

# Akut Lösemide Allojeneik Nakil Öncesi Serum Ferritin Düzeyinin Nakil Sonuçlarına Etkisi

## The Impact of Pre-transplant Serum Ferritin on Outcomes of Allogeneic Transplantation for Acute Leukemia

Uğur ŞAHİN<sup>1</sup>, Hasan ERDAL<sup>2</sup>, Mehmet GÜNDÜZ<sup>3</sup>, Mustafa MERTER<sup>4</sup>, Zehra NARLI ÖZDEMİR<sup>5</sup>, Sinem CİVRİZ BOZDAĞ<sup>6</sup>, Selami Koçak TOPRAK<sup>6</sup>, Meltem KURT YÜKSEL<sup>6</sup>, Pervin TOPÇUOĞLU<sup>6</sup>, Önder ARSLAN<sup>6</sup>, Muhit ÖZCAN<sup>6</sup>, Taner DEMİRER<sup>6</sup>, Osman İLHAN<sup>6</sup>, Hamdi AKAN<sup>6</sup>, Meral BEKSAÇ<sup>6</sup>, Günhan GÜRMAN<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>5</sup> Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>6</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Artmış demir yükünün, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) başarısını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmada, nakil öncesi serum ferritin (SF) düzeyi ölçümü ile tanımlanan aşırı demir yükünün akut lösemide AHKHN sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışmaya kemik iliği transplantasyon ünitemizde Ocak 2005-Aralık 2012 tarihleri arasında akut lösemi nedeniyle AHKHN uygulanan ve AHKHN öncesi en az üç ay içinde SF düzeyi ölçümü yapılmış olan hastalar dahil edildi. SF'nin  $\geq 1000$  ng/mL olması demir yüklenmesi için eşik değer olarak kabul edildi. Demir yüklenmesi olan ve olmayan hastalar genel sağkalım (OS), hastalıksız sağkalım (DFS), transplant ilişkili mortalite (TİM), akut graft versus host hastalığı (GVHH) ve kronik GVHH, engrafman durumu, lökosit ve trombosit engrafmanına kadar geçen süre ve AHKHN sonrası invaziv mantar enfeksiyonu (İME) insidansı açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** AHKHN uygulanan 257 hastanın 132 (%51.4)'si SF düzeyi ölçümü olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 125 hastanın AHKHN sırasındaki ortalama yaşı 35 (16-67) ve %56.8 (n= 71)'i erkekti. Hastaların %52.8 (n= 66)'inde demir yüklenmesi mevcuttu. Alternatif kök hücre kaynakları (kordon kanı ve haploidentik verici) ve miyeloablatif (MA) olmayan hazırlık rejimleri demir yüklenmesi olan grupta daha fazla tercih edilmişti (sırasıyla,  $p= 0.03$  ve  $p= 0.009$ ). Demir yüklenmesi olmayan grupta OS ve DFS anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla,  $p= 0.009$  ve  $p= 0.003$ ). Demir yüklenmesi olan grupta TİM anlamlı şekilde yüksekti ( $p= 0.004$ ). Çok değişkenli analizlerde demir yüklenmesi hazırlık rejimi tipinden bağımsız olarak OS, DFS ve TİM üzerinde olumsuz etki göstermekteydi. AHKHN sonrası İME insidansı demir yüklenmesi olan grupta daha yüksekti ( $p= 0.005$ ).

**Sonuç:** AHKHN öncesi yüksek SF AHKHN sonrasında sağkalımı olumsuz etkilemekte ve İME gibi ciddi morbiditelerin sıklığını artırmaktadır. SF düzeylerini azaltmaya yönelik tedbirler (kısıtlı transfüzyon stratejisi, şelasyon tedavisi vs.) olasılıkla sonuçlarda düzelleme sağlayabilir. Ancak bu gibi girişimlerin AHKHN sonuçlarını nasıl etkilediğine ilişkin elimizde henüz somut veriler bulunmamaktadır. SF düzeyleri bu grup hastalarda risk değerlendirme amacıyla kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Serum ferritin; Allojeneik transplantasyon; Akut lösemi

**Makale atfı:** Şahin U, Erdal H, Gündüz M, Mertes M, Narlı Özdemir Z, Civriz Bozdağ S ve ark. Akut lösemide allojeneik nakil öncesi serum ferritin düzeyinin nakil sonuçlarına etkisi. LLM Dergi 2019;3(1):9-13.

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Uğur ŞAHİN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara-Türkiye

Geliş: 29.03.2019 - Kabul: 04.04.2019

E-posta: ughursahin\_dr@yahoo.com

## ABSTRACT

**Objective:** Iron overload (IO) may adversely affect the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT). This study aims to investigate the impact of IO indicated by pre-transplant serum ferritin (SF) on AHSCT outcomes for acute leukemia.

**Patients and Methods:** This cross-sectional study included patients underwent AHSCT for acute leukemia in our transplantation unit between January 2005 and December 2012, with measured SF within at least three months before AHSCT. The threshold for IO was SF of  $\geq 1000$  ng/mL. Patients with and without IO were compared in terms of overall survival (OS), disease-free survival (DFS), transplant related mortality (TRM), acute graft versus host disease (GVHD) and chronic GVHD, engraftment status, time to leukocyte and platelet engraftment, and invasive fungal infection (IFI) incidence after AHSCT.

**Results:** As no SF measurement was present, 132 (51.4%) of the 257 patients were excluded. The median age of the remaining 125 was 35 (16-67) at the time of AHSCT and 56.8% (n= 71) were male. IO was present in 52.8% (n= 66). Alternative stem cell sources (cord blood and haploidentical donor) and non-myeloablative regimens were more frequently preferred in the group with IO (p= 0.03 and p= 0.009, respectively). OS and DFS were significantly higher in the absence of IO (p= 0.009 and p= 0.003, respectively). IO yielded significantly higher TRM (p= 0.004). In multivariate analysis, IO had a negative effect on OS, DFS and TRM, regardless of the type of conditioning regimen. IO led to a higher incidence of IFI after AHSCT (p= 0.005).

**Conclusion:** High pre-transplant SF adversely affects survival after transplantation and leads to severe morbidities including IFI. Measures to reduce SF (restricted transfusion strategy, chelation, etc.) may possibly improve outcomes. However, we do not yet know whether these measures would affect AHSCT outcomes. SF can be used for risk assessment in these patients.

**Key Words:** Serum ferritin; Allogeneic transplantation; Acute leukemia

## GİRİŞ

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) hematolojik kanserlerin tedavisinde önemli bir yere sahiptir. AHKHN sonuçlarının hastalık tipi, nakil öncesi hastalık yükü, hazırlama rejimi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi gibi çeşitli değişkenlerden etkilendiği bilinmektedir ve çeşitli klinik senaryolar için geliştirilmiş olan klinik uygulama kılavuzları süregelen araştırmaların sonuçları doğrultusunda sıklıkla güncellenmektedir (1). Bunların yanı sıra hasta ilişkili faktörlerin de özellikle transplant ilişkili mortalite (TİM) gibi AHKHN sonuçları üzerinde önemli etkisi olduğu bilinmektedir ve risk değerlendirmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Sık kullanılan HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index) ve EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) risk skorlama sistemleri hasta yaşı ve komorbid durumlar gibi özellikleri dikkate alarak bir risk sınıflaması yapılmasına olanak tanımaktadır (2,3). Klinik uygulamada sık olarak kullanılan bu araçlar genel değerlendirme ve ortak bir sınıflama yapılabilmesi açısından değerlidir. Ancak gün geçtikçe artan deneyim ve bilgi birikimi, bu sınıflamaların içinde yer almayan başka bazı faktörlerin de AHKHN yapılacak hastalarda bireysel olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir. AHKHN öncesi demir yükü bunların başında gelmekte ve artmış demir yükünün AHKHN sonuçlarını olumsuz etkilediğini bildiren yayınların sayısı giderek artmaktadır (4,5).

Eritrosit transfüzyonları akut lösemili hastalarda demir birikiminin en önemli sebebidir (6). AHKHN sonrası dönemdeki prevalansı %32'lere ulaşmaktadır (7). Tanı için altın standart karaciğer biyopsisidir (8). Son zamanlarda in-

vaziv olmayan bir yöntem olan karaciğer T2\* manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) biyopsinin yerini almıştır (9). Ancak serum ferritin (SF) düzeyi ölçümü her iki yöntemde göre daha kolay ve ucuz olması sebebiyle tercih edilmektedir. İnflamasyon, karaciğer hastalığı ve inefektif eritropoez gibi durumlar SF düzeylerini yükselterek yanlış yorumlanmasına yol açabilmektedir. Ancak hiperferritinemi için eşik değer olarak SF  $\geq 1000$  ng/mL olarak alındığında transfüzyon ilişkili karaciğer hasarının önemli bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada, nakil öncesi SF düzeyi ölçümü ile tanımlanan aşırı demir yükünün akut lösemide allojeneik nakil sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde Ocak 2005-Aralık 2012 tarihleri arasında akut lösemi nedeniyle AHKHN uygulanan ve AHKHN öncesi en az üç ay içinde SF düzeyi ölçümü yapılmış olan hastalar dahil edildi. Hastalar demir yüklenme durumlarına göre iki gruba ayrıldı: AHKHN öncesi SF  $< 1000$  ng/mL olanlar ve SF  $\geq 1000$  ng/mL olanlar. Hastaların tıbbi kayıtları demografik, hastalık ve nakil özellikleri açısından retrospektif olarak incelendi. Gruplar genel sağkalım (OS), hastalısız sağkalım (DFS), TİM, akut GVHD ve kronik GVHD, engraftman durumu, lökosit ve trombosit engraftmanına kadar geçen süre ve AHKHN sonrası invaziv mantar enfeksiyonu (İME) insidansı açısından karşılaştırıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Değişkenler ve AHKHN sonrası sonuçların karşılaştırılmasında varyans analizi için ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Sağkalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemi ile

yapıldı. AHKHN öncesi demir yüklenmesinin sağkalım sonuçları üzerindeki bağımsız etkilerini belirlemek amacıyla potansiyel karıştırıcı faktörler için ayarlanan Cox regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde en istatistiksel ve klinik düzeyde anlamlılık taşıyan faktörlerin OS, DFS ve TİM üzerindeki etkilerini analiz etmek amacıyla, bu değişkenler artık analiz yöntemleri (Schoenfeld ve Martingale) tarafından değerlendirildikleri bir Cox orantılı tehlike modeline aşamalı olarak girildiler (11). Tüm analizler IBM SPSS Statistics for Windows version 20.0 (IBM Corp. released 2011. Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Belirtilen zaman aralığında AHKHN uygulanan 257 hasta olduğu görüldü. Bunların 132 (%51.4)'si AHKHN öncesi en az üç ay içinde SF düzeyi ölçümü yapılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 125 hastanın AHKHN sırasındaki ortalama yaşı 35 (16-67) ve %56.8 (n= 71)'i erkekti. Hazırlama rejimi olarak hastaların %86.4 (n= 108)'ünde miyeloblastif (MA) ve %13.6 (n= 17)'sında MA olmayan rejimler tercih edilmişti.

AHKHN öncesi SF düzeyine göre değerlendirildiklerinde hastaların %52.8 (n= 66)'inde demir yüklenmesi mev-

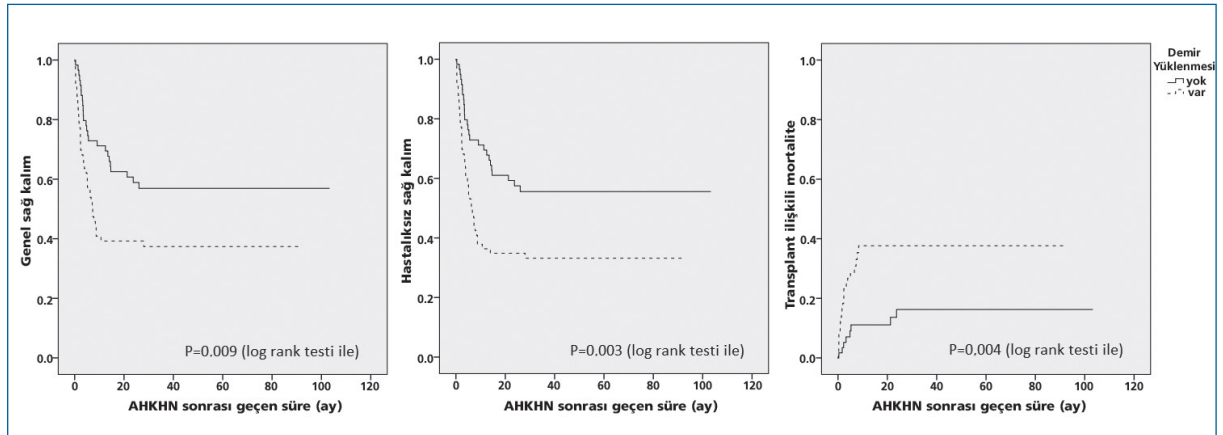
cuttu. Demir yüklenmesi olan ve olmayan gruplarda yaş, cinsiyet, akut lösemi tipi, tanıdan AHKHN'ye geçen süre benzerdi (Tablo 1). Alternatif kök hücre kaynakları (kordon kanı ve haploidentik verici) ve MA olmayan hazırlık rejimleri demir yüklenmesi olan grupta daha fazla tercih edilmişti (sırasıyla,  $p= 0.03$  ve  $p= 0.009$ ) (Tablo 1).

Demir yüklenmesi olmayan grupta OS ve DFS anlamı olarak yüksek bulundu (sırasıyla,  $p= 0.009$  ve  $p= 0.003$ ) (Şekil 1). Demir yüklenmesi olan grupta TİM anlamlı şekilde yüksekti ( $p= 0.004$ ) (Şekil 1). Engrafman başarısızlığı ve kronik GVHH demir yüklenmesi olan grupta daha sık gözlenmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla,  $p= 0.07$  ve  $p= 0.11$ ) (Tablo 1). Nötrofil ve trombosit engrafmanına kadar geçen süre gruplar arasında benzerdi (Tablo 1). Akut GVHH sıklığı açısından gruplar arasında fark izlenmedi (Tablo 1). AHKHN sonrası İME insidansı demir yüklenmesi olan grupta daha yüksek bulundu ( $p= 0.005$ ) (Tablo 1). AHKHN öncesi demir yüklenme durumu ve hazırlama rejimi tipini içeren çok değişkenli analizde demir yüklenmesinin OS üzerindeki etkisini hazırlama rejiminden bağımsız olarak sürdürdüğü izlendi (sırasıyla,  $p= 0.03$  ve  $p= 0.06$ ). Yine DFS için yapılan çok değişkenli analizde demir yüklenmesinin hazırlama rejiminden bağımsız olarak etkisini sürdürdüğü görüldü (sırasıyla,

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri**

		Demir yüklenmesi yok (n= 59)	Demir yüklenmesi var (n= 66)	P
Yaş, ortalama (min-maks)		35 (16-67)	34 (17-62)	0.55
Cinsiyet, n (%)	Erkek	35 (59.3)	36 (54.5)	0.59
	Kadın	24 (40.7)	30 (45.5)	
Kök hücre kaynağı, n (%)	HLA tam uyumlu	52 (88.1)	50 (75.8)	<b>0.03</b>
	Tek antijen uyumsuz	7 (11.9)	7 (10.6)	
	Kordon kanı	-	8 (12.1)	
Akut lösemi tipi, n (%)	Haploidentik	-	1 (1.5)	0.88
	Akut lenfoblastik lösemi	15 (25.4)	16 (24.2)	
	Akut miyeloid lösemi	44 (74.6)	50 (75.8)	
Tanıdan AHKHN'ye geçen süre (ay), ortalama (min-maks)		9.9 (3.3-75.5)	11.9 (0.9-127.6)	0.38
Hazırlama rejimi, n (%)	MA	56 (94.9)	52 (78.8)	<b>0.009</b>
	MA olmayan	3 (5.1)	14 (21.2)	
AHKHN sonrası yanıt, n (%)	Tam remisyon	56 (94.9)	55 (83.3)	<b>0.04</b>
	Diğer	3 (5.1)	11 (16.7)	
Engrafman, n (%)	Yok	2 (3.4)	8 (12.1)	0.07
	Var	57 (96.6)	58 (87.9)	
Nötrofil engrafmanına kadar geçen süre (gün), ortalama (min-maks)		17 (11-32)	17.5 (10-45)	0.88
Trombosit engrafmanına kadar geçen süre (gün), ortalama (min-maks)		13 (5-28)	14 (6-85)	0.06
Akut GVHH, n (%)	Yok	31 (52.5)	36 (55.4)	0.75
	Var	28 (47.5)	29 (44.6)	
Kronik GVHH, n (%)	Yok	17 (34.7)	8 (19.5)	0.11
	Var	32 (65.3)	33 (80.5)	
AHKHN sonrası invaziv mantar enfeksiyonu, n (%)	Yok	44 (74.6)	33 (50.0)	<b>0.005</b>
	Var	15 (25.4)	33 (50.0)	

AHKHN: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, GVHH: Graft versus host hastalığı.



**Şekil 1.** Demir yüklenme durumuna göre hastaliksız ve genel sağkalım ve transplant ilişkili mortalite.

$p=0.01$  ve  $p=0.05$ ). TİM için yapılan çok değişkenli analizde de demir yüklenmesi hazırlama rejiminden bağımsız olarak etkisini sürdürmekteydi (sırasıyla,  $p=0.02$  ve  $p=0.12$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Mevcut literatürde hematolojik kanserler için SF düzeyi  $\geq 1000$  ng/mL eşik değer olarak kabul edilerek saptanan AHKHN öncesi demir yüklenme sıklığı %32-58 arasında bildirilmektedir ve bizim bulgularımızla da uyumludur (12). Bizim ünitemiz gibi AHKHN öncesi demir yüklenme prevalansının yüksek olduğu merkezlerde nakil planlanan her hasta için rutin olarak demir durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir (13).

Birçok mevcut çalışmada AHKHN öncesi demir yüklenmesinin sağkalım sonuçlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde AHKHN öncesi yüksek SF düzeylerinin OS ve DFS'de anlamlı azalmaya sebep olduğu, TİM ve kan dolaşımı enfeksiyon sıklığında artış ve kronik GVHH insidansında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (4). Akut GVHH insidansı üzerinde etkisi görülmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalıkların özelliklerini dikkate aldığımızda demir yüklenmesi olan grupta MA olmayan hazırlama rejimlerinin daha çok tercih edilmiş olması ve alternatif kök hücre kaynaklarının bu grupta daha sık kullanılmış olması bu hasta grubunun daha yüksek riskli ve saldırgan hastalık tipine, komorbidite yüküne ve düşük klinik performans durumuna sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Dolayısıyla, bu grupta sağkalım üzerine olumsuz etki edebilecek bir seçim biası olasılığı akla gelmektedir. Ancak çok değişkenli analizlerde demir yüklenmesinin sağkalım parametreleri üzerinde bağımsız etkisini sürdürdüğü görülmüştür. Ayrıca tanıdan AHKHN'ye geçen sürenin her iki grupta benzer olması, her iki gruptaki hastaların da benzer sayıda kemoterapi siklusunu aldıklarını, dolayısıyla hastalık riski dağılımının her iki

grupta benzer olabileceğini düşündürmektedir. Akut ve kronik GVHH için bizim gözlemlerimiz de literatürle benzerdir. Gözlemediğimiz İME insidansı artışı daha önce de bildirilmiş ve özellikle AHKHN öncesi SF  $> 1550$  ng/mL olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (14).

Çalışmamızın bulguları AHKHN öncesi yüksek SF düzeylerinin nakil sonrası sağkalımı olumsuz etkilediğine ve İME gibi ciddi morbiditelerin sıklığını artırdığına işaret eden mevcut literatür verilerini desteklemektedir. SF düzeylerini azaltmaya yönelik tedbirler (eritrosit transfüzyonlarının mümkün olduğunca kısıtlanması, şelasyon tedavisi vs.) olasılıkla sonuçlarda düzelleme sağlayabilir. Çok merkezli bir faz I çalışmada deferasiroksun AHKHN sonrası tedricen 10 mg/kg maksimum doza çıkılarak uygulandığında SF düzeylerini önemli bir yan etkiye sebep olmaksızın anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (15). Mevcut bulgularımıza göre SF düzeyleri bu grup hastalarda risk değerlendirme amacıyla kullanılabilir. Ancak SF düzeylerini azaltmaya yönelik girişimlerin AHKHN sonuçlarını nasıl etkilediğine ilişkin elimizde henüz somut veriler bulunmamaktadır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: UŞ, HE, MG, MM, ZMÖ; Verilerin Toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin Yazımı: UŞ, HE, MG, MM, ZMÖ.

**KAYNAKLAR**

1. Horan JT, Logan BR, Agovi-Johnson MA, Lazarus HM, Bacigalupo AA, Ballen KK, et al. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? *J Clin Oncol* 2011;29:805-13.
2. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
3. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009;115:4715-26.
4. Yan Z, Chen X, Wang H, Chen Y, Chen L, Wu P, et al. Effect of pre-transplantation serum ferritin on outcomes in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10310.
5. Atilla E, Toprak SK, Demirel T. Current review of iron overload and related complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Haematol* 2017;34:1-9.
6. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:997-1003.
7. Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:790-4.
8. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant* 2008;42:461-7.
9. Karimi M, Amirmoezi F, Haghpanah S, Ostad S, Lotfi M, Sefidbakht S, et al. Correlation of serum ferritin levels with hepatic MRIT2 and liver iron concentration in nontransfusion beta-thalassemia intermediate patients: A contemporary issue. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34:292-7.
10. Goto T, Ikuta K, Inamoto Y, Kamoshita S, Yokohata E, Koyama D, et al. Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2013;97:125-34.
11. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 2008;3:17.
12. Thambiah SC, George E, Samsudin IN, Hong LH, Chuo LL, Ramli N, et al. Pre-transplantation serum ferritin as a prognostic marker in allogeneic haemopoietic stem cell transplant patients in a tertiary care hospital in Malaysia. *Natl Med J India* 2016;29:136-40.
13. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:799-805.
14. Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, Kurnaz F, Pala C, Sivgin H, et al. Pre-transplant iron overload may be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Transfus Apher Sci* 2013;48:103-8.
15. Tachibana T, Kanda J, Machida S, Saito T, Tanaka M, Najima Y, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload after allogeneic hematopoietic cell transplantation: multicenter phase I study (KSGCT1302). *Int J Hematol* 2018;107:578-85.