



Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedaviye Bağlı Demir Yükü

Iron Overload due to Treatment in Childhood Cancers

Begül Yağcı-Küpelı¹, Aysu İlhan-Yalaki¹

¹Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana, Turkey

ABSTRACT

Transfusion associated iron overload is an important complication of supportive treatment in children with cancer. The standart treatment of anemia induced by chemotherapy is erythrocyte transfusion. In patients with solid tumors who are treated with intensive chemotherapy regimens, patients with leukemia, and patients who underwent stem cell transplantation show more transfusion requirement resulting in significant iron overload. Ferritin level measurement is the easiest and cheapest method for evaluation of iron overload.

Key words: Transfusion, childhood cancer, iron, chemotherapy.

ÖZ

Kanser tedavisi sırasında saptanan aneminin şiddeti hastada kullanılan kemoterapi rejimi ve yoğunluğuna bağlıdır. Kemoterapinin indüklediği aneminin standart tedavisi eritrosit süspansiyonu transfüzyonudur. Yoğun tedavi rejimleriyle tedavi edilen solid tümör ve lösemi tanılı hastalarla, hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kullanılan yoğun kemoterapi rejimleri nedeniyle daha sık transfüzyon ihtiyacı; bunun sonucunda da daha fazla demir yükü ortaya çıkmaktadır. Ferritin düzeyi demir yükünün ölçümünde kullanılan en ucuz ve en kolay yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Kanser, çocuk, kemoterapi, demir

Giriş

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan yoğun kemoterapi rejimleri ile uzun dönem sağ kalımda oranlarında önemli düzeyde artış sağlanmıştır. Ancak bu tedavilere bağlı olarak azimsanamayacak miktarda geç yan etki gelişmesi de kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu geç yan



etkilerden en çok bilinenler kardiyotoksosite, nefrotoksosite, osteopeni, hormon eksiklikleri, sekonder kanserlerdir. Kanser tedavisi sırasında kemoterapötiklerin kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle ortaya çıkan aneminin düzeltilmesi amacıyla yapılan transfüzyonlara ikincil olarak meydana gelen demir birikimi her geçen gün daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir geç yan etki potansiyeli taşımaktadır. Transfüzyonlara ikincil olarak ortaya çıkan demir birikiminin hedef organ hasarına yol açıp açmadığı halen araştırılmaktadır. Bu derlemede, transfüzyonlarla ortaya çıkan demir yükü ve demir birikiminin karaciğer üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi ve demir birikimine etki edebilen olası faktörlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Dünyada her yıl 200,000'den fazla yeni çocukluk çağı kanseri vakası bildirilmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin %85'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Ülkemizde çocukluk çağı kanseri sıklığı gelişmiş ülkelerle, gelişmekte olan ülkeler arasında olup, daha çok gelişmekte olan ülkelerle benzer özellikler gözlenmektedir¹.

Dünya'da 2012 yılında toplam 14.1 milyon yeni kanser vakası ve 8.2 milyon kansere bağlı ölüm bildirilmiştir. Kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması, yani 2008 verilerine göre yeni vakalarda %75 artış olması beklenmektedir. Önümüzdeki yıllarda gelişecek olan kanser olgularının önemli bir kısmının az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir². Ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir³.

Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapidir. Birçok durumda bu yöntemler tümörün histolojik yapısı, hastalığın evresi ve metastaz olup olmama durumuna göre iyileşme sağlanması, semptom kontrolü ve palyatif amaçlarla olarak birlikte kullanılabilir⁴. Kanser tedavisi daima özgün kanser tedavi şekillerini ve destekleyici bakımı kapsar. Hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya yok etmek; kanser tedavisinde kullanılan kemoterapinin ana ilkesidir. Geleneksel sitotoksik ilaçlar, hem bağırsak ve ağız mukoza epiteli, kıl folikülü hücreleri, kemik iliğinin hematopoietik hücreleri, testisin germinatif epiteli, embriyo ve fetüs hücreleri gibi normal hücreleri, hem de kanserli hücrelerin gelişmesi ve çoğalmasını önler⁵⁻⁷.

Kemoterapötik ajanlar; sitostatik, sitotoksik ilaçlar, hormonal ajanlar, biyolojik cevap değiştiriciler ve immünoterapi türlerinden oluşur⁸. Kemoterapi ilaçları bireyde istenmeyen yan

etkilere yol açabilmektedir^{5-7,9}. Kemoterapinin yan etkileri, ilaçların özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte; bulantı, kusma, iştahsızlık, kemik iliği baskılanması (anemi, lökopeni, trombositopeni), saç dökülmesi, mukozit, anoreksi, cilt problemleri, uykusuzluk, nörolojik problemler, ağrı, halsizlik ve yorgunluk olarak sayılabilir^{5,6,9,10}. Günümüzde tüm çocuk ve erişkin onkoloji hastalarında yan etkileri belirlemek ve azaltıcı önlemler almak, yan etki gelişmesi halinde onlarla baş etmeyi sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir⁶.

Kemoterapi tedavi edici dozlarda verildiğinde bile mukozal epitel ve kemik iliği üzerinde bazı istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler arasında akut gerçekleşenler; myelosupresyon, bulantı ve kusma, alopesi, orointestinal mukozit, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, allerjik ve deri reaksiyonlarıdır. Ayrıca ilacın damar dışına çıkması nedeni ile meydana gelebilecek bölgesel ülserasyonlar da bu akut yan etkiler arasında sayılabilir. Akut yan etkiler ilacın verilmesinden saatler veya haftalar sonra meydana gelebilir ve genelde geri dönüştürülebilir yan etkilere sahiptir. Bazı ajanların organ veya dokuları etkileyebilecek kendine has yan etkileri de mevcuttur. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesisi, siklofosamid ve ifosfamidin hemorajik sistite nedeni olması, vinkristin, sisplatin ve paklitakselin periferik nöropatiye yol açması, sisplatin ve ifosfamidin nefrotoksitesisi, sisplatin ve L-asparajinin koagülopati yapıcı etkileri bu yan etkiler arasında sayılabilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesisi gibi yan etkiler çoğu zaman geri dönüşümsüz olabilir¹¹.

Kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biri kemik iliğinin baskılanmasıdır. Bu yan etkiler arasında sayılan anemi, hem kemoterapinin etkinliğinin azaltılması hem de hastada hemodinamik etkilere yol açması bakımından önemli bir komplikasyondur⁶. Anemik hastaya yaklaşımda temel amaç kandaki oksijenin dokuya yeterli düzeyde ulaşmasını sağlayacak hemoglobin düzeylerinin sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu kritik düzey hastadan hastaya değişim gösterebilir. Hastanın yaşı ve eşlik eden diğer hastalıklar belirleyici etkenler arasındadır. Transfüzyona karar vermede en önemli etken hastada anemiye bağlı kardiyopulmoner kompanseman mekanizmalarının yetersiz kalması ve hastanın semptomatik hale gelmesidir¹².

Kan ürünlerinin transfüzyonu, hastalarda anemi kaynaklı semptomları hafifletebileceği veya ortadan kaldıracabileceği gibi, düşük trombosit sayıları veya koagülopati varlığı ile ilişkili kanama risklerini de azaltabilir. Transfüzyon riskleri aşırı duyarlılık ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını, transfüzyondan kaynaklı akut akciğer hasarını, transfüzyonla ilişkili dolaşımda oluşabilecek aşırı yük ve enfeksiyon geçişini kapsamaktadır. Transfüzyonun amacı, kan

bileşenin eksikliğinden kaynaklanan komplikasyonları, mümkünse sadece o bileşeni yerine koyarak önlemek veya semptomları hafifletmektir¹³. Transfüzyon ile hastaya mutlak yarar sağlanacaksa ve transfüzyon yapılmaması nedeniyle hastada mutlak zarar ortaya çıkacaksa yapılmalıdır¹⁴. Kanserli hastalarda hastanın durumuna bağlı olarak değişken hemoglobin (Hb) değerlerine eritrosit transfüzyonu yapılabilmeyle birlikte, klinik semptomlar göz önüne alınarak transfüzyon için en sık kullanılan sınır Hb düzeyi <9 g/dL'nin altıdır¹⁵.

Demir ve Demir Metabolizması

Demir alüminyumdan sonra dünyada en çok bulunan metal olup, sadece insanlarda değil; hayvanlarda, bitkilerde, mantarlarda, ökaryotik ve prokaryotik canlılar dahil tüm organizmalarda hayati öneme sahip bir elementtir¹⁶. Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Demir, tüm memeli hücreleri için esansiyel bir element olup, hemoglobin ve miyoglobin gibi oksijen taşınmasında rol alan proteinlerin yapısında bulunur. Sitokrom peroksidaz ve katalaz gibi yaşamsal öneme sahip olan protein ve enzimlerin de yapısında bulunarak önemli hücresel olaylarda rol alır. Son yıllarda hücresel düzeyde yeni proteinlerin keşfi ile demir metabolizmasında moleküler kontrol, emilim, depolanma ve organizma demir döngüsünün yolları ile ilgili çok önemli değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur. Oksijenle girdiği etkileşimler ve kolay değişebilen indirgenme-yükseltgenme özellikleri demirin yaşamsal öneme sahip olmasına neden olmaktadır. Ayrıca proteinlere bağlanmadan serbest olarak bulunması halinde ise, hücrede geri dönüşsüz hasara neden olabilmektedir¹⁷.

Demirin Vücutta Dağılımı

Erkeklerde vücudun toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır¹⁸. Bu miktar diyetdeki demir alımı ve kayıplar arasındaki hassas bir denge ile sağlanmaktadır. Her gün deri ve mukozal epitelin dökülmesi sonucu 0,5-1 mg demir kaybedilmektedir. Bunun yanı sıra menstrual dönemde kadınlar yaklaşık 1 mg/gün demir kaybetmektedir. Gebelik durumu ve doğum kadın vücudunda ortalama 680 mg demir kaybına yol açmaktadır. Emziren annelerde sütle günlük demir kaybı 0,5-1 mg'dır. Maternal demir depoları azalmış olsa da anne sütünün demir içeriği etkilenmemektedir. Miadında doğan bir yenidoğanda 75 mg/kg (260 mg) olan vücut demiri, bir yaşında 40-50 mg/kg'a kadar düşmektedir¹⁹.

Organizmada bulunan demirin %60-70'i dolaşan eritrositlerde, %10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde. Demirin kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğerde (KC) hepatositlerde ve retikuloendotelial sistem (RES) makrofajlarında depolanır²⁰.

Besinlerden alınan demirin 1-2 mg/gün kadarı bağırsaklardan emilmektedir. Depolardan alınarak kullanılan demir ise eritropoez için gerekli olan demirdir^{21,22}.

Demir Fizyolojisi

Demir elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, deoksiribonükleik asit (DNA), ribo nükleik asit (RNA) ve protein sentezinde rol alır¹⁷. Demir, reaktif özelliğinden dolayı organizmada hasar oluşturabildiğinden, canlılar esansiyel fonksiyonları yerine getirecek ama hasar oluşturmayacak kadar demirin sağlanabilmesi için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. İnsanlarda demir yüklenmesi durumlarında demir atılımını arttıran fizyolojik bir yol bulunmadığından, demir metabolizması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir^{17,23}. Bu düzenleme mekanizmasının bozulması veya dışarıdan parenteral demir verilmesi ya da kan transfüzyonu yapılması sonucunda fazla demir dokularda birikerek reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar. Ekstraselüler sıvı demir konsantrasyonunda, demir alımında veya ihtiyacında dalgalanmalar olsa da plazma demiri kısıtlı bir aralıkta tutulur. Demirin hücre içine girişi veya dışına çıkışı, demir emilimi, depolanması ve geri dönüşümünün sıkı düzenlenmesi sayesinde sağlanan demir dengesi canlılar için vazgeçilmezdir²³.

Demirin plazma konsantrasyonunu dengeleyen başlıca hücre ve dokular temel demir deposu olan hepatositler, diyetten demir emilimini sağlayan duodenal enterositler, eski eritrositlerdeki demirin geri dönüşümünü sağlayan makrofajlar ve gebelikte anneden bebeğe demir transportunu sağlayan sinsityotroblastlardır²³. Demire bağlı oluşan toksisitenin başlıca nedeni, demirin redoks reaksiyonlarını katalize etme özelliğidir. Normal hücresel reaksiyonlar sonucu oluşan reaktif oksijen ara ürünleri olan süperoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂), vücuttan uzaklaştırılmadığında oksidatif strese neden olmaktadır. Oksijen ara ürünleri demire bağımlı fenton reaksiyonu ile hücresel zedelenme yapabilecek oksijen radikallerine dönüşebilmektedir^{20,24}.

Hidroksi radikaller, DNA ve protein gibi makromoleküllere zarar verebilirler. Ayrıca bu radikaller hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonunu da arttırır. Hücre içi yapılar ve özellikle lizozomlar bu tür peroksidasyona çok duyarlı olduğundan meydana gelen hücre zedelenmesi lizozom membranının da zarar görmesi ile sonuçlanır. Açığa çıkan lizozomal enzimler hücre proteolizine neden olarak hücre ölümüne yol açar. Tüm bu reaksiyonlar ve hücre zedelenmesi demirin aşırı birikimi ile karakterize klinik durumlarda daha fazla olarak görülür ve bu da aşırı demir birikiminde görülen doku ve buna bağlı organ hasarı ve yetmezliklerinin başlıca nedenidir²⁰.

Ferritin

Ferritin moleküler ağırlığı 440 kd olan ve 24 alt ünitesi bulunan, ana depo demiridir. Her bir ferritin molekülü 2000 demir atomu içerir. Ferritin molekülünün H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere başlıca 2 alt ünitesi vardır²³. Biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine göre her hücre değişik miktarda H ya da L izoferritin içermektedir¹⁹. Ferritin molekülünün sentezi, mesajcı ribonükleik asit (mRNA) içinde yer alan ve 'demir düzenleyici element' (iron regulatory elements-IRE) adı verilen bir bölge tarafından kontrol edilir. IRE'ye bağlanarak ferritin translasyonunu inhibe eden 'demir düzenleyici elementi bağlayan protein' (iron regulatory element binding protein-IRE-BP) adı verilen bir protein tanımlanmıştır. Hüresel demir konsantrasyonu düşük olduğunda IRE-BP ekspresyonu artar ve ferritin sentezi azalır^{23,25}.

Ferritin sentezi, biri promotor bölge aracılığıyla DNA transkripsiyonu üzerinden, diğeri ise demir düzenleyici proteinler olmak üzere bilinen iki mekanizma ile kontrol edilmektedir^{26,27}. Ferritin molekülleri bir araya gelerek lizozomlar tarafından yıkılır. Bunun sonucunda hemosiderin denilen demir oksit molekülleri ve denatüre proteinler oluşur. Demirle aşırı yüklenmiş hücrelerin lizozomlarındaki hemosiderin Prusya mavisi ile boyanarak tespit edilebilir.

Hephaestin seruloplazmin ile belirgin bir yapısal benzerlik gösteren bir transmembran protein olup, Fe+2'yi Fe+3'e dönüştürerek dolaşıma salmaktadır²⁷. Demir homeostazının önemli bir belirteci de demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan FPN aracılı salınmasıdır. Dolaşıma salınan demir transferrine tutunur ve demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü

Demir Yükü

Vücuttaki demirinin %4'ü miyoglobinde, %1'i hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde, %0,1'i (5 mg) kan plazmasında transferrin proteini ile birleşik halde, %15-30 (0,5-1 gr) kadarı ise esas olarak ferritin halinde retikuloendotelial sistem makrofajlarında ve karaciğer parankim hücrelerinde depo halde bulunur. Benzer şekilde, demir yüklenmesi durumlarında da fazla demir özellikle bu hücrelerde birikir. Demir metabolizması ve detoksifikasyonunda primer sorumlu organ ve demir birikiminin neden olduğu hasardan da ilk ve en çok etkilenen organ karaciğerdir²⁸.

Aşırı demir yükü konjenital ya da kazanılmış patolojik süreçlerden kaynaklanabilmekte olup, sebebi çoğu zaman oral yolla ya da transfüzyonlarla fazla alımdır²⁹. Karaciğer, diyetdeki besinlerin sistemik dolaşıma katılmadan önceki ilk geçiş bölgesidir. Böylece, plazma

transferrinin bağlama kapasitesini aşmış olan dolaşımdaki demirin bir kısmını kolaylıkla alabilir. Retikuloendotelial makrofajlar yaşlanmış eritrositleri sindirir, hemoglobini katabolize ederek demiri açığa çıkarır ve demiri tekrar kullanılmak üzere transferrine yükler. Bu süreç zorunlu ve gereklidir. Ferritin demir metabolizmasında önem taşıyan diğer bir protein olup vücuttaki major demir depo proteinidir. Ağır (H) ve hafif (L) olmak üzere iki ferritin alt ünitesi vardır. Hücre sitoplazmasında demir apoferritin proteini ile bağlanarak ferritini oluşturur. Bu protein, normal koşullarda, gereksinim olana kadar demiri depolar. Vücuttaki tüm hücrelerde ve tüm doku sıvılarında bulunmakla birlikte, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin, intrasellüler demir düşüklüğü veya yüksekliliği durumlarına göre sentez edilir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır ve hücrelerel ferritin miktarı ile orantılıdır. Dolayısıyla plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesi olarak kullanılır. Depo demir bileşiklerinin diğeri ise hemosiderindir. Ferritin suda çözünebilir ve prusya mavisi (-) bir bileşik iken, hemosiderinin çözünlüğü azdır ve prusya mavisi (+)'dir. Ayrıca, hemosiderinde demir-protein oranı daha yüksektir. Hemosiderinin, ferritinin kısmen yıkıma uğramış fakat hala demir içeren bir biçimi olduğu kabul edilmektedir. Demirin hemosiderinden ayrılışı, ferritine göre çok daha yavaştır. Fizyolojik koşullarda depo havuzundaki demirin daha küçük miktarı hemosiderin içerisinde olup demir yüklenmesi durumlarında ön plana çıkmakta ve önemli bir demir depo proteini haline gelmektedir³⁰.

Demirin esas olarak karaciğer parankim hücrelerinde, miyokardiyal hücrelerde, endokrin organların parankimal hücrelerinde birikiminin olduğu parankimal demir birikim paterni ya da esas olarak retikuloendotelial sistem hücrelerinde (dalak, kemik iliği, karaciğer Kupffer hücreleri) birikimin olduğu retikuloendotelial birikim paterni söz konusu olabilir. Demirin parankimal ve retikuloendotelial sistemdeki farklı dağılım paternleri farklı patogenetik mekanizmalara işaret eder. Dağılım paterni organ hasarı ve prognoz ile de ilişkilidir³¹.

Demir birikimi, karaciğer, endokrin bezler ve kalbi de içerecek şekilde, birçok organda toksisiteye sebep olmaktadır³². Demirin önemli bir kısmı karaciğerde birikir ve siderozise, sonuç olarak da siroza neden olur. Demirin en sık birikim yeri karaciğer olmakla birlikte, kalp, pankreas ve hipofiz bezi gibi ekstrahepatik organlar, demirin yıkıcı etkisine diğer organlara kıyasla daha duyarlıdır^{33,34}.

Demir Yükü Tanısında Kullanılan Yöntemler

Karaciğerdeki demir yükünün tespiti için yapılan görüntüleme yöntemleri arasında, manyetik

rezonans görüntüleme (MRG) esas olarak tercih edilen yöntemdir³⁵. MRG, organlardaki demir yükünü saptamak ve ölçmek için kullanılmaktadır³⁶. Ultrasonografi (USG) bu değerlendirme için uygun bir yöntem değildir; çünkü USG organlarda biriken demiri belirleyemez. Bununla birlikte, USG; siroz, portal hipertansiyon veya hepatoselüler karsinom gibi hastalıkların neden olduğu özgün olmayan uzun vadeli değişiklikleri tespit edebilir^{35,37}. Bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğerde demir birikimi tanısı ve ölçümü için güvenilir bir teknik değildir. MRG için uygun olmayan bazı hastalarda; kalsifikasyonları, hava veya cerrahi klipsler gibi yabancı maddelerden ayırmak için MRG yerine BT kullanılabilir³⁷.

MRG ile tüm organlardaki demir düzeyi ölçülebilir^{38,39}. Bu ölçüm sırasında dokulardaki su ve yağ miktarı arasındaki yapısal farktan kaynaklanan demir ile ilişkili kararma, T2 ve T2* gibi zaman sabitleri ile ya da R2 ve R2* gibi relaksasyon oranları ile karakterize edilebilir^{40,41}. Dokuda aşırı miktardaki demir varlığı, demirin süper paramanyetik etkisi sonucu T2 relaksasyon zamanında kısaltmaya sebep olarak, MRG ile ortaya konabilmektedir³⁶. Demir yüklenmesinde MRG'nin etkinliği ferritin ve hemosiderin gibi yüksek moleküler ağırlıklı demir kompleksleri ile su molekülleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan T2 relaksasyonun hızlanması temeline dayanır^{38,39}.

Dokudaki demir miktarı arttıkça sinyalin yarılanma süresi kısalmaya ve T2 ya da T2* değeri küçülür. Sinyalin zayıflama oranlarını raporlamayı tercih eden araştırmacılar da vardır; bu durumda R2 ve R2* değerlerinden bahsedilir. Bu ayırım tamamen matematiksel bir ayırım olup, görüntülemenin kendisi ile ilişkili değildir. Sinyal zayıflama oranları (R2 ve R2*), T2 ve T2* değerlerinin yerine kullanılabilen ve onlara karşılık gelen değerlerdir. T2 ve T2* değerleri genellikle milisaniye olarak rapor edilirken, R2 ve R2* birimi Hertz ya da 1/saniye'dir. Bu yüzden birbirlerine çevrilirken 1000 katsayı olarak kullanılmalıdır. Formülleri ise şu şekildedir;

$$R2 = 1000 / T2$$

$$R2* = 1000 / T2*$$

T2 ve T2* değerleri demir düzeyi ile ters orantılı iken, R2 ve R2* değerleri demir düzeyi ile doğru orantılıdır^{42,43}. R2 veya R2* değerleri (1000/T2 veya T2*) doğrudan demir konsantrasyonuyla ilişkilidir ve karaciğer biyopsisi ile belirlenen demir konsantrasyonu ile lineer olarak ilişkilidir⁴³. MRG karaciğerdeki demir yükünün teşhisi ve tedavi yanıtının belirlenmesi için biyopsiye iyi bir alternatiftir

Bir diğer invazif olmayan ölçüm yöntemi ise superconducting quantum interface device (SQUID) olup, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Sadece karaciğer ve dalak demir içeriğini ölçmek

mümkündür. Karaciğer ve dalak demir birikimi kantitatif ve invazif olmayan şekilde ölçülebilir. Bu yöntemde demir konsantrasyonu MRG gibi depo demirin paramanyetik özellikleri kullanılarak ölçülür. Dünya çapında sadece birkaç merkezde mevcut olan bu yöntemin yüksek kurulum maliyetleri nedeni ile kullanımı sınırlıdır⁴⁴.

Bilgisayarlı tomografi (BT) düşük maliyetli ve klinik ortamda yaygın olarak uygulanan bir teknik olması ile öne çıkmaktadır. Çift kaynak çift enerji bilgisayarlı tomografi (Dual-energy CT-DECT), tek enerjili BT ile karşılaştırıldığında doku bileşimi ile ilgili ek bilgi elde etmek için daha elverişli bir tekniktir. Bu teknik, maddenin iki farklı enerjiyle farklı yoğunluklara sahip olması gerçeğine dayanır. Karaciğer demir birikiminin belirlenmesinde DECT'in rolü henüz açıklığa kavuşturulmamakla birlikte, bu konuda kullanılacak bir teknik olabileceğini düşündürecek veriler mevcuttur⁴⁵.

Karaciğer demir düzeyini ölçme yöntemlerinden birisi de biyopsidir. Karaciğer biyopsi açısından anatomik açıdan kolay ve ulaşılabilir bir organdır. Biyopsi doku demir konsantrasyonunu direkt olarak ölçebilen bir yöntemdir. Demir ölçümünde MRG gibi etkin ve invazif olmayan yöntemlerin olmadığı merkezlerde standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte pahalı bir işlemdir ve düşük olmakla birlikte dikkate alınması gereken bir komplikasyon oranı vardır. Bazı hastaların takibinde gerek duyulan tekrarlayıcı takip ölçümleri yapmak tedavi izlemine zorlaştırmakta ve bu yöntemin tercih edilme olasılığını düşürmektedir. Biyopsi sonrası %0,5 oranında ciddi kanama riski vardır. İşlem sonrası hastanın hissettiği rahatsızlık, işlemin hastalar tarafından kabul edilme olasılığını azaltır. İşleme ilişkili uygun olmayan örnek hacmi ve örneklem değişkenliği oranı göreceli olarak yüksektir (%12-15). Bu oran sirotik hastalarda %40'ı bulmaktadır. Siroz varlığında demirin homojen olmayan dağılımı yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir. MRG bu dağılımı belirlemede daha faydalı bir seçim olma olanağı sunmaktadır⁴⁶⁻⁴⁸.

Biyopsi ile karaciğer demir konsantrasyonu kimyasal olarak ölçülmektedir. Ölçüm, yaş ya da kuru örnekler üzerinde yapılabilir. Ölçüm için yaş ağırlıkta minimum 4 mg (taze doku), kuru ağırlıkta minimum 1 mg (kurutulmuş ya da parafin blokta) doku gereklidir^{49,50}. Biyopside kimyasal ölçüm karaciğer fibrozisinden, sirotik durumdan, demir dağılım paternlerinden olumsuz etkilenebilir^{46,51}.

Karaciğerde normal demir konsantrasyonunun üst sınır değeri farklı çalışmalarda, kadınlar için 18-28 µMol/g, erkekler için 30-39 µMol/g değerleri arasında bildirilmiştir. Demir yüklenmesinin gerek primer gerekse sekonder formlarında, karaciğer demir konsantrasyonu genelde

kadınlarda $>60 \mu\text{Mol/g}$ 'nin, erkeklerde $>90 \mu\text{Mol/g}$ 'nin üzerindedir^{32,34,51}. Karaciğer biyopsisi demir yüklenme bozukluklarının tanısız algoritmasında bazı durumlarda gereklidir. Karaciğer biyopsisi, demir birikimi varsa tanıyı kesinleştirir ve karaciğer lobülü içerisindeki dağılım paternini gösterir; demir birikiminin semi-kantitatif ölçümünü sağlayarak karaciğer demir konsantrasyonunun ölçümü ile demir miktarının kantitatif ölçümüne olanak sağlar; demirden kaynaklanan doku hasarının düzeyi ve hasarla ilişkili lezyonlar konusunda bilgi verir. Bir diğer önemli avantajı da karaciğerin histolojik olarak da değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır^{32,34,51}.

Vücut demir birikimi serum ferritin değerleri ile de değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü kolay olması, invazif bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir birikiminin değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır⁴⁷. Ferritin bir akut faz proteini olması nedeni ile enflamasyon ve enfeksiyonlardan etkilenmektedir⁵². Dolaşımdaki ferritin düzeyi askorbik asit ve artmış eritropoezden de etkilenmektedir. Serum demir ve ferritin konsantrasyonları ve transferrin seviyesi gibi serum demir göstergeleri, her zaman doku demir seviyelerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır⁴⁸.

Kanserli Çocuklarda Demir Yükü

Transfüzyon tedavisi kanserli çocuklarda destek tedavinin anahtar parçalarından biridir. Kanser tedavisi alan çocuklarda anemi insidansı Avrupa'da %80 olarak bildirilmiş olup, en yüksek prevalans lösemi ve lenfomalarda saptanmıştır⁵³. Kanserle ilişkili anemi multifaktöriyeldir. Çoğunlukla tanı veya relaps anında kemik iliğinin tümör tarafından infiltre edilmesiyle ortaya çıkmaktadır⁵⁴. Ayrıca kemoterapi ve/veya radyoterapinin kemik iliğinde eritropoezi baskılaması sonucunda da gelişebilir. Kanser tedavisi sırasında saptanan aneminin şiddeti hastada kullanılan kemoterapi rejimi ve yoğunluğuna bağlıdır.

Diğer kronik hastalıklara benzer şekilde⁵³, ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler de kanserli çocuklarda eritropoezi baskılayabilmektedir⁵⁵. Daha nadir olarak intratümöral kanama gibi gizli kanamalar ve kemik iliğinin viral baskılanması da anemiye yol açabilmektedir⁵³. Tümörlerin rezeksiyonu sırasında olan kan kaybı ve süt çocuklarında sık kan alınmasına bağlı olarak görülen iatrojenik anemiler ya da hemolize bağlı anemiler de gözlenmektedir⁵⁶. Kemoterapinin indüklediği aneminin standart tedavisi eritrosit süspansiyonu transfüzyonudur. Klinik çalışmalarla kesin olarak belirlenmiş transfüzyon endikasyonları bulunmasa da, transfüzyon kararı hastanın genel durumu, anemiyi kompanse etme yeteneği, kardiyopulmoner risk faktörleri ve beklenen anemi süresi dikkate alınarak verilebilir⁵³. Transfüzyon ilişkili demir yükü

kanserli çocuklarda destek tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Solid tümör ve AML tanılı hastalarla, hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kullanılan yoğun kemoterapi rejimleri nedeniyle daha sık transfüzyon ihtiyacı; bunun sonucunda da daha fazla demir yükü ortaya çıkmaktadır⁵³. Tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistem demir emiliminin artması sonucu vücutta demir birikimi gelişmektedir^{57,58}. Yapılan çalışmalarda bu demirin ilk olarak KC ve pankreasta biriktiği gösterilmiştir²¹. Ferritin düzeyi demir yükünün ölçümünde kullanılan en ucuz ve en kolay yöntemdir. Akut faz reaktanı olması nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yalancı bir yükseklik göstermesi bu alanda kullanımında önemli bir dezavantaj yaratmaktadır. Yapılan çalışmalarda ferritin düzeyinin karaciğerde demir birikimi ile iyi bir korelasyon gösterdiğini; ancak kardiyak demir birikimini göstermede yararlı olmadığı bildirilmiştir. Son yıllarda SQUID ve T2* MRG gibi invazif olmayan demir ölçüm yöntemleri de kullanıma girmiştir⁵³.

Transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan demir yükünün değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem ferritin ölçümüdür⁵⁹. Ferritin bir akut faz reaktanıdır, aynı zamanda karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda da düzeyi etkilenmektedir. Buna rağmen, vücut demir durumunun değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteçtir⁶⁰. McDonnell ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı bir çalışmada ferritinin kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti, yüksek duyarlılığı, kabul edilebilir özgüllüğü nedeni ile transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeyi ölçümünün demir birikimi şüphesi olan hastalarda en çok kullanılan, en uygun laboratuvar parametreleri olarak görüldüğü belirtilmiştir⁵⁹. Çocukluk çağı kanserlerinde son yıllarda daha yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması nedeniyle daha sık anemi görülmekte ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu durum kanserden kurtulan çocuklarda demir yükü ve buna bağlı olarak gelişen hedef organ hasarı ihtimalini her geçen gün daha fazla gündeme getirmektedir. Kanserli çocuklarda artan sağ kalım oranları ve beklenen uzun yaşam süresi nedeniyle çocukluk çağı kanserlerinin uzun dönem yan etkilerini konu alan çok sayıda çalışma yapılmıştır⁶¹⁻⁶³. Ancak kanserli çocuklarda transfüzyona bağlı demir yükü rutin olarak değerlendirilmemektedir ve literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır^{53,64-69}.

Transfüzyona bağımlı anemik hastalarda yapılan çalışmalarda 10-20 transfüzyon ile demir yükü ortaya çıktığı bildirilmiştir^{53,65}. Bununla birlikte kanserli çocuklarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olması nedeniyle demir yüküne yol açacak transfüzyon sayısı ve bunu değerlendirmek için kullanılacak ferritin düzeyleri için kesin olarak belirlenmiş bir sınır değer bilinmemektedir. Literatürde kanserli çocuklarda demir yükünü ferritin düzeyi ölçümü üzerinden değerlendiren 3 çalışma mevcuttur^{64,68,69}.

Schempp ve arkadaşlarının çalışmasında tedavisinin tamamlanması üzerinden en az 24 ay geçmiş ve tedavi boyunca en az 1 kez eritrosit süspansiyonu almış olan 63 kanserli çocuk değerlendirilmiştir. Bu çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda ortalama ferritin düzeyinin 179 ng/mL, olog kök hücre nakli yapılan hastalarda 96 ng/mL, yapılmayan hastalarda ise 60 ng/mL bulunduğu bildirilmiştir. Kök hücre nakli yapılmayan hastaların sadece birinde ferritin düzeyi >1000 ng/mL olarak saptanırken allojenik nakil yapılan 27 hastanın 7'sinde ferritin düzeyi >1000 ng/mL olarak saptanmıştır. Ayrıca transfüzyon volümünün ferritin düzeyi ile korele olduğu da gösterilmiştir⁶⁹.

Kanserli çocuklarda demir yükünü araştıran çalışmaların çoğu lösemili çocuklarda yapılan çalışmalardır⁶⁴⁻⁶⁸. Eng ve Fish'in çalışmasına 107 ALL tanılı hasta dahil edilmiş olup, bu hastalardaki demir yükü tedavi süresince kilogram başına alınan eritrosit süspansiyonu miktarıyla değerlendirilmiştir. Buna göre yüksek riskli ALL'li hastalarda daha yoğun tedavi nedeniyle daha sık anemi ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı görüldüğü; bunun sonucunda da daha fazla demir yükü geliştiği gösterilmiştir⁶⁵.

Nottage ve arkadaşlarının çalışmasında ise hematolojik malignite tanısı alan 881 hastanın transfüzyon sayısı, kümülatif transfüzyon hacmi ve kiloya göre ayarlanmış transfüzyon hacmine ait veriler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar ile AML tanılı hastaların daha fazla transfüzyon ve buna bağlı olarak da daha fazla demir yüküne sahip oldukları gösterilmiştir⁶⁷.

Ruccione ve arkadaşlarının çalışmasında 214 lösemi ve solid tümörlü çocukta yapılan değerlendirmede, yoğun tedavi alan hastalarda transfüzyon sayısının, transfüzyon miktarının ve projekte demir yükünün normal sınırları aştığı gösterilmiştir⁶⁶. Benzer şekilde Eng ve Fish'in çalışmasında da yüksek riskli ALL nedeni ile daha fazla transfüzyon gereksinimi gösteren hastalarda tedaviye bağlı olarak önemli oranda demir yükü ortaya çıktığı bildirilmiştir⁶⁵.

Demir yükünün belirlenmesinde karaciğer biyopsisinin altın standart olmasına karşın, bu yöntemin invazif bir yöntem olması ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeni ile MRG'nin öncelikli tanı koyma aracı olabileceğini savunan yayınlar mevcuttur^{49,70,71}. Ancak çalışmaların çoğu hemoglobinopati hastalarda yapılmış olup, MRG'nin KC'deki demir birikimini göstermesiyle ilgili veriler daha çok bu çalışmalardan elde edilmiştir^{43,72-74}. Wood'un çalışmasında orak hücre anemili hastalarda demir yükünü belirlemek amacıyla serolojik yöntemler ve MRG bulguları birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada şelasyon tedavisinden önce transfüzyon hacminin karaciğer demir yükünün tahmin edilmesinde uygun bir yöntem

olmasına rağmen, kronik transfüzyon yapılan hastalarda KC demir yükünü göstermede ferritinin yıllar içerisinde hassasiyetinde azalma gözlenmektedir. Bu nedenle kronik transfüzyon yapılan hastalarda KC'deki demir yükünün hassas ve doğru şekilde gösterilmesi için MRG gibi yeni yöntemlerin kullanılması söz konusu olmuştur⁷⁵.

Bacon ve arkadaşlarının demir şelasyon tedavisi alan hemoglobinopatili ve miyelodisplastik sendromu olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada karaciğer demir konsantrasyonunu belirlemede serum ferritin değerinin vücut demirinin güvenilir bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır⁷². St Pierre ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile MRG sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark bulunmamıştır⁷³. Buna karşın Sarigianni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada belirli bir protokolün merkezi olarak düzenlenmiş kalibrasyon prosedürü uygulanarak, açıkça tanımlanmış ve önceden belirlenmiş MRG pozitiflik eşikleri belirlenirse tarayıcılar arası değişkenlik en aza indirilerek MRG'nin özellikle yüksek riskli bireylerde iyi bir seçenek olabileceği yönünde bulgular ortaya konulmuştur. MRG'nin aşırı demir yükünü özellikle yüksek riskli bireylerde gösterecek kadar doğru sonuç verebileceği belirtilmiştir⁷⁴.

Çocukluk çağı kanserlerinde transfüzyonlara bağlı demir yükünün değerlendirilmesinde MRG yöntemini kullanan tek çalışma olan Schempp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ortalama ferritin düzeyi 1337 ng/mL (1028-2279 ng/mL) olarak belirlenen 8 hastaya karaciğer demir birikimini belirlemek amacıyla MRG yapılmıştır. Bu çalışmada ferritin düzeyi ile T2* MRG yöntemiyle belirlenen demir birikim indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir⁶⁹.

Sonuç

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan demir yükünün değerlendirilmesinde ferritin ölçümü gibi laboratuvar yöntemleriyle demir ölçümü için özelleşmiş görüntüleme yöntemlerinden en uygun olanların belirlenmesi için geniş ölçekli çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla demir birikimi için risk yaratan transfüzyon miktarı ve dolayısıyla da kritik ferritin düzeyinin belirlenmesi ve bu düzeyin üstündeki hastalarda yapılacak olan görüntüleme yönteminin saptanması mümkün olacaktır. Böylece daha hassas biçimde belirlenen risk altındaki grupta hedef organ hasarının önlenmesi için flebotomi ya da şelasyon gibi tedavi yöntemlerinin kullanılması gündeme gelecektir. Ayrıca, demir yükü nedeniyle tedavi verilmesi söz konusu olan hasarın demir yükü takip parametreleri uygun aralıklarla değerlendirilerek, bu önemli

morbidite sebebinin ideal şekilde yönetimi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Büyükpamukçu M. Türkiye'de ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı kanserleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2004;2:839-41.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136: E359-86.
3. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye İstatistik Kurumu-Ölüm Nedeni İstatistikleri. Ankara, Türkiye İstatistik Kurumu, 2014.
4. Çetinkaya S, Kurt AS. The effects of informing children diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia and their families about the disease and treatments on quality of life. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2010;30:270-9.
5. Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. Principles of treatment, cancer and benign tumors. In Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. (Eds RM Kliegma, BMD Stanton, JS Geme, NF Schor):2426-36. Philadelphia, Elsevier, 2015.
6. Berker B. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi. Klinik Gelişim Dergisi. 2007;20:202-10.
7. Groben VJ. The child with cancer. In Wong's Nursing Care of Infants and Children, 9th ed. (Eds. MJ Hockenberry, D Wilson):1461-505. Missouri, Elsevier Mosby, 2011.
8. Ertan AE, Şengelen M, Acar VS. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;26:48-54.
9. Koren G, Schechter T. Cancer chemotherapy in young children: challenges and solutions. Pediatr Blood Cancer. 2007;49:1091-2.
10. Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. Cancer Nurs. 2001;24:241-54.
11. Adamson PC, Blaney SM, Bagatell R, Skolnik JM, Balis FM. General principles of chemotherapy. In Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. (Eds. PA Pizzo, DG Poplack):239-315. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016.
12. Erkurt MA, Özhan O. Eritrosit süspansiyonları ve transfüzyon endikasyonları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3:50-3.
13. Connell NT. Transfusion medicine. Prim Care. 2016;43:651-9.
14. Öztürk G, Garipardıç M. Transfüzyon yanıtının değerlendirilmesi. Türk Hematoloji Dergisi. 2007;1:142-50.
15. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. Oncologist. 2011;16:12-8.
16. Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. Nat Rev Drug Discov. 2017;16:400-23.
17. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. Curr Opin Hematol. 2004;11:251-4.

18. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi*. 2004;2:96-102.
19. Gümruk F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;16:265-87.
20. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev*. 2002;23:171-8.
21. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. (Eds. DG Nathan, SH Orkin):521-60. Philadelphia, WB Saunders, 2009.
22. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*. 2001;28:213-4.
23. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-42.
24. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med*. 1993;329:190-3.
25. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Eng J Med*. 2005;352:1741-4.
26. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*. 2001;28:213-4.
27. Chen H, Su T, Attieh ZK, Fox TC, McKie AT, Anderson GJ et al. Systemic regulation of Hephaestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood*. 2003;102:1893-9.
28. Barry M. Liver iron concentration, stainable iron, and total body storage iron. *Gut*. 1974;15:411-5.
29. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Eng J Med*. 1999;341:1986-95.
30. Weir MP, Sharp GA, Peters TJ. Electron microscopic studies of human haemosiderin and ferritin. *J Clin Pathol*. 1985;38:915-8.
31. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64:287-96.
32. Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:123-8.
33. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89:1187-93.
34. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol*. 2009;146:546-56.
35. Matheson JS, Paul-Murphy J, O'Brien RT, Steinberg H. Quantitative ultrasound, magnetic resonance imaging, and histologic image analysis of hepatic iron accumulation in pigeons (*Columba livia*). *J Zoo Wildl Med*. 2007;38:222-30.
36. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koerper MA. Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major. *Radiology*. 1984;150:767-71.
37. Idilman IS, Akata D, Ozmen MN, Karcaaltincaba M. Different forms of iron accumulation in the liver on MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22:22-8.

38. Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR Biomed.* 2004;17:427-32.
39. Vymazal J, Urgosik D, Bulte JW. Differentiation between hemosiderin- and ferritin-bound brain iron using nuclear magnetic resonance and magnetic resonance imaging. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2000;46:835-42.
40. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Jr., Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23:9-16.
41. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics.* 2009;29:1433-49.
42. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171-9.
43. Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin.* 2008;32:85-96.
44. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood.* 2003;101:15-9.
45. Kobayashi H, Yoshimura N, Ushiki T, Shibasaki Y, Moriyama M, Takizawa J et al. Imaging of body iron stores in transfusion-dependent patients by liver dual-energy CT. *Am Soc Hematol.* 2014;124:2677.
46. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol.* 1996;25:172-7.
47. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;47:166-75.
48. Lee MH, Means RT, Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med.* 1995;98:566-71.
49. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *New Eng J Med.* 2000;343:327-31.
50. Ludwig J, Batts KP, Moyer TP, Baldus WP, Fairbanks VF. Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: a diagnostic algorithm. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:263-7.
51. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem.* 1999;45:340-6.
52. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd ed. Nicosia (CY), Thalassaemia International Federation, 2008.
53. Andrews J, Galel SA, Wong W, Glader B. Hematologic Supportive Care for Children with Cancer. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds. PA Pizzo, DG Poplack):992-1009. Philadelphia, Wolters Kluwer 2016.

54. Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P. Incidens of anemia in children with solid tumors or Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:35-7.
55. Ruggiero A, Riccardi R. Interventions for anemia in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39: 451-4.
56. Apak. H. Pediatrik maligniteli hastalarda hematolojik destek tedavisi. *Damla Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Bülteni* 1998;20: 6-11.
57. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *New Engl J Med.* 1999;341:99-109.
58. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95:26-36.
59. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med.* 1998;129:962-70.
60. Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, Rademaker AW, Weitzman SA, Lazarus HM et al. Sequential changes in serum iron and ferritin in patients undergoing high-dose chemotherapy and radiation with autologous bone marrow transplantation: possible implications for treatment related toxicity. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:383-9.
61. Kopp LM, Gupta P, Pelayo-Katsanis L, Wittman B, Katsanis E. Late effects in adult survivors of pediatric cancer: a guide for the primary care physician. *Am J Med.* 2012;125:636-41.
62. Sieswerda E, van Dalen EC, Postma A, Cheuk DK, Caron HN, Kremer LC. Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD008011.
63. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:12-28.
64. Landier W, Armenian SH, Lee J, Thomas O, Wong FL, Francisco L et al. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2012;30:4401-8.
65. Eng J, Fish JD. Insidious iron burden in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:368-71.
66. Ruccione KS, Mudambi K, Spoto Rea. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:697-702.
67. Nottage K, Gurney JG, Smeltzer Mea. Trends in transfusion burden among long-term survivors of childhood hematological malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1719-23.
68. Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics.* 2003;111:91-6.
69. Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:27-31.
70. Remacha A, Sanz C, Contreras E, De Heredia CD, Grifols JR, Lozano M et al. Guidelines on

- haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus.* 2013;11:128-39.
71. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1587-97.
 72. Bacon BR. Measurement of hepatic iron concentration. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:64-5.
 73. St Pierre TG, El-Beshlawy A, Elalfy M, Al Jefri A, Al Zir K, Daar S et al. Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration. *Magn Reson Med.* 2014;71:2215-23.
 74. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:55-63.
 75. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014:210-5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Begül Yağcı-Küpelı
Adana Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğı,
e-mail: drbegul@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 05.11.2017**Kabul tarihi/Accepted:** 12.12.2017