T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

HİPERFERRİTİNEMİSİ OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şerife Asya GERME

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

İZMİR-2016

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında gösterdiği destek ve yardımdan dolayı, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Ali Özcan'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli değerli bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarda klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime katkılar sağlayan değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesinde çalışan tüm servis, yoğun bakım, poliklinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonda tanıştığımız günden beri desteğini daima hissettiğim, tez çalışmamda büyük emeği geçen manevi ablam Burcu'ya sevgilerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen sevgili annem ve babama, her zaman yanımda olan kız kardeşim Aslı'ya sevgilerimi sunarım.

Dr. Şerife Asya GERME

İÇİNDEKİLER Sayfa No

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
SİMGELER VE KISALTMALAR v
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ERİTROPOEZ 3
2.2. DEMİR METABOLİZMASI 3
2.2.1. Demirin vücuttaki dağılımı 3
2.2.2. Demir emilimi ve transferi 4
2.2.3. RES ve eritrositlerde demir kullanımı 5
2.2.4. Vücut demir depoları 5
2.2.5. Demir metabolizmasının sistemik regülasyonu ve hepsidin 7
2.3. VÜCUT DEMİR YÜKÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ 7
2.4. HİPERFERRİTİNEMİ OLUŞUM MEKANİZMALARI 8
2.5. KANSER VE SERUM FERRİTİN SEVİYESİ İLİŞKİSİ 9
2.6. DEMOGRAFİK FAKTÖRLERLE SERUM FERRİTİN SEVİYESİ İLİŞKİSİ 10
2.6.1. Yaş ve serum ferritin seviyesi ilişkisi 10
2.6.2. Cinsiyet ve serum ferritin seviyesi ilişkisi 10
2.7. DEMİRİN TOKSİK ETKİSİ VE SONUÇLARI 11
2.8. TRANSFÜZYONEL DEMİR BİRİKİMİNİNDE ŞELASYON TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ 11
2.8.1. Şelasyon tedavisine başlama ve sürdürme 11
2.8.2. Aşırı demir birikiminde demir şelasyon tedavisi 12
2.8.3. Demir şelasyon tedavisinin başarısını etkileyen faktörler 12
2.8.4. Demir şelasyonunun izlemi 13
2.9. DEMİR ŞELATÖRLERİNİN ÖZELLİKLERİ 13
2.9.1. Desferrioksamin 13
2.9.2. Deferipron 14
2.9.3. Deferasiroks 15
2.9.4. SPD-602 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 28
7. ÖZET 30
8. İNGİLİZE ÖZET (ABSTRACT) 31
9. KAYNAKLAR 32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Günlük Besinsel Demir Gereksinimi

Tablo 2: Erişkin bir insanda demirin vücutta dağılımı

Tablo 3: Spesifik dokularda demir birikimi ve ilişkili hastalıklar

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Demir birikiminin sonuçları

ŞEKİL 2: NHANES III çalışmasındaki serum ferritin seviyesinin cinsiyete göre yaşla ilişkisi

SİMGELER VE KISALTMALAR

BFU-E	: Burst-forming-unit erythroid
CFU-E	: Colony-forming-unit erythroid
EPO	: Eritropoietin
Fe+3	: Demirin ferrik formu
Fe+2	: Demirin ferröz formu
DMT-1	: Divalan metal transporter-1
RES	: Retiküloendotelyal sistem
NTBI	: Non-Transferrin bound iron
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
İNOS	: Inducible nitric oxide synthase
DCYTB	: Duodenal cytochrome b
HH	: Herediter Hemokromatozis
OHA	: Orak hücreli anemi
TM	: Talasemi major
DFO	: Desferrioksamin
DFP	: Deferipron
DFX	: Deferasiroks
KDY	: Karaciğer demir yoğunluğu
ka	: Kuru ağırlık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
EMEA	: European Medicines Agency
FDA	: Food and Drug Administration
SQUID	: Super iletken quantum etkileşim cihazı
DECT	: Dual-enerji BT

s.c : Subkutan

DŞT : Demir şelasyon tedavisi

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

ROS : Reactive Oxygen Species

TGF : Transforming Growth Factor

NF-KB : Nuclear Factor-KB

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi, orak hücreli anemi, miyelodisplastik sendrom, malignite gibi inefektif eritropoeze veya aldıkları kemoterapötik tedavilere bağlı olarak kronik anemiye neden olan hastalıklarda hastalar destek tedavi olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Transfüzyonlar hastaların dikkat eksikliği, yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı gibi semptomlarının azalmasını sağlar. Hastaların yaşam kalitelerinin artmasına katkıda bulunur. Ancak yapılan transfüzyonların enfeksiyon, alloimmünizasyon gelişimi, demir birikimi gibi bazı riskleri de bulunmaktadır [1].

Çoklu eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrasında demir birikimi kaçınılmazdır. 1 ünite eritrosit süspansiyonu ortalama 200-250 mg demir içerir. Ayda 2 ünite eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olan bir hastada yılda ortalama 5-6 g demir birikimi olacaktır. İnsanlarda fazla demirin atılımını sağlayacak fizyolojik bir mekanizma olmadığı için tekrarlayan transfüzyonlar organlarda (kalp, karaciğer, pankreas…) demir birikimi ile sonlanır [1]. Artan demir depoları oksidatif stresle ilişkili durumlar olan ateroskleroz, kronik inflamatuar hastalıklar ve kanser için ek risk oluşturur.

Vücut demir depolarını değerlendirmede serum demiri, demir bağlama kapasitesi değerleri, demir deposu hakkında indirekt bilgi verirken; ferritin inflamasyonun olmadığı durumlarda vücudun genel demir statüsü hakkında güvenilir bilgi verir [2].Vücut demir depolarının tayininde altın standart boyanabilir doku demirinin (karaciğer veya kemik iliğinde) gösterilmesidir [2]. Demir birikiminin tespitinde manyetik rezonans (MR) kalp ve karaciğer demir birikiminin tespitinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsileriyle korelasyonu üst düzeydedir.

Ferritin bir akut faz proteinidir. Akut ve kronik hastalıklarda düzeyleri artar. Pek çok kronik inflamatuar hastalıklarda (inflamatuar barsak hastalığı, romatoid artrit, spondilartropatiler, bağ doku hastalıkları vs.) düzeyi yükselir [3, 4].

C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamasyon belirteçleri inflamasyondaki ferritin düzeyleri ile tutarlı bir korelasyon göstermemektedir. Ancak yüksek CRP veya ESR değerleri, hiperferritineminin inflamasyona veya infeksiyona bağlı olabileceğini düşündürür [5]. Bu nedenle ferritin düzeyiyle beraber serum transferrin satürasyonu yüzdesinin beraber değerlendirilmesi daha fazla yarar sağlayabilir. Demir yüklenmesi durumlarında hiperferritinemiye genellikle transferrin saturasyonu yüzdesinde artma eşlik eder. Buna karşılık, inflamatuar durumu olan bireylerde hiperferritinemi sıklıkla transferrin satürasyonu yüzdesinde azalma ile birliktedir.

Hiperferritinemi oluşum mekanizmaları [5];

- **Ferritin sentezinde artış** : Herediter hemakromatozis, inefektif eritropoez ile ilişkili kalıtsal veya akkiz anemiler, transfüzyonlar, aserüloplazminemi, oral-parenteral demir tedavileri

- **Hasarlı hücrelerden ferritin salınımı:** Steatohepatit, kronik viral hepatit, sepsis-akut hepatit-toksik hasara bağlı masif karaciğer nekrozu, otoimmün hastalıklar, akut-kronik enfeksiyonlar, akut miyokard infarktüsü, splenik infarkt

- **Apoferritin (L-ferritin) sentez veya sekresyonunun artması :** Kronik alkol tüketimi, maligniteler, gaucher hastalığı, reaktif histiositozis, herediter hiperferritinemi-katarakt sendromu

Serum ferritin düzeyi >1000 mikrogram/L olan hastalarda eklemler, kalp, karaciğer ve diğer organların tutulumu ile karakterize demir birikimine bağlı morbidite (artrit, kardiyomiyopati, diyabet, amenore, impotans gibi endokrin anormallikler) görülme riski artar [6] .

Amacımız hiperferritinemisi olan hastalarda ferritin yüksekliğinin hastaların demografik özellikleri, tanıları, karaciğer fonksiyon testleri ve eritrosit süspansiyon transfüzyon sayıları ile ilişkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ERİTROPOEZ

Eritrositlerin üretimi, hematopoezin önemli basamaklarından biri olan eritropoez sonucu gerçekleşir. Kanama ve/veya hemoliz gibi eritrosit kaybının arttığı durumlarda eritrosit üretimi hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Buna rağmen sıkı kontrol mekanizmaları sayesinde ciddi eritrosit kaybı olan durumlarda bile aşırı eritrosit üretimi engellenir. Multipotent hematopoietik kök hücre, kök hücre faktörü ve IL-3 gibi büyüme faktörleri ile eritroid progenitörlere yönlendirilir. Eritrosit üretiminde ilk ve en immatür basamak burst-forming-unit erythroid (BFU-E)' dir. 7 gün içerisinde colony-forming-unit erythroid (CFU-E)' e farklılaşır. CFU-E de 7 gün içerisinde birçok farklılaşma basamağından geçtikten sonra sırasıyla proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofilik eritroblast ve ortokromatofilik eritroblast basamaklarından geçerek 8-64 gün arasında matür bir eritroblast kümesi geliştirir. Ortokromatofilik eritroblastlardan gelişen retikülositler ise 1 gün içerisinde eritrosite dönüşür [7].

Eritrosit üretiminde gerçekleşen bu basamakların hepsi demir, folik asit, B12 vitamini gibi besinsel kaynaklara, stromal hücreler ile etkileşime ve eritropoietin (EPO) uyarısına ihtiyaç duymaktadır.

2.2. DEMİR METABOLİZMASI

2.2.1. Demirin vücuttaki dağılımı

Demir, vücudumuz için son derece önemli bir elementtir. Vücuttaki total demir miktarı 70 kg ağırlığındaki erkekte yaklaşık 4 gr kadardır [8].

Kadınlardaki demir miktarı; daha küçük karaciğer, kas kitlesi varlığı ve menstruasyon boyunca demir kaybına bağlı olarak erkeklerden düşüktür [9] .

Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelikte demir ihtiyacı artar [8].

Tablo 1. Günlük Besinsel Demir Gereksinimi [10]

Erkek	1 mg
Adölesan	2-3 mg
Reprodüktif yaştaki kadın	2-3 mg
Gebeler	3-4 mg

Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve demiri kofaktör olarak kullanan enzimlerde fonksiyonel şekilde demir bulunmaktadır [11]. Fonksiyonel demir, vücut total demirinin %70-90'ıdır [8].

Karaciğer, dalak, kemik iliği ve kasta ise geri kalan %10-30'luk kısmı ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır [12]. Yaklaşık 3 mg kadar demir ise demir bağlayıcı protein olan transferine bağlı olarak plazmada dolaşır halde bulunur [8].

Tablo 2. Erişkin bir insanda demirin vücutta dağılımı

Kompartmanlar **Demir Konsantrasyonu**

	ERKEK	**KADIN**
1-Fonksiyonel demir		
-Hemoglobin	31 mg/kg	28 mg/kg
-Miyoglobin	5 mg/kg	4 mg/kg
-Hem enzimleri	1 mg/kg	1 mg/kg
-Non hem enzimleri	1 mg/kg	1 mg/kg
2-Transport demiri		
-Transferin	<1(0,2) mg/kg	<1(0,2) mg/kg
3-Depo demiri		
-Ferritin	8 mg/kg	4 mg/kg
-Hemosiderin	4 mg/kg	2 mg/kg
Toplam	50 mg/kg	40 mg/kg

Normal diyetle günlük 12–18 mg kadar demir alınır. Alınan bu demirin ancak 1–2 mg'ı ince barsaklardan emilir [13]. Demir emilimi vücut demir depolarının doymuşluk oranına göre düzenlenir. Vücutta aşırı miktarda artmış olan demiri atmak için bir mekanizma olmadığı için barsaklardan demir emilimi geri besleme mekanizması ile düzenlenir. Vücutta depo demiri azaldığı zaman demir emilimi artar. Eritropoezis hızı da demir emiliminin tayininde rol oynar. Eritropoetik aktivite arttığı zaman demir emilimi de artar [8].

2.2.2. Demir Emilimi ve Transferi

Demirin tama yakın kısmı proksimal duodenumdan emilir. Diyetteki inorganik demirin çoğu ferrik (Fe+3) durumdadır, enterosit tarafından emilebilmesi için ferröz (Fe+2) duruma indirgenmelidir. Bu indirgeme fırçamsı kenar epitelinde bulunan askorbat bağımlı demir redüktaz enzimi aracılığıyla olur. Oluşan ferröz durumdaki demir divalan katyon taşıyıcı 1 aracılığıyla fırçamsı kenar membrandan hücre içine transfer edilir. Demirin bazolateral enterosit membranından hücre dışına transferi ferroportinin katkısı ile olur [14]. Bu dönüşümü vitamin C hızlandırır. Duodenal sitokrom B demir redüktaz ilk tanımlanan ferriredüktazdır. Demir eksikliği ve hipoksiye yanıt olarak ekspresyonu artar ve demir alımında önemli rol üstlenir [15].

Bakır içeren, seruloplazmin homoloğu hephaestin, enterositleri terk eden Fe+2'yi Fe+3'e oksitler [14]. Enterositler tarafından emilen demir ya ferritin şeklinde depo edilerek enterositin yaşlanıp dökülmesi ile feçese atılır ya da plazmaya transfer edilir. Portal dolaşımda demir hızla transferrine bağlanır. Transferrinin Fe+3' e yüksek afinitesi mevcuttur ve hızlıca demiri bağlar [16].

Transferrin demir metabolizmasında ana rol oynar. Demire nerede ihtiyaç varsa oraya taşır. Hücrelerin çoğu demiri plazmadan transferrin aracılığı ile alır [14]. Transferrin ile taşınan demirin çok az bir kısmı hepatositlere girmektedir. Hepatositlere transferrinle gelen demir dışında; haptoglobüline bağımlı hemoglobin, hemopeksine bağımlı hem ve dolaşımdaki ferritinin bir kısmındaki demir gibi muhtelif şekillerde demir girişi olur [8, 12]. Transferrin molekülü öncelikli olarak kemik iliğine gider. Eritroblast yüzeyinde reseptörle birleşince demir ayrılır ve hücre içine girer. Mitokondride protoporfirin halkasına bağlanarak hem oluşur. Hemoglobin yapımında kullanılır. Hem dışında demir apoferritinle birleşerek ferritin şeklinde depolanır [8, 12].

Depo demiri vücuda demir alımı ve vücuttan demir kaybı ile değişen bir denge halindedir. Depo demiri ferritin ve hemosiderinden oluşur [12].

2.2.3. RES ve Eritrositlerde Demir Kullanımı

Metabolik turnoverde, mononükleer fagosit sistemi olarak adlandırılan retiküloendotelyal makrofajların rolü çok önemlidir [17]. Dolaşımdaki eritrositlerin ömrü yaklaşık 120 gündür. Karaciğer ve daha sıklıkla dalakta retiküloendotelyal sistemde bulunan makrofajlar yaşlanmış, kusurlu ve olgunlaşmamış eritrositleri fagosite ederler [8]. Günlük bazal olarak 20 ml eritrositten yaklaşık 20 mg demir bileşikleri ortaya çıkar. Eritrosit lizisi ile açığa çıkan hemoglobinin parçalanması ile oluşan hemden hemoksijenaz ile demir oluşur [18].

Makrofajların membranlarından demir transportu DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan demir ya tekrar organizmada dolaşan demir olması için makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır [19]. Plazmaya verilen demir, transferrin ile kemik iliğine taşınarak burada hemoglobin sentezinde kullanılır [8].

Transfüzyonlarla aşırı miktarda alınan eritrositler RES'de yıkıma uğratılır. Makrofajların eritrositleri ya da aşırı miktarda hemoglobini parçalama kapasitesi aşıldığında hemoglobin ya da hem dolaşıma salınır; sırasıyla haptoglobulin, hemopeksin ya da albumine bağlanır. Makrofaj içinde, "serbest demir" ferritin molekülüne alınır ya da dolaşıma salınır ve plazmada transferrine bağlanır [17].

Aşırı demir transferrinin bağlama kapasitesini aşar ve transferrin kapasitesini aşan demir NTBI (non-Tf-bound iron: Non transferrin bağlı demir) i oluşturur ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşumu ile organ disfonksiyonlarına neden olur [18].

Ferritin ayrıca dolaşıma salınabilir ve karaciğerde kuppfer hücrelerinden salınan ferritin hepatositler tarafından alınır. iNOS'a bağlı olarak aktive makrofajlar tarafından fazla miktarda nitrik oksid salınır. Nitrik oksid sentaz ekspresyonu, hücre içindeki "serbest demir" tarafından kontrol edilir. Hücre içi serbest demirin artması iNOS transkripsiyonunu azaltırken, azalması tam tersi etki yapar. Desferoksamin makrofajlar tarafından nitrik oksid salınımını arttırır [17].

2.2.4. Vücut Demir Depoları

Aşırı kan kaybından sonra hızlanmış eritropoeze demir sağlamada demirin ferritin olarak depolanması büyük bir öneme sahiptir. Depo edilen hücreler hepatositler (karaciğer) ve retiküloendotelyal makrofajlardır (karaciğer ve dalak). Normal şartlar altında depo demirinin 2/3'ünü oluşturan ferritin, suda çözünebilen bir protein olup "apoferritin" adı verilen protein bir kılıf ve bunun içerisinde +3 halinde demirin depolandığı kristaloid bir kaviteden ibarettir. Her bir ferritin molekülü, bünyesindeki kavitede ortalama 4.000 demir molekülü bulundurabilmektedir. Kavite, demir geçişini sağlayan miçel çözelti ile dolu 6 adet kanal ile dış ortamla bağlantılıdır. Bu sayede ferritin hücre içerisinde bir tampon gibi davranabilir. Duodenum ve proksimal jejunumdan organizmanın ihtiyacına göre aktif ve pasif olarak +2 değerli emilen demir, transferrine bağlanarak portal dolaşıma katılır ve sitozole taşınır. Sitozoldeki ihtiyaç fazlası demir okside olarak (+3) ferritin bünyesindeki bu kanallardan içeri girer ve depolanır [20].

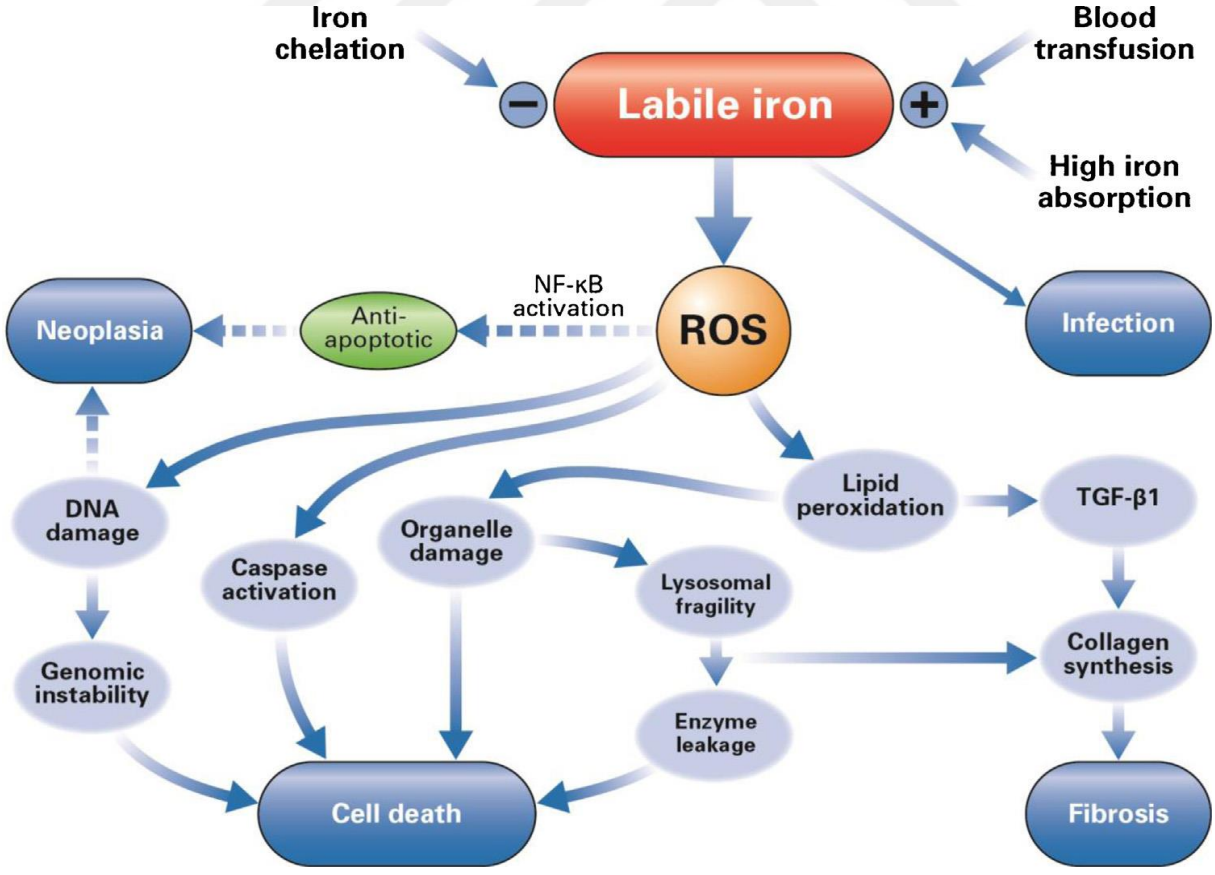
Hücre içerisinde demire ihtiyaç olduğu zaman depolanan bu demir yine transferrin aracılığıyla kemik iliğine ulaştırılarak eritrosit prekürsörleri üzerinde bulunan transferrin reseptörlerine bağlanır. Sitozole geçen +3 demir transferrinden ayrılarak + 2'ye indirgenir ve hemoglobin sentezindeki rolünü üstlenir [21].

Işık mikroskobunda görünmeyen, prusya mavisi ile boyanmayan, 440.000 dalton molekül ağırlığındaki 24 subüniteden oluşan ferritinin H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere iki formu vardır.
H ferritin kalp ve eritrositlerde, L ferritin ise karaciğer, dalak ve plasentada daha yüksek oranda bulunur. Serumda az miktarda bulunan ferritinin tamamı L ferritin subünitesinden oluşmaktadır [20].

Demirin depolanmasında karaciğerin rolü esastır. Karaciğer besinlerin ilk geçiş etkisine uğradığı yerdir ve plazma transferrininin bağlama kapasitesini aşan dolaşan demirin bir kısmını kolayca alır. Hepatositlerin hemoglobin, haptoglobulin ve hem için transferrin ve ferritin reseptörleri vardır ve tüm bu moleküllerden demir alabilir, özellikle kuppfer hücrelerinden gelen ferritinden demir alır. Hepatositler demir yüklenmesi halinde, hemosiderinde bulunan ferritini lizozomlar vasıtasıyla parçalar. Karaciğerin depo havuzunun turnoverı çok yavaştır.

Sonuç olarak, demir emiliminin ve depolanmasının iyi regülasyonu ile masif kan kaybı durumunda hematopoez sürdürülürken demir yüklenmesi önlenir. Fakat hem erkeklerde hem de postmenapozal kadınlarda demir depoları yaşla orantılı olarak artar ve oksidatif stresle ilişkili durumlar ateroskleroz, kronik inflamatuar hastalıklar ve kanser için ek risk oluşturur.

Şekil 1: Demir Birikiminin Sonuçları [22]



2.2.5. Demir Metabolizmasının Sistemik Regülasyonu ve Hepsidin

Organizmada demir dengesi eritropoetik ve depo regülatörleri ile kontrol edilir. Eritropoetik regülatör, kemik iliğinden gelen sinyallerle çalışmaktadır. Kemik iliğinde eritropoezin demir ihtiyacını karşılamak için depolar dolu olsa da, eğer eritropoetik aktivite çok artmış ise intestinal demir emilimi olmaktadır. Depo regülatörü, karaciğer, iskelet kası ve dolaşan kandaki demir miktarı azaldığında bunu algılayarak emilimi arttıran bir regülatördür. Eritropoetik regülatör depo regülatörüne göre 20 kat daha fazla aktif demir emilimi sağlamaktadır. Bu nedenle eritropoezisin aktif olduğu hastalalıklarda (örneğin; talasemi intermediada) organizmada demir fazlalığı olduğu halde intestinal demir emilimi fazladır.
Enterosit tarafından absorbe edilen demir miktarı, depolar ve eritropoez hızı dışında, hipoksi, enflamasyon ve gebelik gibi çeşitli faktörlerden de etkilenmektedir. Bu faktörler enterositin majör transport molekülü olan DMT1, DCytb, ferroportin'i hem RNA, hem protein düzeyinde etkileyerek değişiklikleri oluşturmaktadır [19].

Farklı organlar arasında demir metabolizmasının düzenlenmesinde, antimikrobiyal etkinliği olan ve idrarla atılan hepsidin rol oynar [23]. Hepsidin 25 aminoasitten oluşan bir peptiddir; ancak 22 ve 20 aminoasit yapısından oluşan daha kısa formları da tanımlanmıştır. Primer olarak karaciğerde sentezlenir; ancak az miktarda böbrekler, kalp, iskelet kasları ve beyinde de sentezlenir [24]. Demir metabolizmasında negatif etkiye sahiptir. Karaciğer, makrofajlar ve enterositlerden demir salınımını, ferroportin üzerinden azaltır. İnce barsaktan demir emilimini azaltır [25]. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi, enflamasyon ise hepsidin sentezini arttırır [19].

2.3. Vücut Demir Yükünün Değerlendirilmesi

Klinikte vücut demir depolarını değerlendirmede serum demiri, demir bağlama kapasitesi değerleri, demir deposu hakkında indirekt bilgi verirken; ferritin vücutta genel demir statüsü hakkında güvenilir bilgi verir. Serum ferritini epidemiyolojik çalışmalarda demir düzeyi için yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir ve vücut demir depolarında yaş ve cinsiyete dayanarak farkı tam olarak yansıtır [2].

Bununla beraber serum ferritinin vücut demir depolarının bir belirteci olarak spesifitesi konusundaki bazı yorumlara da gözatmak gerekir. Ferritin bir akut faz proteinidir. Akut ve kronik hastalıklarda düzeyleri artar. Pek çok kronik inflamatuar hastalıklarda (inflamatuar barsak hastalığı, romatoid artrit, spondilartropatiler, bağ doku hastalıkları vs.) düzeyi yükselir [3, 4].

C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamasyon belirteçleri inflamasyondaki ferritin düzeyleri ile tutarlı bir korelasyon göstermemektedir. Ancak yüksek CRP veya ESR değerleri, hiperferritineminin inflamasyona veya infeksiyona bağlı olabileceğini düşündürür [5].

Bu nedenle ferritin düzeyiyle beraber serum transferrin satürasyonu yüzdesinin beraber değerlendirilmesi daha fazla yarar sağlayabilir. Demir yüklenmesi durumlarında hiperferritinemiye genellikle transferrin saturasyonu yüzdesinde artma eşlik eder. Buna karşılık, inflamatuar durumu olan bireylerde hiperferritinemi sıklıkla transferrin satürasyonu yüzdesinde azalma ile birliktedir.

Serum ferritin konsantrasyonunun ve transferrin satürasyonunun referans aralığı laboratuvarın ölçüm tekniklerine ve referans populasyona göre değişkenlik gösterir. Bu ölçümlerde yaş ve cinsiyet de önemlidir. Kadınlarda menstrüasyon, gebelik ve laktasyona ikincil olarak cut-off değerleri daha düşüktür [5].

HEIRS çalışmasında serum ferritin konsantrasyonunun referans aralığı erkeklerde 30-300 mikrogram/L, kadınlarda 15-200 mikrogram/L saptanmıştır [26].

Vücut demir depolarının tayininde altın standart boyanabilir doku demirinin (karaciğer veya kemik iliğinde) gösterilmesidir [2].

Bununla birlikte hastalarda biyopsi öncesi var olan trombositopeni ve kanama bozuklukları kullanımını sınırlayabilmektedir. Ayrıca, güvenilir sonuçların elde edilebilmesi için çoklu biyopsi örneklerinin alınmasını öneren çalışmalar mevcuttur [27].

Demir birikiminin tespitinde manyetik rezonans (MR) kalp ve karaciğer demir birikiminin tespitinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsileriyle korelasyonu üst düzeydedir. Demir birikiminin tespitinde öne çıkan cihazlar arasında super iletken quantum etkileşim cihazı (SQUID) yöntemi önemli metodlar arasındadır. Bu metodla ölçülen demir düzeyi, biyopsi yapılarak tespit edilmiş karaciğer demir düzeyi ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Bununla birlikte, dünyada bu yöntem sadece sayılı merkezlerde bulunan bir yöntem olarak kullanılabilmektedir [28].

Dual-enerji BT (DECT) ilk olarak 1976'da kullanılmıştır ancak klinik kullanımı son derece kısıtlıdır [29]. Kalp demir birikimi DECT ile tespit edilebilir ve bu nedenle özellikle kapalı alan korkusu olup MR tetkiki yaptıramayan hastalarda kullanılabilir [30]. DECT, aynı zamanda karaciğerde demir ve yağ düzeyi tayini için de kullanılabilmektedir [31].

2.4. HİPERFERRİTİNEMİ OLUŞUM MEKANİZMALARI [5]

- **Ferritin sentezinde artış** :Herediter hemakromatozis, inefektif eritropoez ile ilişkili kalıtsal veya akkiz anemiler, transfüzyonlar, aserüloplazminemi, oral-parenteral demir tedavileri

- **Hasarlı hücrelerden ferritin salınımı:** Steatohepatit, kronik viral hepatit, sepsis-akut hepatit-toksik hasara bağlı masif karaciğer nekrozu, otoimmün hastalıklar, akut-kronik enfeksiyonlar, akut miyokard infarktüsü, splenik infarkt

- **Apoferritin (L-ferritin) sentez veya sekresyonunun artması :** Kronik alkol tüketimi, maligniteler, gaucher hastalığı, reaktif histiositozis, herediter hiperferritinemi-katarakt sendromu

Hiperferritinemi nedenleri [32];

1. **Demir birikimi**

   - Primer: Tip1-2-3-4 hemokromatozis, aseruloplazminemi
   - Sekonder: Çoklu kan transfüzyonları, aşırı parenteral demir uygulanması

2. **İnflamatuar ve immunolojik nedenler**

   - Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve/veya obezite

   - Alkol

   - Enfeksiyonlar

   - Sistemik inflamasyon (otoimmün ve romatolojik olaylar)

   - Malignite

   - Karaciğer yetmezliği

3. **Diğer**

- Herediter hiperferritinemi katarakt sendromu

- Porfiria Kutanea Tarda

Serum ferritin değerlerine göre ayırıcı tanı [18] ;
Serum Ferritin Konsantrasyonu; Normal Değerler Erkek: 10-220 µg/L, Kadın: 10-85 µg/L

- **Hafif yükseklik (250- 500 µg/L)**
  - o Malignensiler, Kronik KC hasarı, Kronik enflamasyon
- **Ilımlı yükseklik (500-1000 µg/L)**
  - o Erken evre hemokromatozis, inefektif eritropoez (talasemi...)
- **Orta derecede yükseklik (1000-5000 µg/L)**
  - o Hemokromatozis, Erişkin Still Hastalığı, Hemofagositik Sendrom
- **Şiddetli yükseklik (≥ 5000 µg/L)**
  - o Hemokromatozis

2.5. Kanser ve Serum Ferritin Seviyesi İlişkisi

Kanser ve ferritin seviyeleri arasında ilişki literatürde tartışmalıdır. HH tanısı olan hastalarda yapılan 3 farklı çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında primer hepatosellüler kanser riskinin 92–240 kat arasında değişen oranlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [33-35].

Ayrıca idiopatik hemokromatozisli hastalarda diğer organlardan(özefagus, melanom..) kaynaklanan kanserler de yüksek sıklıkta bildirilmiştir [36]. Demir yükü, kronik hepatit b ve c tanısı olan hastalarda hepatosellüler kanser; asbest maruziyeti olan kişilerde malign mezotelyoma, akciğer kanseri; ovarian endometriosisi olan hastalarda da over kanseri gelişimine neden olabilir [36].

Hercberg ve arkadaşları tarafından 10197 kişide yapılan prospektif bir çalışmada, demir durumunun erkeklerde kanser riski ile ilişkili olmadığını, bununla birlikte kadınlarda serum ferritin konsantrasyonunun > 160 µg/L olduğu durumların kanser riski artışı ile birlikte olabileceği bulunmuştur [37].

Bazı çalışmalarda da benzer şekilde artmış vücut demir depolarının, akciğer ve karaciğer kanseri riskindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [38, 39]. Bunun aksine, yüksek ferritin seviyelerinin mide kanseri [40], renal kanser [41]ve prostat kanseri [42] riskinde azalma ile birlikteliği de bildirilmiştir.

Ayrıca serum ferritin seviyesi kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olarak da incelenmiştir. Milman ve arkadaşları tarafından 197 primer akciğer kanserli hastada yapılan bir çalışmada ise serum ferritin seviyesi < 300 µg/L olanların, serum ferritin seviyesi >300 µg/L olanlara göre daha fazla sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiş, serum ferritin seviyesinin önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [43].

Vücut demir depoları ve kanser riski arasındaki ilişki, demirin prooksidan özelliği ile izah edilmeye çalışılmıştır. Deneysel çalışmalarda da aşırı miktardaki demir depoları varlığında demirin, fenton ve Haber-weis tipi reaksiyonları katalizleyerek hidrojen peroksit ve hidroksil üretimine ve sonuçta oksidatif strese neden olabileceği gösterilmiştir. Bu reaktif ürünlerin çok toksik olduğu, tüm biomoleküller ile reaksiyona girip, makromoleküllerde (lipidler, proteinler) yapısal hasar ve DNA'da kırılmalara neden olabileceği düşünülmüştür.

Bu reaktif oksijen türleri oluşumunun, antioksidanlarda tükenmeye neden olabileceği ve prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki bu dengenin bozulmasının, kanser gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür [37].

2.6. Demografik Faktörler ile Serum Ferritin Seviyesi İlişkisi

2.6.1. Yaş ve Serum Ferritin Seviyesi İlişkisi

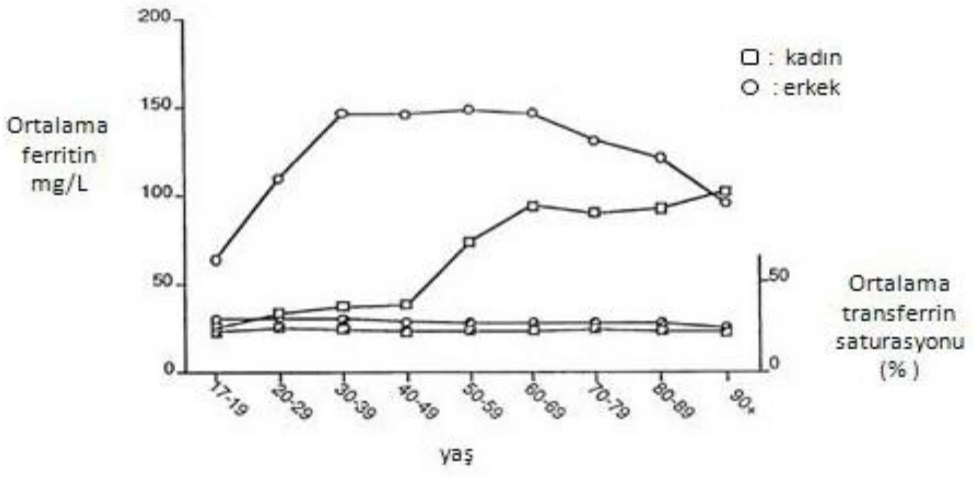
Kadınlarda yaş ve serum ferritin seviyesi arasındaki ilişki reprodüktif dönemden önemli derecede etkilenmektedir. Danimarkalı kadınlarda yapılan çeşitli çalışmalarda reprodüktif dönem, yaş ve ferritin arasında şu ilişki bulunmuştur [44, 45].

Serum ferritin seviyesi kız çocuklarında geç çocukluktan adölasan döneme kadar oldukça sabittir. Adölesan döneminde artan büyüme ve menstruasyonun başlaması ile birlikte demir ihtiyacı artar ve bu dönemde ferritin seviyesi giderek azalır. Vücut büyümesi tamamlandığında, 18–19 yaşlarından 20–24 yaşlarına kadar serum ferritin seviyesi yavaş yavaş artar. Takip eden dönemde serum ferritin seviyesi sağlıklı kadınlarda menopoz dönemine kadar yaklaşık ortalama 40 µg/l seviyesinde tutarlı olarak devam eder. Menopozdan sonra serum ferritin seviyesi yavaş yavaş artar ve yaklaşık 10 yıl sonra daha yüksek seviyelerde stabilize hale gelir. Yaşları 40–70 arasında değişen Danimarkalı kadınlarda yapılan bir başka çalışmada da menopozun başlamasıyla birlikte 40–70 yaş arasında serum ferritin seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir [46]. ABD'de yaşları 44–69 arasında değişen sağlıklı 620 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmanın kesitsel bir analizinde serum ferritin seviyesinin menopozdan sonra 60 yaşına kadar arttığı daha sonra plato yaptığı gösterilmiştir [47].

2.6.2. Cinsiyet ve Serum Ferritin Seviyesi İlişkisi

Zacharski ve arkadaşları 20,040 NHANES III çalışması katılımcısında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; erkeklerde serum ferritin seviyelerinin adölesan dönemden 30–39 yaşlarına kadar artıp maksimum değerine ulaştığını ve daha sonra yaklaşık 70 yaş dönemine kadar sabit şekilde devam edip, bu yaştan sonra giderek azaldığını; kadınlarda ise yaşamın 4. dekadına kadar ferritin seviyelerinin düşük kaldığını ve bu yaştan sonra artış gösterip yaklaşık 60'lı yaşlarda maksimum seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir. Daha yaşlı grupta erkek ve kadınlardaki serum ferritin seviyeleri benzer bulunmuştur [48].

Şekil-2'de NHANES III çalışmasındaki serum ferritin seviyesinin cinsiyete göre yaşla ilişkisi görülmektedir.



2.7. Demirin Toksik Etkisi ve Sonuçları

Vücutta aşırı demir varlığında; retiküloendotelyal sistem hücreleri, makrofajlar, mikroglia hücreleri, endotel hücreleri ve miyositlerde demir birikimi olur [8, 12].

Demir hepatosit ve miyosit hücrelerinde oldukça toksiktir. Membran poliansature yağ asitlerinin içeriğini azaltır. Mitokondride tiol bağımlı enzim aktivitelerinde kayıp olur. Süksinat dehidrogenaz ve NADH-sitokrom c oksidoredüktaz enzimleri inaktive olur. ATP miktarı azalır. Lizozomal frajilite artar. Lizozomal sindirim enzimleri hasarlanır. DNA hasarı sonucu hücre yaşlanması oluşur [49].

Aşırı demir yüklenmesi artmış deri pigmentasyonu, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, gonadal yetersizlik ve diğer endokrin bozukluklar, artropati, nadir nörolojik ve psikolojik bozukluklara neden olur [8].

Tablo 4: Spesifik dokularda demir birikimi ve ilişkili hastalıklar

Doku	Hastalık
Alveolar makofajlar	Pulmoner neoplazi ve infeksiyonlar
Anterior hipofiz	Gonadal disfonksiyon ve büyüme geriliği
Aort, karotis ve koroner arterler	Ateroskleroz
Kolorektal mukoza	Adenom, karsinom
Kalp	Aritmiler, kardiyomyopati
İntestinal sistem	Botulizm, salmonelloz
Eklemler	Artropati
Karaciğer	Viral hepatit, siroz, karsinom
Makrofajlar	İntrasellüler infeksiyonlar
Pankreas	Asiner ve beta hücre nekrozu,karsinom
Plazma ve lenfa	Ekstrasellüler infeksiyonlar
İskelet sistemi	Osteoporoz
Deri	Melanom
Yumuşak doku	Sarkom
Substantia nigra	Parkinson hastalığı

2.8. Transfüzyonel Demir Birikimininde Şelasyon Tedavisinin Prensipleri

2.8.1. Şelasyon Tedavisine Başlama ve Sürdürme

Demir şelasyon tedavisine başlamadan önce [50];

- Transfüzyon yoğunluğu (>2ü eritrosit süspansiyonu/ay veya kümülatif eritrosit süspansiyonu sayısı >20-40ü)
- Ferritin düzeyi (>1000 mikrogram/l)
- Hastanın ortalama yaşam süresi (>1yıl)
- Hastaya ait faktörler (komorbiditeler, allojenik transplant adayı olması, demir birikimine bağlı organ disfonksiyonu gelişme riski) değerlendirilmelidir.

Demir birikimini azaltan tedaviler insülin duyarlılığını arttırır, kanser ve yağlı karaciğer hastalığı riskini azaltır. Ancak bu hastalarda flebotominin faydali olduğu henüz kanıtlanmamıştır [50].

Demir şelasyon tedavisi, 10-20 kez transfüzyonu izleyerek ve/veya serum ferritin (SF) seviyeleri 1000 μg/L'ye ulaştığında başlatılır [51, 52].

Bazı otörler düzenli transfüzyon programının birinci yılında karaciğer biyopsisi veya son yıllarda girişimsel olmayan bir yöntem olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karaciğer demir yoğunluğunun (KDY) ölçülerek şelasyon tedavisinin başlatılmasını önermektedir [53].

Her ne kadar normal bireylerde KDY 1,8 mg/g karaciğer kuru ağırlığı (ka) ise de [54], şelatör toksisitesi olasılığını azaltmak açısından, demir şelasyon tedavisinin KDY≥3 mg/g ka düzeyinde başlatılması önerilir [55]. Geleneksel olarak demir şelatörü Desferrioksamin (DFO)'e dayandırılan bu pratik, diğer oral demir şelatörleri, Deferipron (DFP) ve Deferasiroks (DFX) uygulamalarına da yansımıştır. Ancak, diğer demir şelatörleriyle demir şelasyonunun daha erken ve KDY'nin daha düşük seviyelerinde güvenle başlatılabilir olup olmadığı ve bu yaklaşımın hepatosit hasarının veya demir toksisitesine daha duyarlı endokrin dokulara demir dağılımının önlenmesi açısından ilave bir yarar sağlayıp sağlamayacağı belirsizdir.

Demir şelasyon tedavisinin temel hedefi, KDY'yi 3-7 mg/g ka düzeyinde koruyabilir olmaktır. Her ne kadar bu KDY düzeylerine karşılık gelen serum ferritin seviyeleri net değilse de, serum ferritin seviyelerinin 500-1000 μg/L düzeylerinde sürdürülmesi, demir toksisitesi ile ilişkili komplikasyonları önlemede ilave katkı sağlayabilir [56, 57].

2.8.2. Aşırı Demir Birikiminde Demir Şelasyon Tedavisi

Transfüzyona bağımlı olgularda erken çocukluk dönemlerinden itibaren şiddetli parankimal demir birikiminin varlığı, doku demirini güvenli seviyelere indirmek için vücut demirinin yakın monitorizasyonu ve daha yoğun şelasyon tedavilerinin uygulanmasını gerektirmektedir. Parankimal dokulardan demirin uzaklaştırılması, karaciğer demirine göre daha yavaş bir süreçte gerçekleştiğinden, doku demiri güvenli seviyelere ininceye dek toksik demirin (labil plazma ve doku demiri) kontrol altında tutulması önemlidir. Ancak yoğun şelasyon tedavisi ile şelatör toksisite riskinin artabileceği de dikkate alınmalıdır [58].

2.8.3. Demir Şelasyon Tedavisinin Başarısını Etkileyen Faktörler

Şelasyon tedavisinin amacı ya demir dengesinin korunması (transfüzyonlarla devam eden demir birikimine eşit miktarda demirin vücuttan uzaklaştırılması) ya da negatif demir dengesi sağlanarak (vücuda transfüzyonlarla giren demirin üzerinde demir atılımı) vücut demirinin azaltılmasıdır. Transfüzyonla vücuda giren demir birikiminin daha yüksek olduğu hastaların, demir şelasyon hedeflerine ulaşabilmek için daha yüksek şelatör dozlarına gereksinimi olduğu gösterilmiştir. Yanısıra, tipik bir transfüzyonel demir birikim hızında (0,3-0,5 mg/kg/gün), şelatörlerin standart dozlarının üzerinde uygulanması daha fazla hastayı negatif demir dengesine ulaştırabilmektedir [59, 60].

Bir kez demir birikimi oluştuğunda, hepatik ve ekstrahepatik demir birikiminin uzaklaştırılması yıllar almaktadır. Çünkü en yoğun şelasyon uygulamalarında dahi, sadece çok küçük bir şelate edilebilir demir bulunmaktadır [58]. Kardiyak demirin uzaklaştırılması, karaciğer demirine göre daha geç gerçekleşmektedir [61, 62]. Bu durum şelasyon tedavisinin yönetimini komplike hale getirmekte ve hem kalp hem de karaciğer demirinin monitörizasyonunu gerekli kılmaktadır.

2.8.4. Demir Şelasyonunun İzlemi

Transfüzyona bağımlı hastalarda bir kez demir şelasyonu başlatıldıktan sonra, aylık serum ferritin düzeyleriyle şelatör doz ayarlamalarının yapılması önerilmektedir. Şelasyon toksisitesinde kaçınmak için DFO şelasyonu uygulanan hastalarda terapötik indeksin; ortalama günlük DFO dozu (mg/kg) /Serum ferritin düzeyi (µg/L) 0,025 değerinin üzerinde olmaması sağlanmalıdır [63].

Talasemi major'de, serum ferritin ile karaciğer demiri arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon vardır ve serum ferritin düzeyi vücut demir yükünün güvenilir bir indikatörüdür. Ancak kalp demiri ile karaciğer demiri ya da serum ferritin düzeyi arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır [64]. Bu durum kalp demir birikiminin monitorizasyonunu şelasyon yönetiminin temel unsurlarından biri kılmaktadır. Kalp demir birikimi bulunmayan olgularda (kalp T2*>20 ms), KDY<3 mg/g ka olduğunda, demir şelasyonuna ara verilmesini öneren kaynaklar varsa da [53], genel prensip minimum etkin dozda şelasyon tedavisinin sürdürülmesi ve şelatör toksisitesinin yakın izlemidir. Bu uygulama, özellikle oral demir şelatörleriyle daha güvenli sürdürülebilir görünmektedir. Kalp demir birikimi, sedasyonsuz olarak MRG'nin tolere edilebildiği yaşta gerçekleştirilmeli ve kalp demiri normal ise 2 yıl, orta hafif kalp demirinde (T2*10-20 ms) yıllık ve şiddetli kalp demirinde (T2*<10 ms) 6 ay aralarla kontrolü yapılmalıdır.

Transfüzyona bağımlı OHA olgularında serum ferritin düzeyi, enflamasyon ve vazookluziv krizlerden etkilenerek vücut demirini yansıtmada güvenilir bir parametre olamayabilir. Bu nedenle OHA olgularının demir şelasyon yönetiminde KDY izlemi, TM olgularından daha fazla gereksinim oluşturabilir [65].

2.9. Demir Şelatörlerinin Özellikleri

Transfüzyonel demir birikiminin uzaklaştırılmasında halen 3 demir şelatörü klinik ve yaygın kullanımdadır. DFO 1980'lerden beri standart referans tedavi iken, DFP, özellikli olarak DFO'nun yetersiz, tolere edilemez ve kabul edilemez olduğu transfüzyonel demir birikimi bulunan TM olgularının şelasyon seçeneği olarak 1999'da EMEA ve 2011'de FDA onayı almıştır. DFP ile 10 yaş altı çocuklarda deneyim sınırlıdır. DFX ise 2 yaş üzeri hastaların transfüzyonel demir birikiminin tedavisinde 2005 yılında FDA ve ardından EMEA onayı almıştır. DFX için EMEA onayı >5 yaşta ilk seçenek, 2-5 yaş çocuklarda ise DFO'dan sonra 2. seçenek olarak verilmiştir. Ülkemizde her üç şelatör ilk seçenek olarak kullanılabilmek üzere onaylıdır.

2.9.1. Desferrioksamin (DFO)

Epidemiyolojik veriler, düzenli ve yeterli DFO şelasyonunun hepatik fibrozisi ve endokrin komplikasyonların prevalansını ve kardiyak hastalık riskini azalttığı, yaşam süresini anlamlı olarak uzattığını göstermektedir [66].Massif demir yükünün olduğu hastalarda negatif demir dengesinin sağlanması ve demir birikiminin hızla güvenli seviyelere düşürülmesi için görece daha yüksek DFO dozlarının (50-60 mg/kg/gün) haftanın 5-7 günü kullanılması önerilmektedir [67]. Demir birikimi ile ilişkili kardiyak hastalıklı olguların konvansiyonel DFO şelasyonundan yarar sağladıkları gösterilememiştir [68]. Buna karşın kardiyak komplikasyonlu hastalarda, DFO'nun 40-60 mg/kg/gün dozlarda, i. v. katater ile 24 saat devamlı infüzyonunun yaşam kurtarıcı olduğu, ventrikül fonksiyonlarında hızlı, aritmilerde kalıcı iyileşme sağladığı ve bu hastalardaki şiddetli kardiyak demirin birikiminde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak hastalarda, tedavi sürecinde, başta tromboembolik, mekanik ve infektif (sepsis) olmak üzere yaşamı tehdit edebilen katater kaynaklı komplikasyonlar gelişebilmektedir [69].

Doz temelinde s. c. devamlı DFO infüzyonunun i. v. devamlı infüzyonun %90'ı kadar etkin bir demir atılımı sağladığı bilindiğinden [70], katater risklerinden kaçınmak için, tolere edebilen hastalarda, tek kullanımlık balon pompalar veya konvansiyonel pompalarla devamlı s. c. DFO infüzyonu önerilebilir.

DFO'in yan etkileri; lineer büyümede bozulma, ototoksisite (simetrik yüksek frekanslarda işitme kaybı), retinopati (görme keskinliğinin bozulması, görme alanı kaybı, renk körlüğü) gibi yan etkileri, genellikle düşük serum ferritin seviyelerinde (<1000 μg/L), yüksek şelatör dozlarında (>50 mg/kg) ortaya çıkmaktadır. Yersinia entrokolitika enfeksiyonu, DFO sırasında ateş, boğaz ağrısı, abdominal kramp, enterokolit geliştiren olgularda düşünülmelidir. Bu olgularda hızla etkin antibiyotik başlanması, yaşamı tehdit edebilen sepsis ve şoku önleyebilir [71].

2.9.2. Deferipron (DFP)

Deferipron standart olarak 75 mg/kg/günlük doz, üçe bölünerek uygulanır.Ancak bu dozlar ile transfüzyona bağımlı olguların %18 ila %33'de SF seviyeleri yükselmiştir [72-74]. Bu dozlarda, KDY'de anlamlı düşüş bildirilmekle beraber, bir çalışmada olguların %62'de KDY'de azalma izlenmemiştir [75]. Bu gözlemler, standart dozların transfüzyona bağımlı bir kısım olguda negatif demir dengesini sağlamada yeterli olmadığı ve daha yüksek (100 mg/kg/gün'e kadar) şelatör dozlarına gereksinim olabileceğini göstermiştir.

Kardiyak siderozisli TM olgularında, standart DFO (43 mg/kg/gün s. c. haftada 5,3 gün) ve yüksek doz DFP'nin (92 mg/kg/gün) karşılaştırıldığı randomize çalışmada; DFP, KDY'yi azaltmada daha az etkin iken, DFP'nin yüksek dozlarının, kalp demir birikimini ve ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmede, standart DFO'dan anlamlı olarak daha etkin olduğu gösterilmiştir [76]. Retrospektif analizler, TM olgularında yaşam sürelerinde uzama ve kardiyak morbidite ve mortalitede azalmayla DFP kullanımı arasındaki ilişkiye işaret etmektedir [77].

DFP ile 2-10 yaş arası çocuklardaki sınırlı çalışma, DFP'nin 75 mg/kg/gün dozlarının yetersiz kaldığı olgularda, agranulositoz, trombositopeni gibi ciddi yan etkileri açısından yakın izlem ile, 100 mg/kg/güne varan dozlarda kullanımını veya DFO ile kombine uygulanmasını önermektedir [78-80].

Demir yükünü kontrol altına almada DFP'nin yüksek dozlarının yeterli olamadığı ya da yüksek DFP dozlarının tolere edilemediği olgularda, günlük DFP'nin, DFO ile kombinasyonu, şelasyon etkinliğini ve uyumunu arttırma yönünden potansiyel avantaj taşımaktadır. Klinik çalışmalarda, her iki şelatör, çeşitli dozlarda (DFP; 50-100 mg/kg/gün, DFO 25-60 mg/kg/gün) ve DFO'nun değişik sıklıkta (2-7 gün/hafta) ve infüzyon süresinde (8-24 saat, s. c., i. v.) uygulanmıştır. Klinik pratikte genellikle, DFP her gün alınırken, demir birikiminin şiddetine göre DFO haftanın 2-7 günü s. c. uygulanmaktadır. Kardiyak hastalıkta, DFO'nun 24 saat devamlı infüzyonu, şelasyon etkinliğini maksimize etme ve toksik demiri kontrol altına almak için önerilmektedir [81].

DFP'nin en ciddi yan etkisi hastaların %0,5-3,6 sıklıkla ortaya çıkan agranulositozdur (ANC<0,5x109/L). DFP'nin sonlandırılmasıyla nötrofil sayısı normale dönmekle beraber, yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyon, sepsis ve ölüm nedeni olabilmektedir. Bu nedenle, DFP tedavisinin en azından ilk yılında, haftalık kan sayımı izlemi ve agranülositoz gelişen olgularda, şelatörün kalıcı olarak sonlandırılması önerilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, karın ağrısı), artropati, karaciğer enzim artışı ve özellikle diyabetik olgularda çinko eksikliğinin gelişimi, diğer sık; ancak yönetilebilme olanağı olabilen yan etkileridir [71].

2.9.3. Deferasiroks (DFX)

DFX'in 2 yaş üzeri transfüzyonel demir yükü olan hastaların şelasyonunda lisans almasını izleyerek, uzun süreli prospektif çalışmalar kadar [82-84], şelatörün klinik pratik uygulamalarıyla desteklenen [85] geniş bir deneyim oluşmuştur.

DFO'dan, DFX'e geçişte, genellikle hastaya uygulanan DFO dozunun yarısı DFX başlangıç dozu olarak (örnek; DFO 40 mg/kg/günkarşılığı DFX 20 mg/kg/gün) öngörülebilir. Her ne kadar başlangıç için önerilen doz 20 mg/kg/gün ise de devam eden yüksek transfüzyonel demir yükünde, negatif demir dengesini sağlamak için daha yüksek dozlara gereksinim olabilmektedir. Aylık SF izlemi ve güvenlik parametreleri dikkate alınarak, üç ay aralarla 5-10 mg/kg/gün doz ayarlamalarıyla 40 mg/kg/gün dozlara çıkılması önerilir [83-85]. DFX ile 5 yıllık prospektif izlem, hastaların %50'sinde SF düzeylerinin <1000 ug/L düzeyine gerilediğini göstermiştir. KDY'de en büyük düşüş 30 mg/kg/gün başlangıç dozunda gözlenmiştir [83].

Prospektif çalışmalar, masif demir birikimi olan olgularda DFX'in >30 mg/kg/gün dozlarının (maksimum 40 mg/kg/gün) terapötik hedefe ulaşabilmek için gerekli olabildiğini desteklemektedir [84, 86].

Kardiyak siderozisi olmayan hastalarda, 20-30 mg/kg/gün DFX dozlarının, KDY'yi azaltırken, kalp demir birikimini önlediği gösterilmiştir [87]. Buna karşın, kardiyak siderozis yanısıra şiddetli KDY bulunan hastalarda >30 mg/kg/gün (maksimum 40 mg/kg) DFX dozlarında, kalp demirinde sürekli ve anlamlı iyileşme yanısıra, KDY'de anlamlı azalma gözlenmiştir [86]. Kardiyak siderozisli TM olgularında, DFX (40 mg/kg/gün), DFO (50-60 mg/kg/gün için 5-7 gün/hafta) ile karşılaştırıldığında, kalp demirini iyileştirmede DFX'in DFO'dan üstün olma eğilimi değerlendirilmiştir [88]. DFX tedavisi ile karaciğer fibrozisinin 3 yıllık izlemde TM olgularının %83 azaldığı veya stabilize olduğu gözlenmiştir [89].

DFX ile prospektif çalışmalar, OHA olgularında DFX'in yakın renal izlem altında, TM olgularıyla benzer etkinlik ve güvenlik profili ile uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Ancak OHA olgularında hiç de nadir olmayan, renal disfonksiyon varlığında kullanılması önerilmemektedir [90].

Prospektif bir çalışmada DFX beraberinde haftanın 3-7 günü s. c. uygulanan DFO'nun, anlamlı bir toksisite oluşturmadığı, KDY'de hızlı bir azalma yanı sıra kardiyak sideroziste iyileşme sağladığı gözlenmiştir [91]. Bu seçeneğin ve DFX+DFP gibi her iki oral şelatörün kullanıldığı seçeneğin yararının daha geniş prospektif çalışmalarda değerlendirilmesine gereksinim vardır.

Deferasiroksun en sık yan etkileri; gastrointestinal (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare) etkiler, geçici cilt döküntüsü ve karaciğer enzimlerinde dalgalanmalardır. Daha az sıklıkla lentiküler opasite, neurosensorial işitme kaybı bildirilmektedir. En ciddi yan etkisi ise, DFX tedavisinin ilk aylarında beliren, ılımlı, ilerleyici olmayan serum kreatinin artışıdır. Bu yan etki genellikle kendiliğinden başlangıç seviyelerine gerilemektedir. Ancak serum kreatinin seviyelerinin bir erişkin hastada başlangıç düzeyinin >33% üzerine çıkması veya pediatrik hastada normalin üst sınır değerinin üzerine çıkması 5-10 mg/kg doz azaltılmasına gereksinim göstermektedir. Progresif yükseliş devam ederse, şelasyonun durdurulup, serum kreatinin bazal seviyelere geriledikten sonra daha düşük şelatör dozlarında başlatılması uygun olacaktır. Serum kreatinin, proteinüri ve karaciğer enzimlerinin aylık monitorizasyonu uygundur [71].

2.9.4. SPD-602

SPD-602 klinik gelişimi devam eden, yeni, tridentate oral demir şelatörüdür. Bir yıllık Faz-2 randomize çalışmada, transfüzyonel demir birikimi olan erişkin hastalarda verilen dozlarda (16-32 mg/kg/gün) güvenlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiş ve diğer oral şelatörlere göre güvenlik profili yüksek ve 32 mg/kg/gün dozlarda demir dengesinin sürdürülebilir olduğu gösterilmiştir [92]. Çalışmanın uzatma fazında (72 hafta), şelatörün 50 mg/kg/güne kadar artan dozlarında, daha fazla hastanın negatif demir dengesine ulaştığı gözlenmiştir [93]. Erişkin ve pediatrik hastalarda, periferik nöropati gibi yan etkiler açısından yakın izlem altında klinik program sürdürülmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Poliklinik ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniğinde yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnek Büyüklüğü

Evren: 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında DEÜTF Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji Polikliniklerine başvuran, 18 yaş ve üzerindeki, serum ferritin değeri >1000 ng/ml olan hastalardı.

Örnek büyüklüğü ve örnek seçim yöntemi: Örnek büyüklüğü hesaplanmayıp tüm evrene ulaşılması hedeflendi.

3.4. Ulaşma Oranı

Başlangıçta çalışmanın Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında DEÜTFH'ne başvuran, ferritin değeri >1000 ng/ml olan tüm hastalarda yapılması planlanmıştı. Ancak 5 hasta (1 tane Still hastalığı, 2 tane KBY, 1 tane Herediter Hemokromatozis, 1 tane pektus ekskavatum) dışındaki diğer 89 hastanın hematolojik ve/veya onkolojik hastalık tanısı olması nedeniyle hastaları daha kolay gruplandırılabilmek amacıyla bu 5 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma sonunda 89 kişiye ulaşılmıştır; ulaşma oranı % 94.7' dir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımlı değişken: Hiperferritinemi (ferritin düzeyi >1000 ng/ml)

3.5.2. Bağımsız değişkenler

- Yaş
- Cinsiyet
- Demir şelasyon tedavisi alma durumu
- Tanı
- Hemoglobin Değeri
- Serum Demir Düzeyi
- Total Demir Bağlama Kapasitesi Düzeyi
- Transferrin Satürasyonu Düzeyi
- C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyi
- Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) Düzeyi
- Aspartat Aminotransferaz (AST) Düzeyi
- Alanin Aminotransferaz (ALT) Düzeyi

- Gama Glutamil Transferaz (GGT) Düzeyi
- Eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayısı
- Sağkalım durumu

3.5.3. Değişkenlerin Tanımlanması

Hiperferritinemi: Ferritin düzeyinin >1000 ng/ml olmasıdır.

Yaş: Hastanın doğum yılı kaydedildi.

Cinsiyet: Hastanın cinsiyeti kadın veya erkek olarak kaydedildi.

Demir şelasyon tedavisi alma durumu: Hastalar önce demir şelasyon tedavisi aldı/almadı olarak kaydedildi. Demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedavinin 3-6. ayında ve 10.ayında ferritin değerleri değerlendirildi.

Tanı: Hastaların tanıları hematoloji/onkoloji olarak sınıflandırıldı.

Hemoglobin Değeri: Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki hemoglobin değeri sürekli değişken olarak kaydedildi.

Serum Demiri: Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki serum demiri sürekli değişken olarak kaydedildi.

Total Demir Bağlama kapasitesi : Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki total demir bağlama kapasitesi sürekli değişken olarak kaydedildi.

Transferrin Satürasyonu: Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki transferin satürasyonu sürekli değişken olarak kaydedildi.

C-Reaktif Protein (CRP) : Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki CRP değeri sürekli değişken olarak kaydedildi.

Eritrosit Sedimetasyon Hızı (ESR) : Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki eritrosit sedimentasyon hızı sürekli değişken olarak kaydedildi.

Aspartat Aminotransferaz (AST) : Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki AST değeri sürekli değişken olarak kaydedildi.

Alanin Aminotransferaz (ALT) : Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki ALT değeri sürekli değişken olarak kaydedildi.

Gama Glutamil Transferaz (GGT): Hastanın 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında ferritin değerinin en yüksek olduğu andaki GGT değeri sürekli değişken olarak kaydedildi.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayısı: Hastaların 1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında DEÜTFH' si kan bankasından aldıkları toplam transfüzyon sayıları sürekli değişken olarak kaydedildi.

Sağkalım durumu: Hasta sağ/ölü olarak kaydedildi.

Serum ferritin düzeyi Backman Coulter DXI-800 otoanalizöründe kemilüminesan yöntemle çalışılıp, sonuçlar ng/mL şeklinde elde edildi.

Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ALT, AST, GGT ve CRP düzeyleri Orginal Backman Coulter kitleri ile Olympus 5800 otoanalizöründe spektrofotometrik olarak çalışıldı.

Hemoglobin düzeyi Backman Coulter LH-780 otomatik kan sayım cihazında çalışıldı, sonuçlar g/mL şeklinde elde edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı Sedimatic 100 cihazı ile otomatik yöntemle çalışıldı.

3.6. Veri Toplama

Araştırmanın verileri Nisan 2016'da elde edilmiştir.

3.7. Veri Çözümlemesi

Veri analizi SPSS 15.0 kullanılarak yapılacaktır. Tanımlayıcı bulgular, kategorik değişkenler için yüzde dağılımları; sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma biçiminde sunulacaktır. Bağımsız değişkenlerin hiperferritinemi üzerine etkisini belirlemede tek değişkenli analiz olarak student' s t testi ve Mann Whitney U kullanılmıştır. Ferritin ortanca değerine göre grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.8. Araştırmanın Etik Kurul Onayı ve İzinler

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu' ndan onay alındı (24.03.2016 tarihli, Protokol Numarası: 2584-GOA, karar numarası: 2016/08-14).

3.9. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma araştırmacının kendi olanaklarıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmayı destekleyen herhangi bir kuruluş ve araştırma fonu yoktur.

4. BULGULAR

Tablo 1. Hastaların Yaş Özellikleri

n=89	Ortalama ± S	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	53.4±18.1	61	20	94

Hastaların en küçüğü 20, en büyüğü 94 yaşındaydı. Yaş ortalaması 53,4±18,1'di.

Tablo 2. Hastaların Cinsiyet, Tanı Aldığı Bölüm, DŞT Alma ve Sağkalım Durumu Özellikleri

Özellik (n=89)	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	49	53.9
Erkek	40	46.1
Tanı Aldığı Bölüm		
Hematoloji	69	77.5
Onkoloji	20	22.5
DŞT Alma Durumu		
DŞT alanlar	20	22.5
DŞT almayanlar	69	77.5
Sağkalım Durumu		
Ölü	41	46.1
Sağ	48	53.9

Hastaların %53.9'u kadın, %46.1 erkektir. Hastaların %77.5' i hematoloji, %22.5'i onkoloji kliniğinde tanı almıştır ve %22.5'i DŞT almıştır. Ölü ve sağların oranı birbirine yakındır.

Tablo 3. Hastaların Değerlendirilen Parametreleri

	Ortalama ± S	Ortanca	Minimum	Maksimum
Ferritin(n=89)*	2839.9 ± 2247.9	1739.0	1005.0	10475.0
Hemoglobin(n=88)*	9.8±2.2	9.7	6.1	17.6
SD(n=66)	121.9 ±81.2	110.0	11.0	396.0
TDBK(n=66)	236.8±87.0	237.0	83.0	552.0
STR(n=66)	51.2±26.6	49,5	8.0	98.0
CRP(n=47)	55.1±77.2	19.0	1.0	288.0
ESR(n=45)	61.4±37.1	55.0	2.0	130.0
ALT(n=85)	44.8±47.2	22.0	5.0	184.0
GGT(n=78)	103.5±160.4	46.0	9.0	937.0
AST(n=78)	43.9±60.5	26.0	9.0	424.0
Transfüzyon(n=89)	21.8±26.5	19.0	0.0	100.0

Ferritinin ortalaması 2839,9 ±2247,9 iken ortancası 1739.0'dır (min=1005.0-max=10475.0).

Hemoglobinin ortalaması 9.8±2.2 iken ortancası 9.7' di (min=6.1-max=17.6).

Transferrin satürasyonunun ortalama değeri % 51.2±26.6 iken ortancası % 49.5'di (min=%8 - max=%98).

CRP' nin ortalama değeri 55,1±77,2 iken ortancası 19'du (min=1-max=288).

ALT'nin ortalama değeri 44.8±47.2 iken ortancası 22' di (min=5-max=184).

AST' nin ortalama değeri 43.9±60.5 iken ortancası 26' ydı (min=9-max=424).

GGT'nin ortalama değeri 103.5±160.4 iken ortancası 46' ydı (min=9-max=937).

ESR' in ortalama değeri 61.4±37.1 iken ortancası 55' di (min=2-max=130).

Hastaların 25 ay içerisinde aldıkları toplam transfüzyon sayısı (DEÜTFH' si kan bankasında kayıtlı olan) ortalaması 21.8±26.5 iken, ortancası 19'du (min=0-max=100).

Tablo 4. Hastaların Cinsiyetleri, Tanıları ile Ferritin Ortalaması Arasındaki İlişki

N=89	**n**	**Ortalama±S**	**P**
Cinsiyet			
Erkek	40	2731.3±1998.9	0.683*
Kadın	49	2928.7±2449.4	
Tanı Aldığı Bölüm			
Hematoloji	69	2943.6±284.4	0.343**
Onkoloji	20	2482.5±403.7	

*Bağımsız gruplarda t testi

**Mann-Whitney U testi

Hastaların cinsiyeti ile ferritin ortalaması arasındaki ilişkiye bakıldığında kadınların ferritin ortalaması 2928.7, erkeklerinki ise 2731.3'tür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0.683).

Hastaların tanı aldığı klinik ile ferritin ortalaması arasındaki ilişkiye bakıldığında, hematoloji bölümünde tanı alan hastaların ferritin ortalaması 2943.6 olup bu değer onkoloji kliniğinde tanı alan hastalara göre daha yüksektir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.343).

Tablo 5. Hastaların Cinsiyetleri , Tanıları ile Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki

n=89	Ferritin düzeyi <1739.0 olanlar		Ferritin düzeyi ≥1739.0 olanlar		p*
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	19	47.5	21	52.5	0.741
Kadın	25	51.0	24	49.0	
Tanı					
Hematoloji	33	47.8	36	52.2	0.572
Onkoloji	11	55.0	9	45.0	

*Ki-kare testi

Araştırma grubu ferritin düzeyinin ortanca değerine göre ikiye ayrıldığında erkeklerin %52.5'inin, kadınların ise %49.0'ının ferritin düzeyi ortanca değer ve üstünde bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.741).

Hematolojik hastalık tanısı olanların %52,2'sinin, onkolojik hastalık tanısı olanların % 45.0'ının ferritin düzeyi ortanca değer ve üstündedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.572).

Tablo 6. Hastaların yaşı ile Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki

n=89	n	Ortalama±S	P
Ferritin düzeyi			
Ferritin düzeyi <1739.0	44	58.1±19.1	0.877 *
Ferritin düzeyi ≥1739.0	45	58.7±17.3	

* Bağımsız gruplarda t testi

Araştırma grubu ferritin düzeyinin ortanca değerine (1739.0) göre iki gruba ayrılmıştır. Ferritin değeri ortanca ve üstü olanlarda yaş ortalaması 58.7 olup ortanca değerin altındaki hastaların yaş ortalamasına göre daha fazladır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0.877).

Tablo 7. KCFT Değerleri ile Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki

		Ferritin Düzeyi<1739.0		Ferritin Düzeyi≥1739.0		
Özellikler	**n**	**Ortalama±S**	**Ortanca (Min-Max)**	**Ortalama±S**	**Ortanca (Min-Max)**	**p***
AST	78	29.7±31.1	21.0(9.0-176.0)	56.1±75.5	34.0(11.0-424.0)	0.001
ALT	85	35.4±40.5	18.0(7.0-184.0)	53.7±51.5	24.0(5.0-183.0)	0.07
GGT	78	87.2±160.4	38.0(9.0-722.0)	119.0±160.9	64.0(17.0-937.0)	0.003

*Mann Whitney-U TESTİ

Ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubunda AST ortalaması 56.1 iken ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan grupta AST ortalaması 29.7 olup daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubunda ALT ortalaması 53.7 iken ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan grupta ALT ortalaması 35.4 olup daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.07). Benzer şekilde GGT düzeyine baktığımızda ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubunda GGT ortalaması 119.0 iken ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan grupta GGT ortalaması 87.2 olup daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır(p=0.003).

Tablo 8. ESR ve CRP Değerleri ile Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki

		Ferritin Düzeyi<1739.0		Ferritin Düzeyi≥1739.0		
Özellikler	**n**	**Ortalama±S**	**Ortanca (Min-Max)**	**Ortalama±S**	**Ortanca (Min-Max)**	**p***
ESR	78	65.8±8.2	55.0(2.0-110.0)	57.1±9.7	48.0(2.0-130.0)	0.689
CRP	85	25.8±6.5	15.0(4.0-85.0)	75.6±20.5	41.0(2.0-284.0)	0.230

*Mann-Whitney U testi

Ferritin düzeyi ortanca değer ve üzerinde olan hastalarla, ortanca değer altında olan hastalar arasında ESR ve CRP değerleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (Sırayla p=0.689 ve p=0.230).

Tablo 9. CRP Düzeyi ile Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki

n=89	Ferritin Düzeyi<1739.0		Ferritin Düzeyi≥1739.0		p*
	n	**%**	**n**	**%**	
CRP Normal	5	62.5	3	37.5	0.485
CRP Yüksek	39	41.8	42	51.9	

*Fischer'in kesin testi

CRP'si yüksek olan hastalarla normal olan hastalar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.485).

Tablo 10. ESR Düzeyi ile Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki

n=45	Ferritin Düzeyi<1739.0		Ferritin Düzeyi≥1739.0		p*
	n	**%**	**n**	**%**	
ESR Normal	1	16.7	5	83.3	0.193
ESR Yüksek	20	51.3	19	48.7	

* Fischer'in kesin testi

ESR'si yüksek olan hastalarla normal olan hastalar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.193).

Tablo 11. Tanı Alınan Bölüm ile DŞT Alma Durumu Arasındaki İlişki

n=89	DŞT Almayanlar		DŞT Alanlar		P*
Tanı Alınan Bölüm	**n**	**%**	**n**	**%**	
Hematoloji	51	73.9	18	26.1	0.222
Onkoloji	18	90.0	2	10.0	

* Fischer'in kesin testi

Tanı alınan bölüm ile DŞT alma durumu açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,222).

Tablo 12. Ferritin Düzeyi ile Hastaların Aldıkları Toplam Eritrosit Süspansiyon Sayıları Arasındaki İlişki

	Ferritin Düzeyi<1739.0			Ferritin Düzeyi≥1739.0			
Özellikler	**N**	**Ortalama±S**	**Ortanca (Min-Max)**	**n**	**Ortalama±S**	**Ortanca (Min-Max)**	**p***
Eritrosit Süspansiyon Sayısı	44	14.7±20.0	6.5 (0.0-91.0)	45	28.7±30.3	4.0(0.0-100.0)	<0.001

Ferritin düzeyi ortanca değer ve üzerinde olan hastaların aldıkları toplam eritrosit süspansiyon sayılarının ortalaması 28.7±30.3 olup, ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan hastaların aldıkları toplam eritrosit süspansiyon sayılarının ortalaması 14.7±20.0' dan yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=<0.001).

Tablo 13. Demir Şelasyon Tedavisi Alan Hastaların Tedavinin 3-6. ayında ve 10. ayında Kontrol Ferritin Düzeyleri

Özellikler	**n**	**%**
DŞT sonrası ilk kontrol(n:18)		
DŞT'den 3-6 ay sonra ferritin düzeyi <%10'dan azalanlar	3	16.7
DŞT'den 3-6 ay sonra ferritin düzeyi ≥%10 azalanlar	15	83.3
DŞT sonrası ikinci kontrol (n:14)		
DŞT'den 10 ay sonra ferritin düzeyi <%10'dan azalanlar	4	28.6
DŞT'den 10 ay sonra ferritin düzeyi ≥%10 azalanlar	10	71.4

Demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedavinin 3-6.ayında yapılan ilk kontrollerinde hastaların % 83.3’ ünde ferritin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre ≥%10 azalma izlendi.

Demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedavinin 10.ayında yapılan ikinci kontrollerinde ise hastaların % 71.4’ ünde ferritin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre ≥%10 azalma izlendi.

5. TARTIŞMA

Hastaların cinsiyeti ile ferritin ortalaması arasındaki ilişkiye bakıldığında kadınların ferritin ortalaması ile erkeklerin ferritin ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırma grubu ferritin düzeyinin ortanca değerine göre ikiye ayrıldığında da ferritin düzeylerinde cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Zacharski ve arkadaşları tarafından NHANES III verileri kullanılarak erişkinlerde vücut demir depoları ile yaş-cinsiyet-ırk arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada erkeklerde adölesan dönemin sonundan 30-39 yaşa kadar olan dönemde serum ferritin düzeylerinde keskin bir artış olduğu, ortalama 70 yaşına kadar bu şekilde yüksek seyrettiği; ancak 70 yaş sonrasında ise serum ferritin düzeylerinde azalma izlenmiştir. Kadınlarda ise 40 yaşına kadar serum ferritin düzeylerinin düşük seyrettiği; 40 yaşından sonra artış gösterdiği, özellikle menapoz sonrasında maximum düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Her iki cinsiyette serum ferritin düzeylerinin ileri yaşlarda birbirine yaklaştığı izlenmiştir [48]. McKinnon ve arkadaşları tarafından, 1188 Avustralyalı hastanın 1995 ve 2005 yıllarındaki serum ferritin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada serum ferritin düzeyi referans aralığın (300 µg/L) üzerinde olan hasta sayısında artış olduğu gözlenmiştir [6]. Bunun sonucunda yaş ilerledikçe daha fazla hastanın demir yükü açısından araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

Ferritin düzeyi ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubu ile ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan grup arasında ALT düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. AST ve GGT düzeyleri ise ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

McKinnon ve arkadaşları tarafından serum ferritin düzeylerini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla 1188 Avustralyalı erişkinde yapılan bir çalışmada kadınlarda ve erkeklerde serum GGT düzeylerinin serum ferritin düzeyleri ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmış [6].

Ferritin düzeyi ortanca değer ve üzerinde olan hastalarda eritrosit süspansiyon ortalaması, ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan hastaların eritrosit süspansiyon ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sait ve arkadaşları tarafından kan transfüzyonu ilişkili demir yükünü değerlendirmek amacıyla 36 pediatrik hematoloji hastasında yapılan bir çalışmada 10 ve üzerinde transfüzyon ürünü alan hastalarda serum ferritin düzeyi daha yüksek bulunmuştur [94].

Hastaların 2 yıl içerisinde aldıkları toplam transfüzyon sayısı ortalaması 21.8, ortancası 19'du. Demir şelasyon tedavisinin 10-20 adet transfüzyonu izleyerek ve/veya serum ferritin (SF) seviyeleri 1000 µg/L'ye ulaştığında başlatılması önerilmektedir [51, 52]. Çalışmamızdaki hastaların ancak %22.5'ine demir şelasyon tedavisi verilmiştir. Bu oranın düşük olmasının demir şelasyon tedavisine başlama zamanı konusunda farklı görüşlerin bulunmasından veya hastaların tedaviye uyum probleminden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sait ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 36 pediatrik hematoloji hastasından serum ferritin düzeyi 1500 ng/ml ve üzerinde olan 4 hastaya demir şelasyon tedavisi verilmiş ve bu hastaların serum ferritin düzeylerinde belirgin azalma gözlenmiştir [94].

Çalışmamızda artmış ferritin konsantrasyonunun akut faz reaktanı olması ile ilişkili yüksekliklerini dışlamak amaçlı CRP ve ESR baktık. CRP'si ve/veya ESR'si yüksek olan hastalarla normal olan hastalar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamasyon belirteçleri inflamasyondaki ferritin düzeyleri ile tutarlı bir korelasyon göstermemektedir. Ancak yüksek CRP veya ESR değerleri, hiperferritineminin inflamasyona veya infeksiyona bağlı olabileceğini düşündürür [5]. Bu nedenle ferritin düzeyiyle beraber serum transferrin satürasyonu yüzdesinin beraber değerlendirilmesi daha fazla yarar sağlayabilir. Demir yüklenmesi durumlarında hiperferritinemiye genellikle transferrin saturasyonu yüzdesinde artma eşlik eder. Buna karşılık, inflamatuar durumu olan bireylerde hiperferritinemi sıklıkla transferrin satürasyonu yüzdesinde azalma ile birliktedir.

Çalışmanın zayıf yönleri; tanımlayıcı bir çalışma olması, hasta sayısının az olması, çalışmaya dahil olan hastaların DEÜTH'si dışında almış oldukları eritrosit süspansiyonu sayısının kayıtlı olmaması, verilerin eksik olması

Çalışmanın güçlü yönleri; ferritinin cut-off değerinin yüksek (>1000ng/ml) olması nedeniyle ferritin yüksekliğine sebep olacak birçok faktörün dışlanması, literatürde benzer bir çalışma olmaması, çalışmanın uzun bir zaman dilimini (25 ay) kapsaması

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hematoloji ve onkoloji hastaları ferritin düzeyi açısından karşılaştırıldığında hematoloji hastalarında ferritin düzeyi ortalaması ve ortanca değeri onkoloji hastalarına göre yüksek bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla p= 0.34 ve p=0.57).

Hastaların ferritin düzeyleri cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında kadınların ferritin ortalaması erkeklerden yüksek bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.68). Hastalar ferritin düzeyinin ortanca değerine göre ikiye ayrıldığında da ferritin düzeylerinde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.74).

Araştırma grubu ferritin düzeyinin ortanca değerine (1739.0) göre iki gruba ayrıldığında ferritin değeri ortanca ve üstü olanların yaş ortalaması, ortanca değerin altındaki hastaların yaş ortalamasına göre daha fazladır; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0.87).

Çalışmamızda hastalarda artmış ferritin düzeyinin, ferritinin akut faz reaktanı olması ile ilişkili yüksekliklerini dışlamak amacıyla CRP ve ESR baktık. CRP'si yüksek olan hastalarla normal olan hastalar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.485). ESR'si yüksek olan hastalarla normal olan hastalar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.193). Hastalar ferritin düzeyinin ortanca değerine göre gruplandırılarak ESR ve CRP değerleri değerlendirildiğinde ferritin düzeyi ortanca değer ve üzerinde olan hastalarla, ortanca değer altında olan hastalar arasında ESR ve CRP değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Sırayla p=0.689 ve p=0.230).

Araştırma grubu ferritin düzeyinin ortanca değerine (1739.0) göre iki gruba ayrılarak karaciğer fonksiyon testleri (GGT,AST,ALT) değerlendirilmiştir. Ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubunda hastaların AST ve GGT değerlerinin ortalamaları yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p =0.001 ve p=0.003). Ferritin düzeyi ortanca ve üzeri olan hasta grubunda ALT değerlerinin ortalaması da yüksek bulunmuş; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.07).

Hastalar tanılarına göre hematoloji ve onkoloji olarak gruplandırılarak, tanı aldıkları klinik ile demir şelasyon tedavisi başlanması arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tanı alınan bölüm ile demir şelasyon tedavisi başlama durumu açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,222).

Demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedavinin 3-6.ayında yapılan ilk kontrollerinde hastaların % 83.3' ünde ferritin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre ≥%10 azalma izlendi.

Demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedavinin 10.ayında yapılan ikinci kontrollerinde ise hastaların % 71.4' ünde ferritin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre ≥%10 azalma izlendi.

Hastaların 26 ay boyunca DEÜTFH'si kan merkezinden aldıkları kayıtlı toplam eritrosit süspansiyon sayıları ile ferritin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ferritin düzeyi ortanca değer ve üzerinde olan hastaların aldıkları toplam eritrosit süspansiyon sayılarının ortalaması, ferritin düzeyi ortanca değerin altında olan hastaların aldıkları toplam eritrosit süspansiyon sayılarının ortalamasından yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=<0.001$).

Hiperferritinemisi olan hastaların değerlendirilmesi amacıyla yapılmış olan çalışmamızda; çalışmaya dahil olan hastalarda hiperferritineminin kan transfüzyonlarına ikincil olarak geliştiği sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Bu çalışmada hastalarda demir birikiminin göstergesi olan ferritin değeri ile hastaların demografik özellikleri, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, çalışma süresince 25 ayda aldıkları toplam eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayıları arasındaki muhtemel ilişki ve demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtları istatistiksel analizler kullanılarak araştırıldı.

1.1.2014-1.2.2016 tarihleri arasında DEÜTF Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji Polikliniklerine başvuran, ferritin >1000 ng/ml olan 89 hasta çalışmaya alındı. Hastaların çalışma sürecinde ferritin değerlerinin en yüksek olduğu tarihteki verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar hematoloji ve onkoloji olarak gruplandırılarak ferritin düzeyi açısından karşılaştırıldığında hastaların tanıları ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.343).

Hastaların ferritin düzeylerinde cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.741 ve p=0.877).

Hastaların ferritin düzeyleri ile AST ve GGT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken (sırasıyla p=0.001 ve p= 0.003); ferritin düzeyleri ile ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.07).

Çalışmamızda hastalarda artmış ferritin düzeyinin, ferritinin akut faz reaktanı olması ile ilişkili yüksekliklerini dışlamak amacıyla CRP ve ESR bakılmış olup, CRP' si ve/veya ESR'si yüksek olan hastalarla normal olan hastalar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.485 ve p=0.193).

Hastaların ferritin düzeyleri ile aldıkları toplam eritrosit süspansiyonu sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p=<0.001).

Tanı aldıkları klinik ile demir şelasyon tedavisi başlama durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,222).

Demir şelasyon tedavisi alan hastaların tedavinin 3-6.ayında yapılan ilk kontrollerinde hastaların % 83.3' ünde ferritin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre ≥%10 azalma; tedavinin 10.ayında yapılan ikinci kontrollerinde ise hastaların % 71.4' ünde ferritin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre ≥%10 azalma izlendi.

Sonuç olarak çalışmamıza dahil olan hastalarda hiperferritineminin kan transfüzyonları ile ilişkili olduğu görüldü.

8. ABSTRACT

In the present study, ferritin value which is an indication of iron loading in patients and their demographical characteristics, liver function tests, acute phase reactants, possible relation with overall erythrocyte suspension transfusion numbers in 25 months during study period and responses to treatment of patients having chelation treatment were studied by using statistical analyses.

A total of 89 patients with ferritin >1000 ng/ml values and referred to Dokuz Eylül University Medicine Faculty Hematology and Oncology Polyclinics between 1 January.2014-1 February.2016 were involved in the study. The data that ferritin values were at highest level in the course of the study were evaluated retrospectively.

When patients were compared in terms of their ferritin level by grouping them into hematology and oncology, no significant difference was identified between diagnoses of patients and their ferritin level (p=0.343).

There was no statistically significant difference established in ferritin levels in terms of sexes and ages of patients' (respectively, p=0.741 ve p=0.877).

While there was a significant relation between ferritin levels and AST and GGT levels (respectively, p=0.001 ve p= 0.003); no remarkable difference was determined between ferritin levels and ALT levels (p=0.07).

CRP and ESR were examined to exclude the elevation of acute phase reactants of ferritin in patients with increased ferritin level and no significant difference was identified in terms of ferritin level between patients whose CRP and/or ESR levels are high and those with normal (respectively, p=0.485 ve p=0.193).

A sugggestive relation was found between ferritin levels of patients and obtained total erythrocyte suspension figures (p=<0.001).

When the relation between clinic table from which they received diagnosis and initiation of iron chelation treatment was evaluated, no significant difference was established (p=0,222).

In the first controls conducted in the 3rd and 6th months of treatment of patients receiving chelation therapy, it was observed that there was a ≥10% reduction in the ferritin levels of 83.3% patients compared to initiation of treatment; in the second controls carried out in the 10th month of threatment, however, there was a ≥10% reduction in the ferritin levels of 71.4% patients compared to treatment beginning.

As a conclusion; hyperferritinemia in patients involved in the study was seen to be associated with blood transfusions.

9. KAYNAKÇA

1. Patricia Ault, R., MS, NP-C, FNP-C, and Karen Jones, RN, CCRP., *Understanding Iron Overload, Clinical Journal of Oncology Nursing, Volume 13, Number 5, March.* 2009.
2. ED., W., *Iron loading and disease surveillance. Emerg Infect Dis 1999; 5(3): 346–52.*
3. Lim MK, L.C., Ju YS, et al. , *Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2001; 20: 89 –93.*
4. Kalantar-Zadeh K, R.R., Humphreys MH., *Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. Nephrol Dialysis Transplant 2004; 19: 141 –149.*
5. Paul C. Adams1, J.C.B., *A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferin saturation, EASL, Department of Medicine, University Hospital, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada, 2Southern Iron Disorders Center and University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA, February,2011*
6. Elizabeth J. McKinnon, E.R., John P. Beilby, Debbie Trinder, and John K. Olynyk. , *Factors That Affect Serum Levels of Ferritin in Australian Adults and Implications for Follow-up, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:101–108*
7. Camaschella C, P.E., *Inherited disorders of iron metabolism. Current Opinion in Pediatrics. 2011; 23:14–20.*
8. G., B., *Disorders of iron metabolism: İron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz E, Shattıl S, Furıe B, Cohen H, Sılberstein L, Mcglave P(eds). Hematology, basıc prıncıples and practıce. 3rd ed. New York: Elsevier, 2000: 397–428.*
9. NC., A., *Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999 Dec 23;341(26):1986-95.*
10. F., R., *Iron deficiency anaemia. Clinical review. BMJ. ABC of Clinical haematology. 1997:314:60.*
11. Sharma N, B.J., Cooper BT, et al. , *The emerging role of the liver in iron metabolism. Am J Gastroenterol 2005; 100: 201–206.*
12. E., B., *Disorders of iron metabolism. In: Lıchtman MA, Beutler E, Kıpps TJ, Selıgsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). Wılliams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 511–553.*
13. Crıchton RR, W.S., Legssyer R, et al. , *Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. J Inorg Biochem 2002; 91: 9–18.*
14. J., U., *Iron deficiency: A concise review. Am J Hematol 2005; 78: 225–231*
15. Andrews NC, S.P., *Iron homeostasis. Annu Rev Physiol 2007; 69:69–85.*
16. Atanasıu V, M.B., Stoıan I., *Hepcidin-central regulator of iron metabolism. Eur J Haematol 2007; 78: 1–10.*
17. Emerit J, B.C., Trivin F., *Iron metabolism, free radicals and oxidative injury. Biomed Pharmacother 2001; 55(6): 333–9.*

18. Kohgo Y, I.K., Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. , *Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol. 2008 Jul;88(1):7-15.*

19. Z., U., *Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak. Kursu Eğitim Kitabı;14-20; 33. Ulusal Hematoloji Kongresi; 16-19 Ekim. 2007, Ankara.*

20. Pereira AS, T.P., Lloyd SG, et al. , *Departments of Physics, Emory Unıversity. Biochemistry (U.S.) 1997; 36(25): 7917–7927.*

21. Cook JD, S.B., Baynes RD. , *Serum transferrin receptor. Annual Review of Medicine 1993; 44: 63–74*

22. al., J.B.P.e., *Critical Reviews in Oncology/Hematology 99 (2016) 261–271*

23. Park CH, V.E., Waring AJ, Ganz T. , *Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001 Mar 16;276(11):7806-10.*

24. Pigeon C, I.G., Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. , *A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem. 2001 Mar16;276(11):7811-9.*

25. Dunn LL, R.Y., Richardson DR. , *Iron uptake and metabolism in the new millennium. Trends Cell Biol. 2007 Feb;17(2):93-100.*

26. Adams PC, R.D., Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD,et al., *Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse Population, N Engl J Med 2005;352:1769–1778.*

27. Emond MJ, B.M., Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. , *Quantative study of the variability of hepatic iron concentrations. Clin Chem. 1999; 45, 340-346.*

28. S., S., *SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. Pediatr Radiol. 2003; 33, 373-377.*

29. Dunscombe PB, K.D., Stacey AJ. , *Some practical aspects of dual-energy CT scanning. Br J Radiol. 1984; 57, 82–87*

30. Hazirolan T, A.B., Unal S, Gümrük F, Haliloglu M, Alibek S., *Value of dual energy computed tomography for detection of myocardial iron deposition in thalassaemia patients: initial experience. Eur J Radiol. 2008;68, 442–445.*

31. Yeh BM, S.J., Wang ZJ, Teh HS, Hartman RP, Prevrhal S. , *Dual-energy and low-kVp CT in the abdomen. AJR Am J Roentgenol. 2009; 193, 47–54*

32. Sim Y. Ong , A.J.N., Martin B. Delatycki *How should hyperferritinaemia be investigated and managed?, European Journal of Internal Medicine, 2016.*

33. Bradbear RA, B.C., Siskind V et al. , *Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic non-alcoholic liver diseases. J Natl Cancer Inst 1985; 75: 81–4.*

34. Niederau C, F.R., Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmyer and G., *Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med 1985; 313: 1256– 62.*

35. Hsing AW, M.J., Olsen JH, Mellemkjar L, Wacholder S, Fraumeni JFJ. , *Cancer risk following primary hemochromatosis: a population-based cohort study in Denmark. Int J Cancer 1995; 60: 160–2.*

36. S., T., *Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease. Cancer Sci.2009 Jan;100(1):9-16.*

37. Hercberg S, E.C., Czernichow S, Mennen L, Noisette N, Bertrais S, et al., *Iron status and risk of cancers in the SU.VI.MAX cohort. J Nutr. 2005 Nov;135(11):2664-8.*

38. Hann HW, K.C., London WT, Blumberg BS. , *Increased serum ferritin in chronic liver disease: a risk factor for primary hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 1989 Mar 15;43(3):376-9.*

39. Powell LW, H.J., *Serum ferritin levels and hepatocellular carcinoma: the cart or the horse? Hepatology. 1990 Apr;11(4):706-7.*

40. Akiba S, N.K., Blot WJ, Kabuto M, Stevens RG, Kato H, et al. , *Serum ferritin and stomach cancer risk among a Japanese population. Cancer. 1991 Mar 15;67(6):1707-12.*

41. Ali MA, A.A., Zeleniuch-Jaquotte A, Toniolo P, Frenkel K, Huang X. , *Reliability of serum iron, ferritin, nitrite, and association with risk of renal cancer in women. Cancer Detect Prev. 2003;27(2):116-21.*

42. Kuvibidila SR, G.T., Rayford W. , *Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. J Natl Med Assoc. 2004 May;96(5):641-9.*

43. Milman N, P.L., *The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer. Oncol Rep. 2002 Jan-Feb;9(1):193-8.*

44. Milman N, K.I.K., *Serum ferritin in Danish children and adolescents. Scand J Haematol. 1984 Sep;33(3):260-6.*

45. N., M., *Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. Int J Hematol. 1996 Feb;63(2):103-35.*

46. Milman N, B.K., Ovesen L., *Iron status in Danes 1994. II: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 Danish women aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake and iron supplementation. Ann Hematol. 2000 Nov;79(11):612-21.*

47. Liu JM, H.S., Stampfer MJ, Rifai N, Willett WC, Ma J., *Body iron stores and their determinants in healthy postmenopausal US women. Am J Clin Nutr. 2003 Dec;78(6):1160-7.*

48. Zacharski LR, O.D., Woloshin S, Schwartz LM. , *Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. Am Heart J. 2000 Jul;140(1):98-104.*

49. Eaton JW, Q.M., *Molecular bases of cellular iron toxicity. Free Radic Biol Med 2002; 32: 833–840.*

50. Bird., R.L.C.A.a.R.J., *Safety and efficacy of deferasirox in the management of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anaemia, Ther Adv Hematol (2013) 4(2) 93–102.*

51. Olivieri NF, N.D., MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. , *Survival in medically treated patients with homozygous betathalassemia. New England Journal of Medicine 1994;331:574-578.*

52. Gabutti V, P.A., *Results of long-term iron-chelating therapy. Acta Haematologica 1996;95:26-36.*

53. Olivieri NF, B.G., *Management of the thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;1;3(6). doi:pii: a011767.*

54. Brittenham GM, F.D., Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM. , *Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. N Engl J Med 1982;307:1671-1675.*

55. Olivieri NF, B.G., *Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia.Blood 1997;89:739-761.*

56. Telfer PT, P.E., Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. , *Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. Br J Haematol 2000;110:971-977.*

57. Borgna-Pignatti C, R.S., De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. , *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004;89:1187-1193.*

58. Porter JB, S.F., *Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24:1109-1130.*

59. Grady RW, G.P., *Iron Chelators: New Development Strategies. Ponte Vedra Beach: DG Badman, RJ Bergeron, GM Brittenham; 2000. Chapter, Iron chelation: the rationale for combination therapy; p.293-310.*

60. Cohen AR, G.E., Porter JB. , *Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. Blood 2008;111:583-587.*

61. Anderson LJ, W.M., Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, Porter JB, Walker JM, Pennell DJ. , *Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. Br J Haematol 2004;127:348-355.*

62. Noetzli LJ, C.S., Nord AS, Coates TD, Wood JC. , *Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. Blood 2008;112:2973-2978.*

63. Porter JB, J.M., Huehns ER, East CA, Hazell JW. , *Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. Br J Haematol 1989;73:403-409.*

64. Aydinok Y, B.S., Yildiz D, Alper H. , *Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. J Pediatr Hematol Oncol 2011;33:374-378.*

65. Brittenham GM, C.A., McLaren CE, et al., *Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. Am J Hematol 1993;42:81-85.*

66. Borgna-Pignatti C, R.S., De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, and M.C. Sabato V, Cappellini MD, Verlato G. , *Survival and disease complications in thalassemia major. Ann NY Acad Sci 1998;850:227-231.*

67. Giardina PJ, G.R., *Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. Semin Hematol 1995;32:304-312.*

68. Cohen AR, M.M., Schwartz E. , *Current treatment of Cooley's anemia. Intravenous chelation therapy. Ann N Y Acad Sci 1990;612:286-292.*

69. Davis BA, P.J., *Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. Blood 2000;95:1229-1236.*

70. Propper RD, C.B., Rufo R, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF. , *Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. New England Journal of Medicine 1977;297:418-423.*

71. Y., A., *Thalassemia. Hematology 2012;17:28-31.*

72. Ceci A, B.P., Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, Galanello R, Maggio A, Masera G, Piga A, Schettini F, Stefàno I, Tricta F. , *The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale, 3- year study in Italian patients. Br J Haematol 2002;118:330-336.*

73. Cohen AR, G.R., Piga A, De Sanctis V, Tricta F. , *Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. Blood 2003;102:1583-1587.*

74. Aydinok Y, U.Z., Nart D, Terzi A, Cetiner N, Ellis G, Zimmermann A, Manz C., *A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. Haematologica 2007;92:1599-1606.*

75. Aydinok Y, E.-B.A., von Orelli-Leber C, Czarnecki-Tarabishi C, Manz C., *A randomized controlled trial comparing the combination therapy of deferiprone (DFP) and Desferrioxamine (DFO) versus DFP or DFO monotherapy in patients with thalassaemia major. Blood 2006;108:abst 557.*

76. Pennell DJ, B.V., Karagiorga M, et al., *Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta–thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood 2006;107:3738-3744.*

77. Piga A, G.C., Fogliacco E, Tricta F. , *Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. Haematologica 2003;88:489-496.*

78. Naithani R, C.J., Sharma S. , *Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. Eur J Haematol 2005;74:217-220.*

79. ElAlfy MS, S.T., Lee CL, Tricta F, El-Beshlawy A. , *The safety, tolerability, and efficacy of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusional iron overload. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:601-605.*

80. Viprakasit V, N.I., Chuansumrit A, et al. , *Deferiprone (GPO-L-ONE(®) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. Am J Hematol 2013;88:251-260.*

81. Galanello R, A.A., Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. , *Combined iron chelation therapy. Ann N Y Acad Sci 2010;1202:79-86.*

82. Cappellini MD, C.A., Piga A, et al. , *A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood 2006;107:3455-3462.*

83. Cappellini MD, B.M., Ağaoglu L, et al. , *Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011;118:884-893.*

84. Taher A, E.M., Al Zir K, et al., *Importance of optimal dosing ≥ 30 mg/kg/d during deferasirox treatment: 2.7-yr follow-up from the ESCALATOR study in patients with β-thalassaemia. Eur J Haematol 2011;87:355-365.*

85. Aydinok Y, U.S., Oymak Y, Vergin C, Türker ZD, Yildiz D, Yesilipek A., *Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naïve children with transfusional iron overload. Eur J Haematol 2012;88:431-438.*

86. Pennell DJ, P.J., Cappellini MD, et al. , *Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β-thalassemia major. Haematologica 2012;97:842-848.*

87. Pennell DJ, P.J., Cappellini MD, et al. , *Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. Blood 2010;115:2364-2371.*

88. Pennell DJ, P.J., Piga A, et al., *A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Evaluating Deferasirox Compared with Deferoxamine for the Removal of Cardiac Iron in Patients with β-Thalassemia Major and Iron Overload (CORDELIA). Blood 2012;120: abst 2124.*

89. Deugnier Y, T.B., Ropert M, et al. , *Improvement in liver pathology of patients with β-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. Gastroenterology 2011;141:1202-1211.*

90. Vichinsky E, B.F., Forni GL, et al. , *Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease.Br J Haematol 2011;154:387-397.*

91. Lal A, P.J., Sweeters N, et al. , *Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. Blood Cells Mol Dis 2013;50:99-104.*

92. Neufeld EJ, G.R., Viprakasit V, et al. , *A phase 2 study of the safety, tolerability and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload. Blood 2012;119:3263-3268.*

93. Aydınok Y, G.R., Viprakasit V, et al. , *The safety, tolerability and efficacy of FBS0701, an iron chelator in clinical development for transfusional iron overload: data from 72 weeks of treatment. Haematologica 2013;98:477-488, abstract [S1175].*

94. Sameer Sait, M., Nibal Zaghloul, MD, Ashish Patel, MD, Tishi Shah, MD, Ionela Iacobas, MD, and Stanley Calderwood, MD*, *Transfusion Related Iron Overload in Pediatric Oncology Patients Treated at a Tertiary Care Centre and Treatment With Chelation Therapy, Pediatr Blood Cancer 2014;61:2319–2320.*

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2584-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Hiperferritinemisi Olan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Mehmet Ali ÖZCAN İç Hastalıkları A.D Hematoloji B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐