım açısından demir yüklenmesi olan ve olmayan hastalar arasında fark izlenemedi. Bunun sebebi hasta sayısının az olması olabilir.

Tedavi sonrası tekrar serum demir testleri demir yüklenmesi olan hastaların 9'unda mevcuttu. Çok iyi parsiyel ve daha iyi yanıt gösteren 4 hastanın serum demir testlerinde tamamen düzelme mevcuttu. Parsiyel miyeloma yanıtı gösteren 3 vakada demir testlerinde farklı değişiklikler izlendi. 1'inde tam, diğer 2'sinde parsiyel iyileşme vardı (transferrin saturasyonunda parsiyel iyileşme ve/veya artık hiperferritinemi gibi). Tedavi altında stabil ya da ilerleyici hastalığı olan 2 hastada ise demir testlerinde düzelme izlenmedi.

**Tablo 4.10.** Demir yüklenmesi olan multipl myeloma hastalarının yüklenmesi olmayan hastalarla bazı önemli özelliklerinin karşılaştırılması

	Demir yüklenmesi olanlar		Diğer hastalar		P değeri
	Erkek (n= 11)	Kadın (n= 6)	Erkek (n= 42)	Kadın (n= 31)	
Demir* (K: 37–145 mcg/dL) E: 59–158 mcg/dL)	124 (108–225)	123 (102–142)	58 (41–68)	60 (35–79)	< .001 (K) < .001 (E)
Hemoglobin (g/dL)	9.3 (7.7–11.3)	8 (6.9–9.1)	9.8 (8.7–11.3)	9.8 (8.6–11.1)	.01 (K) .38 (E)
TDBK*,** (228–448 mcg/dL)	240 (195–275)		233 (194–283)		.97
Yaş*	59 (52–69)		64 (55–72)		.44
Albümin*	3.8 (3.7–4.3)		3.5 (3.0–3.9)		.01
Beta2- mikroglobulin *	10520 (4870–15400)		5753 (2862–8109)		.01
ISS*** evre 2 / 3 <sup>¶</sup>	15		51		.03
Kappa hafif zincir tipi	4		46		.003
Lambda hafif zincir tipi	13		26		
Yumuşak doku plazmositom( lar)	4		5		.04
Nefrotik sendrom	5		15		.35
Böbrek yetmezliği	6		21		.60

\*Median (25–75 persentil)

\*\*TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

\*\*\*International staging system

<sup>¶</sup>15 and 68 Demir yüklenmesi olan ve diğer hastalar ISS açısından uygundu.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Sonuçlarımızın özeti

Hematolojik neoplazilerde tanı anında demir yüklenmesi ve sağkalıma etkisi güncel bir merak konusudur. Bu konuda özellikle miyelodisplastik sendromda demir yüklenmesi ve sonuçları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı takipli hematolojik neoplazi hastalarının tanı anında serum demir testlerinin durumunu araştırdık. Demir yüklenmesi olan hastalarda hastalık özellikleri ve prognozun değerlendirileceği ileri çalışmalara ışık tutmayı amaçladık.

Çalışmanın sonucunda tanı anında serum demir test bozukluğunun hematolojik neoplazilerde çok sık izlendiğini gördük. 376 hastanın 314'ünde (% 83,5) herhangi bir serum demir test bozukluğu izlenmekteydi (Tablo 4.2.). Bu bozuklukların % 61,4'ü tasnif edilebilmekteydi. Ancak % 38,6'sı herhangi bir tabloya oturtulamıyordu (Tablo 4.2.). Tüm hematolojik neoplazili hastalar bir arada değerlendirildiğinde en sık olarak demir yüklenmesi paterni (% 36,2) izlenmekteydi.(Tablo 4.2.). Hastalıklara göre bakıldığında tüm hematolojik neoplazilerde çeşitli serum demir test bozukluklarının olduğu görüldü. Test bozuklukları en yüksek olarak sırayla HL (% 100), NHL (% 100) ve ALL'de (%95) görülmekteydi. Ancak, değerlendirilen HL vakalarının sayısı sadece 7 idi. MDS hastalarında ise % 86,9 oranında herhangi bir serum demir test bozukluğu izlenmekteydi (Tablo 4.3.). İnflamasyon paterninin matür lenfoid neoplaziler olan myeloma ve lenfomalarda sıkça izlendiği, diğer hallerde ise daha nadir olduğu görüldü (Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.). Demir eksikliği paterni daha nadir olarak izlendi. Kronik inflamasyon paterni ve demir eksikliğinin ayrılamadığı durumlar kronik inflamasyon paternine benzer bir dağılım özelliği göstererek özellikle myeloma ve lenfoproliferatif hastalıklarda izleniyorlardı. Demir yüklenmesi paterni AML (% 53), MDS (% 53,3), ALL (% 60) ve MM hastalarında (% 18,9) sık bulundu (Tablo 4.9.).

## 5.2. Sonuçlarımız beklentilere uyuyor mu?

Hematolojik neoplazili hastaların genelinde çeşitli serum demir test bozukluklarının izlenmesi ilgi çekicidir. Demir eksikliği paterni hematolojik neoplazili hastalarda çok sık beklenmemektedir. Beklendiği üzere de sonuçlarımızda nadiren izlendiği görülmüştür. Ancak nadir de olsa hematolojik neoplazili hastalarda izlenmesi koinsidental olabilir. NHL hastalarında izlenmesi ise GIS tutulumu ile alakalı olabilir. Ancak bu konuda kesin sözler söylemek için bu hastaların tutulum yerleri ile ilgili veriler bu çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Çalışmanın asıl ilgi konusu olan demir yüklenme paterni ise AML ve MDS hastalarında beklenildiği üzere sıkça izlenmiştir. Ancak sürpriz olarak ALL ve myeloma hastalarında demir yüklenme paterninin nadir olmadığı görülmüştür. Bu bulgu, özellikle myeloma hastaları için ilginçtir ve daha çok hasta ile daha detaylı çalışmalarda prognostik önemi irdelenmelidir. Tanı anında demir yüklenme paterninin prognostik önem taşıyabileceğine ilişkin bulgular çalışmamızda elde edilmiştir.

## 5.3. Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalar

Demir yüklenme sendromlarının klinik önemi ve tedavisi ile ilgili günümüze kadar pek çok çalışma yapılmıştır ve bu konu iyi bilinen bir konudur. Ancak bu konu ile ilgili halen aydınlatılması gereken birçok nokta vardır. Özellikle tedavi alanında hepsidin-ferroportin aksı üzerinde etkin yeni ajanlar ile ilgili çalışmalar hızla yapılmaktadır (10).

Patel ve arkadaşlarının 90 hematolojik neoplazi hastasını inceledikleri bir çalışmada HL, NHL, MM, KML (blastik faz), AML ve ALL hastalarının anlamlı olarak yüksek ferritine sahip olduğu görülmüştür (24). Ancak hematolojik neoplazilerde demir yüklenmesinin durumu özellikle MDS hastalarında araştırılmıştır. MDS dışında diğer hematolojik neoplazilerde ise demir yüklenmesi ve mekanizmaları daha nadiren irdelenmiştir. Demir yüklenmesinin klinik önemi ise neredeyse sadece MDS hastalarında çalışılmıştır (12, 15, 16, 17, 25).

MDS hastalarında beklenen ortalama yaşam süresi 5q- ve ya sideroblastik anemili hastalardaki gibi on yıllar ya da artmış blast ve ya monozomi 7 ilişkili ağır sitopenilerde olduğu gibi aylarla sınırlıdır. IPSS (International Prognostic Scoring System, Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi), bu hastaların prognozu hakkında karar vermede yardımcı olabilmektedir. Birçok hasta lösemik dönüşümden ziyade pansitopeni komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilir. Pansitopeninin kötüleşmesi, yeni kromozom anormalliklerinin ortaya çıkışı ve blastlarda artış kötü prognostik belirleyicilerdir (2). IPSS ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre geliştirilen WPSS (Dünya sağlık örgütü, DSÖ prognostik skorlama sistemi) aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. Buradaki iyi karyotip normal, -Y, 5q- ve del(20)q'dur. Kötü karyotip ise kromozom 7 anormallikleri ile kompleks karyotiptir. Diğer anormallikler orta riskli olarak alınmaktadır. Sitopenileri belirlemek için sınır değerler ise Hb için 10 gr/dL, absolü nötrofil sayısı için 1800/microL ve trombosit için 100.000/mikroL olarak alınmaktadır. DSÖ prognostik skorlama sistemi, bu şekilde DSÖ sınıflama sistemi ile sınıflanan MDS hastalarının prognozlarını belirlemede kullanılan ama aynı zamanda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen eritrosit transfüzyonunun da dâhil edildiği bir skorlama sistemidir. (26)

**Tablo 5.1.** Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS) (2)

		SKOR DEĞERİ			
<b>PROGNOSTİK DEĞİŞKEN</b>	0	0.5	1	1.5	2
<b>İLİK BLAST %</b>	<%5	%5-10		%11-20	%21-30
<b>KARYOTİP</b>	İYİ	ORTA	KÖTÜ		
<b>SİTOPENİ</b>	0-1	2-3			
<b>RİSK GRUP SKORU</b>		<b>SKOR</b>			
<b>DÜŞÜK</b>		0			
<b>ORTA-1</b>		0.5-1.0			
<b>ORTA-2</b>		1.5-2			
<b>YÜKSEK</b>		≥2.5			



**Tablo 5.2.** Dünya Sağlık Örgütü prognostik skorum sistemi (26)

DEĞİŞKEN	SKOR DEĞERİ			
	0	1	2	3
WHO sınıfı	RA,RARS,5q-	RSMD	EB1	EB2
KARYOTİP	İYİ	ORTA	KÖTÜ	
TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİ	YOK	DÜZENLİ		

RİSK GRUP SKORU	SKOR
ÇOK DÜŞÜK	0
DÜŞÜK	1
ORTA	2
YÜKSEK	3-4
ÇOK YÜKSEK	5-6

\* RA: Refrakter anemi, RARS: Refrakter anemi ve yüzük sideroblastlar, 5q-: 5q delesyonu, RSMD: Refrakter Sitopeni Multilineage Displazi, EB1: Artmış blast %5-10, EB2: Artmış blast %10-20

Diğer prognostik faktörlere bakıldığında ise MDS hastasının ne kadar süredir ve ne miktarda transfüzyon aldığını gösteren serum ferritin değeri en sık kullanılanlar arasındadır. Birçok MDS hastası tanı anında aneminin süresi ile ilişkili olarak yüksek ferritin düzeylerine sahiptirler. Yüksek ferritin düzeyleri (genellikle > 1000 ng/mL) düşük riskli hastaların prognozunu kötüleştirme eğilimindedir. MDS hastalarında demir düzeylerinin demir bağlayıcı ajanlarla düşürülmesinin mortaliteye ve morbiditeye etkisi ise merak konusudur (26).

Demir yüklenmesine bağlı ölümler rapor edilmiştir ve demir yüklenmesinin sağkalımı olumsuz etkilediğine dair dolaylı kanıtlar vardır. Malcovati ve arkadaşları transfüzyon bağımlılığının kötü toplam sağkalım ve AML dönüşümü ile korrele olduğunu ve düşük riskli MDS hastalarında artmış serum ferritininin kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (27). Bu sonuçlar İspanya'da 2000 üzerinde MDS hastası ile yapılan, transfüzyondan bağımsız hastaların ve düşük serum ferritini olan hastaların transfüzyona bağımlı ve ferritini yüksek hastalara göre daha uzun yaşadığını ve daha az AML'ye dönüştüğünü gösteren bir çalışmada kanıtlanmıştır (28). Transfüzyon bağımlı hastaların kısa yaşam süresinin

transfüzyonel demir alımından ziyade daha fazla transfüzyon gerektiren ve daha yüksek ferritine neden olan daha agresif hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak, gerek Malcovati ve ark. nın çalışmasında, gerekse İspanyol çalışmasında demir yüklenmesinin yaşam süresi ve lösemik dönüşüm açısından bağımsız bir prognostik gösterge olduğu çok değişkenli istatistiksel analizlerle kanıtlanmıştır (15).

**Tablo 5.3.** Demir yüklenmesi 2241 MDS hastasının verilerinin çok değişkenli analizinde toplam ve lösemisiz sağkalımda bağımsız bir belirleyicidir.

	Fe yüklenmesi		WPSS	
	HR	P DEĞERİ	HR	P DEĞERİ
<b>TOPLAM SAĞKALIM</b>	4,34	<0.001	1,60	<0.001
<b>LÖSEMİSİZ SAĞKALIM</b>	2,1	<0.001	2,24	<0.001

\*HR: Hazard ratio; WPSS: DSÖ Prognostik Skorlama Sistemi (15)

126 yüzük sideroblastlı refrakter anemi hastasında ne serum ferritini ne de transfüzyon sayısının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Ancak, bu hastalarda transfüzyon hızı oldukça düşüktür ve bu durum sağkalım üzerinde demir yüklenmesinin etkisini düşürmüş olabilir (15).

İlik hastalığının ciddiyetini belki de en iyi yansıtan faktörün karyotip anormallikleri olduğu düşünülür. Eğer karyotip dikkate alınırsa transfüzyon bağımlılığının prognostik önemini yitireceği beklenebilir. Ancak, birçok çalışmada durum bu değildir. Transfüzyon bağımlılığı MDS'de sitogenetik risk gruplarından bağımsız bir prognostik faktördür (12).

Yakın zamanda Düsseldorf MDS kohortundan uzun dönem şelasyon tedavisi alan değişik MDS tipleri olan 93 hasta ve sadece destek tedavisi alan eşlenmiş 93 hastanın karşılaştırılmasını içeren bir analizde, gruplar arasında AML dönüşümü açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar demir şelasyonu ile lösemik dönüşümün azalacağını göstermemektedir. Ancak, labil plazma demirinin ölçüldüğü etkin şelasyon tedavileri ile prospektif çalışmalar yapılmalıdır (12).

Malcovati ve arkadaşlarının 2008 de yayınladığı çalışmada ise izole eritroid displazisi olan ve düşük lösemik dönüşüm riski olan transfüzyon bağımlı hastaların parankimal demir yüklenmesi ve toksisitelerine daha yakın oldukları ve şelasyon tedavisinden fayda görebilecekleri rapor edilmiştir (16).

Multipl miyeloma da plazma hücrelerinin kronik malign bir hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Myeloma hastalarında da aneminin mekanizmaları ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Daha çok inflamasyon anemisi ve ilik infiltrasyonu ile ilişkilendirilen myeloma hastalarında demir yüklenme paterninin görülmesi ilginçtir. MM hastalarında beta2-mikroglobulin, C-reaktif protein, ilik plazma hücre oranı, albümin, hemoglobin, performans durumu ve konvansiyonel sitogenetik gibi prognostik parametrelerin sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Song ve arkadaşları, 89 yeni tanı MM hastası ile yaptıkları çalışmada serum ferritin düzeyindeki artış ile hasta sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (29). Bu çalışmada artmış ferritin düzeyine sahip hastalar daha kötü bazal prognostik faktörlere sahiptirler ve MM hastalarında serum ferritininin hastalık aktivitesi ve sağkalım açısından prognostik olabileceği görülmüştür. 25 aylık ortanca takip sonrası artmış serum ferritin grubunda toplam sağkalım normal ferritin grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Artmış ferritin ve ileri ISS (International Scoring System) evresi arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmamızdaki ISS evre 2–3 hastaları da evre 1 hastalara göre daha yüksek ferritin düzeylerine sahip idiler (veri sunulmamıştır). Song ve arkadaşlarının çalışması az sayıda hasta ile yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada diğer serum demir testleri, artmış ferritin düzeylerinin muhtemel mekanizmaları ve myelom tipleri ile serum demir testleri arasındaki ilişki irdelenmemiştir (29). Bu nedenlerle bizim bulgularımız bu çalışmadakinden daha orijinal ve kapsamlıdır.

Allojenik nakil hastalarında da demir yüklenme paterninin sağkalım üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve demir yüklenmesi olan hastaların, özellikle AML ve MDS hastalarının daha kötü nakil sonrası sonuçlara sahip olduğu izlenmiştir (25, 30, 31). Nakil öncesi yüksek ferritin

değerleri olan lenfoma hastalarında daha kötü prognoz bildiren çalışma da yayınlanmıştır (32).

#### **5.4. Bulgularımızın klinik önemi olabilir mi?**

Görüldüğü üzere, demir yüklenme paterni ve MDS hastalarındaki klinik etkileri ile ilgili birçok çalışma vardır. Bizim çalışmamızda MDS ve AML hastalarında demir yüklenme paterni yüksek sıklıkta izlenmiştir. Bu zaten beklenen bir bulgudur. Ancak bu hastalarda demir yüklenme paterninin klinik etkileri farklı bir çalışma ile gösterilmelidir. Sürpriz olarak myeloma ve ALL hastalarında da demir yüklenme paterni izlenmiştir. Bu neoplazilerle ilgili daha fazla sayıda hasta ile tanı anında demir yüklenmesinin olup olmadığı ve prognoza etkisi çalışılabilir.

Çalışmamızdaki multipl myeloma hastalarının klinik sonuçlarından da anlaşılacağı gibi tanıda demir yüklenme paterni MM hastalarında nadir bir bulgu değildir. Aynı zamanda bu sonuçların klinik karşılıkları da vardır. MM hastalarında demir yüklenme paterninin lambda hafif zincir (özellikle serbest hafif zincir) tipi hastalık, yüksek riskli hastalık ve muhtemel ekstra-medüller hastalıkla yakın birliktelikleri vardır.

Demir yüklenmesi olan MM hastalarında artmış transferrin saturasyonunun negatif bir akut faz reaktanı olan transferrinin azalmış olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Ancak, artmış transferrin saturasyonu akut faz cevabında beklenen bir durum değildir. Ayrıca, serum demir düzeyinin de demir yüklenmesi olan grupta sıklıkla sınırda ve yüksek olarak izlenmesi de akut faz cevabı ile uyumsuzdur.

MM'da demir durumu aynı zamanda uzun dönem tedavi yanıtı açısından da önemli olabilir. Bortezomib ile proteazom inhibisyonu MM tedavisinde klasik bir yaklaşımdır. Proteazomun fonksiyonel inhibisyonu hücresel demir metabolizmasını etkileyebilir ve demir de eğer ferritin olarak güvenli bir şekilde depolanamazsa, reaktif oksijen ürünlerinin ve hücre ölümünün güçlü bir tetikleyicisi olabilir. Bortezomib direnci ve demir ilişkisini araştıran in vitro bir çalışma Campnella ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür (33). Bu çalışmanın sonuçları demir durumunun

modülasyonunun MM'da proteazom inhibisyon tedavilerinin etkinliğini artırmak adına değerli bir strateji olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, bortezomib, lenalidomid, talidomid gibi myeloma tedavilerinin uzun dönem etkileri ile demir durumu arasındaki ilişkinin prospektif olarak incelenmesinde fayda vardır.

Demir, plazma hücreli neoplastik hastalıkların patobiyolojisinde de rol oynuyor olabilir. Ouellette ve arkadaşları histidin varlığında demirin, lambda hafif zincir içeren insan immünglobulin gamma (IgG) moleküllerinin kırılmasını artırdığını göstermiştir. Moleküler metodlar kullanılarak, bu kırılmanın artmış serbest hafif ve ağır zincir fragmanlarına yol açtığı gösterilmiştir (34). Demir lambda hafif zincir IgG moleküllerinin kırılmasına yol açtığından, çalışmamızdaki lambda serbest hafif zincir tipi paraproteinemi ve demir yüklenme paterni arasındaki ilişki önemli olabilir.

Demir durumunun araştırılması MM tedavisine birçok yenilik getirebilir. Örneğin, CD71 (insan transferrin reseptörü 1)'i hedef alan tedaviler MM yönetiminde faydalı olabilir. Rodriguez ve arkadaşları, bazı malign B hücrelerine sitotoksik olan ve reseptör yıkımını artıran insan transferrin reseptörü 1'i hedef alan rekombinant antikorlar geliştirmişlerdir. Bu antikorlara bağlı transferrin reseptörü 1'in internalizasyonunun, onun sekestrasyonuna ve yıkımına sebep olurken aynı zamanda, kısmen p53'ün alt hedefleri tarafından da yönetilen demir deprivasyonu ile ilgili transkripsiyonel cevabı artırdığını göstermişlerdir (35). Daniel ve arkadaşları HXR9'un sitotoksik etkilerinin, insan transferrin reseptörü 1 (CD71)'e özgü antikor-avidin füzyon proteini ile kombinasyonunda arttığını göstermişlerdir. Füzyon proteini ile uyarılmış demir açlığı, artmış etkiye ve kaspaz bağımlı yolağın uyarılmasına en azından kısmen katılır (36). Bir başka in vitro çalışmada; Ciclopirox olamin (CPX) hücre içi demiri bağlamıştır ve miyelomadaki hücre ölümü ile ilişkili konsantrasyonlarda demir bağımlı enzim olan ribonukleotid redüktazı inhibe etmiştir (37).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- Tanı anında serum demir test bozukluğun hematolojik neoplazilerde çok sık izlenmektedir. 376 hastanın 314'ünde (% 83,5) herhangi bir serum demir test bozukluğu izlenmekteydi.
- Bu bozuklukların % 61,4'ü tasnif edilebilmekteydi. Ancak % 38,6'sı herhangi bir tabloya oturtulamıyordu.
- Tüm hematolojik neoplazili hastalar bir arada değerlendirildiğinde en sık olarak demir yüklenmesi paterni (% 36,2) izlenmekteydi.
- Hastalıklara göre bakıldığında tüm hematolojik neoplazilerde çeşitli serum demir test bozukluklarının olduğu görüldü. Test bozuklukları en yüksek olarak sırayla HL (% 100), NHL (% 100), ALL'de (% 95) ve MDS' de (% 86,9) görülmekteydi.
- İnflamasyon paterninin matür lenfoid neoplaziler olan myeloma ve lenfomalarda sıkça izlendiği, diğer hallerde ise daha nadir olduğu görüldü.
- Demir eksikliği paterni daha nadir olarak izlendi.
- Kronik inflamasyon paterni ve demir eksikliğinin ayrılamadığı durumlar kronik inflamasyon paternine benzer bir dağılım özelliği göstererek özellikle myeloma ve lenfoproliferatif hastalıklarda izleniyorlardı.
- Demir yüklenmesi paterni AML (% 53), MDS (% 53,3), ALL (% 60) ve MM hastalarında (% 18,9) sık bulundu.

Hematolojik neoplazilerde özellikle MDS ve AML hastalarında tanı anında demir yüklenme paternin izlenebildiği bilinmektedir. Bu çalışma göstermiştir ki demir yüklenme paterni ALL ve MM hastalarında da nadir bir bulgu değildir. MDS hastalarında bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanan demir yüklenmesi paterninin, diğer hematolojik neoplazilerde de klinik asosiasyonları olabilir. Bu çalışma kapsamındaki bütün hematolojik neoplazilerde bu değerlendirmeyi yapmak bir İç Hastalıkları tezinin içeriğine

uygun olmayacağından yalnızca MM hastalarında beklenmeyen bir bozukluk olan demir yüklenme paterninin klinik korrelasyonları değerlendirildi. Sonuç olarak MM hastalarında demir yüklenme paterni hastalık aktivitesi, lambda hafif zincir hastalığı, yüksek riskli hastalık ve ekstramedüller hastalık ile ilişkili bulundu.

Gelecekte, MDS ve AML hastalarında sık görülen ve sağkalım üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen demir yüklenme paterninin mevcut demir bağlayıcı ajanlarla ve yeni geliştirilecek ajanlarla tedavisi ve bu tedavinin sağkalıma etkisi üzerinde çalışmalar yapılmalıdır. MM ve ALL hastalarında şaşırtıcı olarak sık izlenen demir yüklenme paterninin patogenezi ve klinik ilişkileri üzerinde de prospektif, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology, World Journal of Gastroenterology, 2009 Oct 7.
2. Fauci A, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> edition
3. Arıca D, Demir eksikliği anemisi teşhisinde kemik iliği tayininin tanısal değeri. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Ünitesi Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.
4. Andrews NC, Closing the iron gate. New England Journal of Medicine,01.2012
5. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 2: iron deficiency and iron overload, Journal of Clinical Pathology, 2010 December 20.
6. Goodnough LT, Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. Transfusion, July 2012
7. Siddique A, Kowdley KV, Review article: the iron overload syndromes. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:876-893
8. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease, NEJM, 2012 Jan 26.
9. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis, Journal of Clinical Pathology, 2010 December 20
10. Ganz T, Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders, American Society of Hematology, 2011.
11. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis, Biochimica et Biophysica Acta, 2012 Jan 18.
12. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS- pathophysiology, diagnosis, and complications, Ann Hematol 2011



13. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Improved survival of thalassemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42
14. Cazzola M, Beguin Y, Bergamaschi G, Guarnone R, Cerani P, Barella S, Cao A, Galanello R. Solubl transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anemias due to ineffective erythropoiesis, *British Journal of Haematology*, 1999 June 2.
15. Fenaux P, Rose C, Impact of iron overload in myelodysplasitc syndromes. *Blood Reviews*, 23 Suppl. 1(2009) S15-S19
16. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovatti L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes, *American Society of Hematology* 2008.
17. Al-Ismail S, Cavill I, Eveans H, Jacobs A, Ricketts C, Trevett D, Whittaker A. Erythropoiesis and iron metabolism in Hodgkin's disease. *Br. J. Cancer*, 1979.Liu K, Kaffes AJ, Iron deficiency anemia: a review of diagnosis, investigation and management. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012, Vol 24 No 2
18. Cavallin-Stahl E, Mercke C, Lundh B, Erythropoiesis and carbon monoxide production in Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 1976 Feb;32(2):167-75
19. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F, Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L<sup>+</sup>/ TRAIL<sup>+</sup> highly malignant plasma cells: a majör pathogenetic mechanism of anemia in multipl myeloma. *Blood* 2002 99:1305-1313
20. Sjögren U. Erythroblastic islands and ineffective erythropoiesis in acute myeloid leukemia, *Acta Haematol.* 1975;54(1):11-7.
21. Sjögren U, Morphologic studies of the erythropoietic part of bone marrow in myeloid leukemias. *Scand J Haematol.* 1979 Jan;22(1):61-6
22. Quisser W, Pepperl U, Kempegn U, Müller U. Characterization of ineffective erythropoiesis in erythroleukemia. *Acta Haematol.* 1975;54(2):65-74.

23. Muta K, Nishimura J, Yamamoto M, Ideguchi H, Katsuno M, Ibayashi H. Possible mechanism of ineffective erythropoiesis by an altered transferrin receptor cycle in erythroleukemia. *Eur J Haematol.* 1998 Apr;40(4):309-14.
24. Patel AR, Shah PC, Vohra RM, Hart WL, Shah JR, Serum ferritin levels in hematologic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:509-512
25. Pullarkat V. Iron overload in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Advances in Hematology*, 2010 May 6.
26. Estey HE, Schrier SL, Prognosis of the myelodysplastic syndromes in adults. *Uptodate*, March 2013
27. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.
28. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008
29. 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. *The Korean journal of internal medicine* 2009;24:368-73. Camaschella C, Pagani A, Iron and erythropoiesis: a dual relationship. *Int J Hematol* (2011) 93:21-26
30. 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: 4586-4588
31. Armand P, Hyperferritinemia in stem cell transplantation. *Bio Blood Marrow Transplant* 2013 Mar;19(3):336-337
32. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1239-1244

33. Campanella A, Santanbrogio P, Fontana F, Iron increases the susceptibility of multipl myeloma cells to bortezomib. *Haematologica* 2012 Dec 14. [Epub ahead of print]
34. Ouellette D, Alessandri L, Piparia R, et al. Elevated cleavage of human immunoglobulin gamma molecules containing a lambda light chain mediated by iron and histidine. *Analytical biochemistry* 2009;389:107-17.
35. Rodriguez JA, Luria-Perez R, Lopez-Valdes HE, et al. Lethal iron deprivation induced by non-neutralizing antibodies targeting transferrin receptor 1 in malignant B cells. *Leukemia & lymphoma* 2011;52:2169-78.
36. Daniels TR, Neacato, II, Rodriguez JA, Pandha HS, Morgan R, Penichet ML. Disruption of HOX activity leads to cell death that can be enhanced by the interference of iron uptake in malignant B cells. *Leukemia* 2010;24:1555-65.
37. Eberhard Y, McDermott SP, Wang X, et al. Chelation of intracellular iron with the antifungal agent ciclopirox olamine induces cell death in leukemia and myeloma cells. *Blood* 2009;114:3064-73