

Strokovni prispevek/Professional article

ZALOGE ŽELEZA V TELESU PRI BOLNIKI, ZDRAVLJENIH S TRANSFUZIAMI ERITROCITOV

IRON BODY STORES IN PATIENTS TREATED WITH RED-CELL TRANSFUSIONS

Uroš Mlakar

Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za hematologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana,
e-mail: uros.mlakar@kclj.si

Izvleček

- Izhodišča** *Neželena posledica kroničnega zdravljenja s transfuzijami eritrocitov je čezmerno kopičenje železa v telesu, ki lahko povzroči okvaro srca, jeter in endokrinih žlez. Temu se lahko izognemo z zdravljenjem s helatorji. Za pravilno odločitev o začetku zdravljenja in za oceno uspešnosti so potrebne meritve obremenitve z železom. Najbolj običajen način merjenja je določitev koncentracije feritina v serumu. Ker vrsta stanj neodvisno od količine železa v telesu vpliva na koncentracijo feritina, preiskava pogosto ni natančna. Koncentracija topnih transferinskih receptorjev (sTfR) v serumu zrcali obseg eritropoeze in količino železa v telesu. V literaturi so podatki o uporabi sTfR za oceno obremenitve z železom redki. Namen našega dela je bil oceniti obseg čezmernega kopičenja železa v telesu pri bolnikih na kroničnem zdravljenju s transfuzijami eritrocitov in ugotoviti, ali dodatno merjenje koncentracije sTfR izboljša oceno obremenitve z železom.*
- Metode** *Pri 36 bolnikih smo določili koncentracije železa, zasičenja transferina z železom, feritina in sTfR v serumu. Dvajset bolnikov se je zdravilo zaradi mielodisplastičnega sindroma (MDS). Poleg omenjenih meritev smo iz kvocienta sTfR/feritin izračunali količino železa v telesu v mg/kg. Za ta izračun smo uporabili regresijsko enačbo, ki jo je razvil Cook s sodelavci. Omenjene koncentracije v serumu in izračunano količino železa v telesu smo primerjali z ocenjeno obremenitvijo z železom. Za oceno obremenitve z železom smo uporabili število enot eritrocitov, ki jih je bolnik prejel med zdravljenjem.*
- Rezultati** *V skupini bolnikov na zdravljenju s transfuzijami eritrocitov je 69 % bolnikov imelo koncentracijo feritina nad 1000 ug/L, koncentracijo nad 2000 ug/L pa 47 % bolnikov. Bolniki, ki so se zdravili s transfuzijami eritrocitov zaradi MDS, so imeli feritin nad 1000 ug/L v 85 %, nad 2000 ug/L pa v 65 %. Koncentracija sTfR je bila pri bolnikih nižja kot pri kontrolni skupini zdravih ($p = 0,001$). Pri bolnikih smo ugotovili negativno povezavo med sTfR in zasičenjem transferina z železom. Ocenjena obremenitev z železom je bila povezana s koncentracijo feritina v serumu ($p = 0,66$, $p < 0,01$) in z izračunano količino železa v telesu ($p = 0,53$, $p < 0,01$).*
- Zaključki** *Bolniki na kroničnem zdravljenju s transfuzijami eritrocitov, ki imajo koncentracijo feritina > 1000 ug/L in dobro napoved izida (podskupina bolnikov z MDS) bi potrebovali intenzivnejše zdravljenje s helatorji. Ocena obremenitve z železom s pomočjo izračuna količine železa v telesu ni boljša od meritve koncentracije feritina v serumu.*
- Ključne besede** *topni transferinski receptorji; feritin; anemija*

Abstract

- Background** *Consequence of chronic transfusion therapy is a secondary iron overload, which adversely affects the heart, liver and endocrine glands. This can be minimized by iron chelating therapy. The assessment of iron overload is essential to assign and adjust this treatment. Serum ferritin is a widely used marker for the estimation of iron stores. However, a variety of conditions alter the relationship between serum ferritin levels and body iron stores.*
-

Soluble transferrin receptors in serum (sTfR) reflect the degree of erythropoiesis and the status of body iron. The data on usage of serum transferrin receptors for the assessment of iron overload are sparse. The purpose of our work was to estimate iron overload in transfusion dependent patients and to assess the combinative value of serum transferrin receptors and ferritin in prediction of iron load.

| | |
|------------------|---|
| Methods | <i>Serum levels of iron, transferrin saturation, ferritin and sTfR were evaluated for 36 transfusion dependent patients. Twenty of them had myelodysplastic syndrome (MDS). Body iron (mg/kg) was calculated from the sTfR/ferritin ratio with the use of regression formula developed by Cook et al. Levels of serum parameters and calculated body iron were compared with estimated iron overload. We used absolute number of transfused units of blood as a measure of iron overload.</i> |
| Results | <i>Serum ferritin above 1000 ug/L and above 2000 ug/L was found in 69 % and in 47 % of transfusion dependent patients. For MDS patients these levels were found in 85 % and 65 %. Concentration of sTfR was lower in the group of patients than it was in control group of healthy people ($p = 0.001$). We found a significant inverse correlation between sTfR and transferrin saturation. The estimated iron overload correlates well with serum ferritin ($\rho = 0.66, p < 0.01$) and calculated body iron ($\rho = 0.53, p < 0.01$).</i> |
| Conclusions | <i>Patients on chronic transfusion therapy with ferritin > 1000 ug/L and good prognosis (subgroup of MDS) should need intensification of chelating treatment. In this study we didn't find any advantages of calculating body iron in comparison to measuring serum ferritin levels for the estimation of iron overload.</i> |
| Key words | <i>soluble transferrin receptors; ferritin; anemia</i> |

Uvod

Kronično nadomestno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov je edini način zdravljenja nekaterih vrst anemij (npr. talasemije beta, anemije srpastih celic, nekaterih mielodisplastičnih sindromov itd.). Ker človek nima načina za aktivno izločanje viška železa, povzročijo transfuzije čezmerno kopičenje železa s posledično okvaro srca, jeter in endokrinih žlez. Glavni cilj merjenja obremenitve z železom je pomoč pri odločitvi, kdaj pričeti zdravljenje s helatorji, merjenje med zdravljenjem pa omogoča oceno uspešnosti zdravljenja in odločitev glede prilagoditve odmerka. Običajen način merjenja obremenitve telesa z železom je določanje koncentracije feritina v serumu. Preiskava je enostavna in poceni, vendar ima vrsto pomanjkljivosti. Povezava med koncentracijo feritina v serumu in zalogami železa v telesu ni dobra. Vnetja, hepatitis in maligne novotvorbe povzročijo lažno povečanje koncentracije. Vzrok za lažno znižanje pa je lahko pomanjkanje vitamina C.^{1, 2} Stanje železa v telesu zrcali tudi koncentracija topnih transferinskih receptorjev (sTfR) v serumu. Koncentracija sTfR je v obratnem sorazmerju s količino železa v telesu, povečana pri njegovem pomanjkanju in zmanjšana pri obremenitvi z železom.³ Za razliko od vpliva vnetnih citokinov na koncentracijo feritina v serumu je vpliv vnetja na koncentracijo sTfR zanemarljiv. Za oceno pomanjkanja železa se zaradi te značilnosti uporablja določanje sTfR samostojno ali pa v kombinaciji z določanjem feritina.⁴ Podatkov v literaturi o sTfR pri bolnikih s čezmernim kopičenjem železa v telesu je malo.

Z našim delom smo želeli:

1. oceniti obseg čezmernega kopičenja železa pri bolnikih, kronično zdravljenih s transfuzijami eritrocitov in
2. ugotoviti, ali merjenje koncentracije sTfR prispeva k boljši oceni čezmerne količine železa v telesu.

Bolniki in metode

Bolniki

Analizirali smo 36 bolnikov (14 moških in 22 žensk), ki se zdravijo s transfuzijami eritrocitov na KO za hematologijo. Zaradi preprečevanja čezmernega kopičenja železa v telesu so bolniki ob vsaki transfuziji prejeli deferoksamin v enakem enkratnem odmerku 1 g sc. Vsi v analizo vključeni bolniki so imeli vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) < 50 mg/L in vrednost feritina nad zgornjo referenčno vrednostjo. Povprečna starost preiskovanih bolnikov je bila 75 let (47–93 let). V času raziskave so bili bolniki v različnih obdobjih bolezni in zdravljenja. Bolezni, zaradi katerih so se bolniki zdravili, so: mielodisplastični sindrom (MDS) (20 bolnikov), diseminirani plazmocitom (4 bolniki), kronična mieloproliferativna bolezen (4 bolniki), kronična limfocitna levkemija (4 bolniki). Ostali 4 bolniki so se zdravili zaradi akutne mieloblastne levkemije, kronične mielomonocitne levkemije, limfoplazmocitnega limfoma in hipersplenizma. Značilnosti bolnikov, kot so starost, trajanje nadomestnega zdravljenja, število prejetih enot eritrocitov in celotni odmerek deferoksamina so prikazane v Razpredelnici 1.

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov na zdravljenju s transfuzijami eritrocitov.

Table 1. Characteristics of transfusion dependent patients.

| Značilnosti Characteristics | Q ₁ | Me | Q ₃ |
|---|----------------|----|----------------|
| Starost (leta) Age (years) | 70 | 74 | 79 |
| Trajanje zdravljenja (mesece) Duration of therapy (months) | 6 | 15 | 42 |
| Število prejetih enot eritrocitov Number of transfused units | 11 | 20 | 39 |
| Celotni odmerek deferoksamina (g) Total dose of deferoxamine (g) | 0 | 2 | 10 |

Q₁ - prvi kvartil, Me - mediana, Q₃ - tretji kvartil
Q₁ - 1st quartile, Me - mediana, Q₃ - 3rd quartile

Preiskave

V serumih bolnikov smo poleg koncentracije sTfR določili tudi koncentracijo feritina (referenčna vrednost m 20–300, ž 10–120 µg/L), železa (referenčna vrednost 10,7–28,6 µmol/L), celotno vezalno sposobnost za železo (TIBC) (referenčna vrednost 49,2–75,2 µmol/L) in CRP (referenčna vrednost 0–5 mg/L). Referenčne vrednosti za sTfR smo določili pri skupini 50 zdravih oseb (28 moških in 22 žensk), ki so darovale kri na krvodajalskih akcijah na Zavodu RS za transfuzijsko medicino. V serumih zdravih prostovoljcev smo poleg koncentracije sTfR določili tudi koncentracijo feritina. Koncentracijo sTfR smo določali z encimsko imunskim testom (Quantikine, R&D Systems). Koncentracija feritina je bila določena z imunoturbidimetrično metodo (analizator Olympus AU 600), železo v serumu s spektrofotometrično metodo (analizator Kodak 700), TIBC v serumu po metodi Starr (analizator Kodak Ektache). Koncentracija CRP v serumu je bila izmerjena na analizatorju Roche/Hitachi 917.

Izračuni

Zasičenje transferina z železom (TfS) smo izračunali iz kvocienta med koncentracijo železa in TIBC ($TfS [\%] = [Fe \text{ } \mu\text{mol/L} / TIBC \text{ } \mu\text{mol/L}] \times 100$). Razmerje med sTfR in feritinom (TfR/F indeks) smo izračunali po naslednji formuli: $TfR/F \text{ indeks} = TfR \text{ mg/L} / \log \text{ Feritin } \mu\text{g/L}$.⁵ Količino železa v telesu (FeT), izraženo v mg/kg telesne teže, smo izračunali po formuli, ki jo je razvil Cook s sodelavci:

$$FeT \text{ (mg/kg)} = - [\log(TfR \text{ } \mu\text{g/L} / Fer \text{ } \mu\text{g/L}) - 2.8229] / 0.1207.^6$$

Pri pretvorbi enot za sTfR smo upoštevali, da je 1 nmol/L = 85 µg/L.

Statistična analiza

Obdelavo podatkov smo opravili s pomočjo statističnega programa »SPSS 12 for Windows«. Meje referenčne vrednosti za sTfR smo določili na neparametričen način. Za spodnjo referenčno mejo smo vzeli vrednost 5. centila, za zgornjo pa vrednost 95. centila. Medsebojno povezanost spremenljivk smo ugotavljali s Spearmanovim koeficientom korelacije (ρ). Za primerjavo med skupinama smo uporabili Mann-Whitney test.

Rezultati

V skupini bolnikov na nadomestnem zdravljenju s transfuzijami eritrocitov je 69 % bolnikov imelo koncentracijo feritina nad 1000 µg/L, 47 % pa nad 2000 µg/L. V skupini bolnikov na nadomestnem zdravljenju s transfuzijami eritrocitov je bilo 20 bolnikov z diagnozo mielodisplastični sindrom (MDS). Pri njih je bila koncentracija feritina nad 1000 µg/L prisotna v 85 %, vrednost nad 2000 µg/L pa v 65 %. Mediana, prvi in tretji kvartil izmerjenih serumskih koncentracij železa, TIBC, feritina, sTfR, CRP, TfS ter vrednosti indeksa TfR/F in izračunane količine železa v telesu (FeT) za bolnike so navedeni v Razpredelnic 2.

Razpr. 2. Koncentracije Fe, TIBC, feritina, CRP, sTfR, TfS v serumu, indeks TfR/F in FeT pri bolnikih na zdravljenju s transfuzijami eritrocitov.

Table 2. Serum levels of Fe, TIBC, ferritin, CRP, sTfR, TfS, TfR/F index, and FeT in transfusion dependent patients.

| Spremenljivka Variable | Q ₁ | Me | Q ₃ |
|---------------------------|----------------|-------|----------------|
| sTfR (nmol/L) | 8,01 | 14,29 | 21,26 |
| Feritin (µg/L) | 655 | 1939 | 2813 |
| Fe (µmol/L) | 17,3 | 23,8 | 34,9 |
| TIBC (µmol/L) | 40,7 | 48,7 | 53,7 |
| TfS (%) | 35 | 62 | 73 |
| CRP (mg/L) | 5 | 8 | 17 |
| TfR/F indeks | 0,2 | 0,4 | 0,63 |
| FeT (mg/kg) | 20,0 | 23,5 | 28,5 |

Q₁ - prvi kvartil, Me - mediana, Q₃ - tretji kvartil, Fe - železo, sTfR - topni transferinski receptor, TfS - zasičenje transferina z železom, TIBC - celotna vezalna kapaciteta za železo, CRP - C-reaktivni protein, FeT - izračunana količina železa v telesu
Q₁ - 1st quartile, Me - mediana, Q₃ - 3rd quartile, Fe - iron, sTfR - soluble transferrin receptor, TfS - transferrin saturation, TIBC - total iron binding capacity, CRP - C-reactive protein, FeT - calculated body iron

Razpr. 3. Medsebojna korelacija⁺ spremenljivk, s katerimi ocenjujemo železo v telesu.Table 3. Variables of iron status correlated⁺ with each other.

| | Transf | DFO | Fe | TIBC | TfS | FER | CRP | TfR | TfR-F |
|-------|--------|------|--------|--------|--------|--------|------|--------|--------|
| | | g | µmol/L | µmol/L | % | µg/L | mg/L | nmol/L | |
| DFO | 0,72* | | | | | | | | |
| Fe | NS | NS | | | | | | | |
| TIBC | -0,37 | NS | 0,36 | | | | | | |
| TfS | NS | NS | 0,85* | NS | | | | | |
| Fer | 0,66* | 0,39 | NS | NS | NS | | | | |
| CRP | NS | NS | NS | -0,38 | NS | NS | | | |
| TfR | NS | NS | -0,48* | NS | -0,42 | NS | NS | | |
| TfR-F | NS | NS | -0,48* | NS | -0,45* | -0,44* | NS | 0,98* | |
| FeT | 0,53* | NS | NS | NS | 0,35 | 0,84* | NS | -0,70* | -0,81* |

⁺ Spearmanov korelacijski koeficient (ρ), * p < 0,01, NS = ρ ≤ 0,25 ali p > 0,05, Trans - štev. enot eritrocitov, DFO - deferoksamin, Fe - železo, sTfR - topni transferinski receptor, TfS - zasičenje transferina z železom, FER - feritin, TIBC - celotna vezalna kapaciteta za železo, CRP - C-reaktivni protein, FeT - izračunana količina železa v telesu

⁺ Spearman's correlation coefficient (ρ), * p < 0,01, NS = ρ ≤ 0,25 or p > 0,05, Trans - number of transfused units, DFO - deferoxamine, Fe - iron, sTfR - soluble transferrin receptor, TfS - transferrin saturation, FER - ferritin, TIBC - total iron binding capacity, CRP - C-reactive protein, FeT - calculated body iron

Referenčna vrednost za sTfR, ki smo jo ugotovili pri skupini zdravih oseb, je bila 14,0–31,2 nmol/L. Izmer-

jene vrednosti sTfR v skupini zdravih oseb smo primerjali s tistimi pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s transfuzijami. Bolniki so imeli nižje vrednosti sTfR ($p = 0,001$, Mann-Whitneyev test). Skupini zdravih in bolnikov sta se razlikovali tudi glede serumskih koncentracij feritina ($p < 0,001$, Mann-Whitneyev test) in izračunane količine železa v telesu ($p < 0,000$, Mann-Whitneyev test). Vrednosti obeh parametrov sta bile pri bolnikih višje. Medsebojne povezave med posameznimi spremenljivkami smo pri bolnikih, ki se zdravijo nadomestno s transfuzijami eritrocitov, ugotavljali s Spearmanovim korelacijskim koeficientom (Razpr. 3). Ugotovili smo povezavo števila prejetih enot eritrocitov s koncentracijo feritina in FeT.

Razpravljanje

Tako kot drugod v Evropi je tudi pri nas najpogostejši vzrok za kronično zdravljenje s transfuzijami eritrocitov mielodisplastični sindrom (MDS). Izjemi sta Grčija in južna Italija, ker je tam pogosta talasemija. Največ izkušenj zdravljenja čezmerne količine železa v telesu zaradi transfuzij je pri bolnikih s talasemijo. Za odstranjevanje železa iz telesa se navadno uporablja helator deferoksamín. Zdravilo ima vrsto pomanjkljivosti, ker se daje parenteralno in ima kratek razpolovni čas. Zato je običajni način zdravljenja 8- do 10-urna podkožna infuzija 5 noči v tednu. Učinek 10-urne infuzije se lahko doseže s podkožnimi injkcijami 2-krat dnevno.⁷ Ker je tako zdravljenje neprijetno in lahko pride do zapletov na mestu injciranja (oteklina, bolečina, okužba), je sodelovanje bolnikov slabo. Prijaznejši način zdravljenja obeta nov helator za peroralno uporabo deferasiroks. Zdravilo je bilo pred pol leta odobreno za uporabo v EU in nima resnejših neželenih učinkov. Za 24-urno delovanje zadostuje zaužitje enega odmerka dnevno.⁸

O pomenu ugotavljanja in zdravljenja čezmerne količine železa pri bolnikih z MDS se govori šele v zadnjem času. Zaradi pomanjkanja raziskav so bila mnenja o koristnosti takšnega zdravljenja do nedavnega deljena. Novejša je ugotovitev, da je čezmerna količina železa v telesu (feritin nad 1000) neodvisen napovedni dejavnik pri teh bolnikih.⁹ Leta 2005 je bilo doseženo soglasje glede zdravljenja s helatorji pri MDS.¹⁰ To zdravljenje je primerno za podskupino bolnikov z MDS, kronično zdravljenih s transfuzijami, če je napoved izida bolezni dobra. Sem sodijo bolniki z refraktarno anemijo s prstanastimi sideroplasti ali brez, bolniki s sindromom 5q- in bolniki z drugimi podvrstami MDS, če je bolezen stabilna ali je pri njih načrtovana alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic. Eden od pogojev za zdravljenje je tudi odsotnost drugih bolezni, ki bistveno skrajšajo preživetje. Zdravljenje s helatorji naj bi začeli, ko je koncentracija feritina nad 1000–2000 ug/L. Ocenjujejo, da koncentracija feritina naraste na 1000 ug/L po transfuziji 21 enot eritrocitov, to je približno po letu dni zdravljenja z 2 enotama eritrocitov mesečno.⁹ Pri naših bolnikih z MDS smo v 85 % ugotovili koncentracijo nad 1000 ug/L. Glede na priporočila bi bilo med temi bolniki potrebno poiskati tiste z ugodno napovedjo izida

zdravljenja in pri njih intenzivirati zdravljenje z deferoksamínom ali pa preiti na zdravljenje z deferasiroksom.

V naši raziskavi smo želeli ugotoviti, kakšne so koncentracije sTfR pri bolnikih s čezmernim kopičenjem železa zaradi transfuzij. Skupina bolnikov, ki se zdravijo s transfuzijami, je imela nižjo koncentracijo sTfR kot zdrave osebe. Hkrati smo ugotovili negativno povezavo med sTfR in zasičenjem transferina z železom. Podobno povezavo pri obremenitvi z železom, vendar ne zaradi transfuzij, so ugotovili tudi drugi.^{3,11} To potrjuje domnevo, da čezmerno kopičenje železa v telesu zmanjša število TfR na eritroblastih, zaradi česar se zmanjša tudi koncentracija sTfR.

Na sTfR pa poleg gostote TfR na eritroblastih vpliva tudi količina eritroblastov v kostnem mozgu (obseg eritropoeze).¹² Pri anemijah z močno povečano in neučinkovito eritropoezo prevlada vpliv eritropoeze nad vplivom obremenitve z železom. V teh primerih sTfR bolj odlikava obseg eritropoeze kot obremenitev z železom. To je tudi vzrok za povečano koncentracijo sTfR pri talasemiji.¹³

Zanimalo nas je, ali določitev koncentracije sTfR prispeva k boljši oceni čezmerne količine železa v telesu. Cook in sod. so ugotovili linearno povezavo količine železa v telesu (FeT) z logaritmom kvocienta $sTfR/feritin$.⁶ Izračun FeT so uporabili predvsem v epidemioloških raziskavah za oceno pomanjkanja železa in uspešnosti različnih ukrepov, npr. fortifikacije živil. V naši raziskavi smo za mero čezmerne količine železa v telesu uporabili celotno število transfundiranih enot eritrocitov, ki jih je bolnik prejel med zdravljenjem anemije. Takšno oceno čezmerne količine železa v telesu bi lahko izkrivilo zdravljenje z deferoksamínom. Ker so vsi bolniki prejeli to zdravilo v enakem enkratnem odmerku ob vsaki transfuziji, menimo, da do večje tovrstne napake ni prišlo. Na ta način ocenjena čezmerna količina železa v telesu je bila povezana le z dvema kazalcema: s koncentracijo feritina v serumu in izračunano FeT. Stopnja povezave, merjena s korelacijskim koeficientom, je bila v obeh primerih dobra, čeprav je bila za feritin nekoliko večja kot za FeT. Ker je bilo število bolnikov, zajetih v raziskavo, majhno, ni možno z gotovostjo zaključiti, kateri od dveh kazalcev (feritin ali FeT) bolje oceni čezmerno količino železa v telesu.

Zasičenje transferina z železom (TfS) je indeks, ki se je izkazal pri odkrivanju dedne hemokromatoze in ima kot presejalni test večjo vrednost kot določanje feritina v serumu.^{14,15} Podobno kot Jensen s sod., ki pravi, da se ta indeks ni izkazal kot uporabna metoda za oceno čezmernega kopičenja železa, povzročene ga s transfuzijami eritrocitov, tudi pri nas nismo ugotovili medsebojne povezanosti med TfS in čezmernim kopičenjem železa v telesu.¹⁶

Železo v telesu najbolje ocenimo z neposrednim merjenjem količine železa v jetrih s pomočjo biopsije.¹⁷ To merjenje je možno izvesti tudi na neinvaziven način z napravo za magnetno resonanco.¹⁸ Zato bi bilo v bodoči raziskavi pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s transfuzijami koristno primerjati povezavo feritina in FeT s količino železa v jetrih. Pri tem bi se morali zaradi vpliva močno povečane neučin-

kovite eritropoeze na sTfR omejiti le na bolnike z eno vrsto anemije, npr. MDS. Le tako bi lahko ocenili, ali ima izračun FeT, ki vključuje feritin in sTfR, večjo klinično vrednost od vrednosti serumske koncentracije feritina.

Literatura

1. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124: 697–711.
2. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, Martin MB, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42: 81–5.
3. Khumalo H, Gomo ZAR, Moyo VM, Gordeux VR, Saungweme T, Rouault TA, et al. Serum transferrin receptors are decreased in the presence of iron overload. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 40–4.
4. Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 221–30.
5. Punnonen K, Irijala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052–7.
6. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359–64.
7. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239–52.
8. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455–62.
9. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision-making. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7594–603.
10. Gattermann N, Porter JB, Lopes LF, Seymour J. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19 Suppl 1: 18–25.
11. Looker AC, Loyevsky M, Gordeuk VR. Increased serum transferrin saturation is associated with lower serum transferrin receptor concentration. *Clinical Chemistry* 1999; 45: 2191–9.
12. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823–33.
13. Cazzola M, Beguin Y, Bergamaschi G, Guarnone R, Cerani P, Barella S, et al. Soluble serum transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anemias due to ineffective erythropoiesis. *Br J Haematol* 1999; 106: 752–5.
14. Cook JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of iron status of population. *Blood* 1976; 48: 449–55.
15. Worwood M. The laboratory assessment of iron status – an update. *Clinica Chimica Acta* 1997; 259: 3–23.
16. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Ellegaard J. Evaluation of transfusional iron overload before and during iron chelation by magnetic resonance imaging of the liver and determination of serum ferritin in adult non-thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1995; 89: 880–9.
17. 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. *N Engl J Med* 2000; 343: 327–31.
18. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855–61.

Prispelo 2007-03-05, sprejeto 2007-06-19