

22923

T.C.
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Yönetmeni
Prof.Dr.Özden VURAL

KANSERE BAĞLI KRONİK HASTALIKLAR ANEMİSİNDE
ERİTROPÖİETİN DÜZEYLERİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. A.Muzaffer DEMİR

Uzmanlık Tezi

EDİRNE 1992

Tesekkür

Yetismemde ve tezimi hazırlamamda büyük katkılarını gördüğüm değerli hocam Prof.Dr.Özden VURAL'a, eğitimimde emeği olan hocalarım Prof.Dr.Gültaç ÖZBAY'a, Doç.Dr.Gülbin DÖKMECİ, Yrd.Doç.Dr.Armağan TUĞRUL'a ve çalışma arkadaşlarıma;

İstatistik çalışmalarında ve tezimin yazımında değerli yardımları olan sayın Uz.Dr.Faruk YORULMAZ'a;

Eritropoietin tayininde yardımlarını esirgemeyen I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocam Prof.Dr.Günnur YİĞİT'e ve doktora öğrencisi sayın Gönül ŞİMŞEK'e;

Tezimin yazımında ve şekillerin çiziminde katkıları olan değerli isim Dt.Nuran Demir'e

tesekkürlerimi sunarım.

Dr. A. Muzaffer Demir

I Ç İ N D E K İ L E R

Tesekkür	2
İçindekiler	3-4
I/ Giriş ve Amaçlar	5-6
II/ Genel Bilgiler	7-32
II.1/ Kronik Hastalıklar Anemisi	9-19
II.1.a/ Klinik	9
II.1.b/ Laboratuvar Bulguları	10-11
II.1.c/ Patogenez	12-14
II.1.d/ İnterlökin-1	14-16
II.1.e/ Tümör Nekroz Faktör	17-18
II.1.f/ İnterlökin-6	19
II.2/ Eritropoietin	19-27
II.2.a/ Kimyası	20-21
II.2.b/ Fizyolojisi	21-24
II.2.c/ Etkilediği Hücreler	24
II.2.d/ Etki Mekanizması	26
II.2.e/ Eritropoietin Tayin Yöntemleri	26-27
II.3/ Serum Demiri ve Demir Metabolizması	27-28
II.4/ Ferritin	28-30
II.5/ Eritrosit Sedimentasyon Hızı	30-32
III/ Gereç ve Yöntemler	33-40
III.1/ Gereç	33

III.1.a/ Olguların Tanıtımı	33
III.1.b/ Olguların Seçimi	33
III.2/ Yöntemler	36-40
III.2.a/ Eritrositer Parametreler	36
III.2.b/ Serum Demiri ve Total Demir Bağlama Kapasitesi	37
III.2.c/ Transferrin Satürasyonu	37
III.2.d/ Serum Ferritini	37
III.2.e/ Eritrosit Sedimentasyon Hızı	37
III.2.f/ Eritropoietin	37-38
III.2.g/ Kanserin Evrelendirilmesi	39
III.2.h/ İstatistiksel Yöntemler	39-40
IV/ Bulgular	41-59
IV.1/ Olguların ve Kontrol Grubunun Tanıtımı	41
IV.2/ Kanserin Organ Lokalizasyonuna Göre Sınıflandırılması	41
IV.3/ Kanserin Evrelendirilmesi	42
IV.4/ Test ve İstatistik Sonuçları	42
V/ Tartışma	60-71
VI/ Sonuç	72-73
VII/ Özet	74
VIII/ Kaynaklar	75-84

I/ G I R I Ş ve A M A Ç L A R

Günümüzde sosyoekonomik düzeyin yükselmesi ile birlikte, bireylerin yaşam sürelerinin ve çevre kirliliğinin artması bazı hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bildirelerine göre malign hastalıklar, ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır (49).

Ölüm hızı çok yüksek olan bu hastalık grubunda ölüm, primer hastalığın komplikasyonlarına bağlıdır. Tümör dokusu organizmada; kitle etkisiyle, metastaz yaparak ya da metabolik bozukluklar oluşturarak sistemik bir hastalığa yol açar (49).

Malign hastalıkların seyri sırasında en sık rastlanan komplikasyon anemi olup, terminal dönemdeki hastaların hemen tümünde ortaya çıkmaktadır (6). Bu hastalıklarda, anemiye yol açacak başka bir neden yoksa, mevcut anemi Kronik Hastalıklar Anemisi (KHA) olarak tanımlanmaktadır (61). Hekimlerin en önemli görevlerinden biri malign hastalıkların küratif tedavisi yanında, yaşam süresinin kaliteli geçmesini sağlamaktır. Bu tür hastalarda, aneminin düzeltilmesi bu amaca erişmemizi sağlayacak bir etmendir.

Eritropoezi regüle eden hormon olan Eritropoietin (Epo) uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen; eritropoez ve epo ilişkisinin fizyolojik ve patolojik durumlarda incelenmesi, son yıllarda olmuştur. Kemik iliğinin morfolojik ve fonksiyonel olarak normal olduğu durumlarda; anemi derecesi ile plazma epo düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen,

KHA'sinde bu ilişki gösterilmemiştir (22,29).

Uzun yıllar epo'in yapısının tam olarak ortaya konamaması, in vivo etkisiz olan asialo epo'in, in vitro etkili olması gibi nedenlerle, bu hastalarda epo düzeyleri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Rekombinant insan epo'inin tedavide kullanılmasıyla; KHA'sinde de kullanılabilirliği açısından bu hastalardaki epo düzeyi ve etkinliğinin tekrar gözden geçirilmesi gereği ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda;

1. Rekombinant insan epo'in malign hastalıklara bağlı KHA'de kullanılabilmesi açısından epo düzeylerinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi;
2. Anemi derecesi ile epo düzeylerinin ilişkisi;
3. Kanserdeki eritropoez inhibisyonunun, epo sentezinde de görülüp-görülmediği;
4. Hastalığın yaygınlığının epo düzeylerini etkileyip etkilemediği;
5. Organ lokalizasyonunun epo düzeylerine etkisi;
6. Aneminin oluşumunda etkisi olduğu öne sürülen mediatörlerin (Interlökin-1, IL-1; Tümör Nekroz Faktör, TNF; Interlökin-6, IL-6) kanda uzun süre yüksek konsantrasyonda bulunması sonucu Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve ferritin düzeyleri artar (15). Bu akut faz cevabı ile aneminin derecesi epo düzeyleri ve hastalığın evresiyle ilişkilerin incelenmesi; amacı güdülmüştür.

II/ GENEL B I L G İ L E R

Neoplazm veya tümör, organizmanın fizyolojik gereksinimine bağlı olmaksızın, hücrelerin aşırı çoğalması sonucu oluşan bir büyüme bozukluğudur (49). Bir dokunun kanser (*) olarak kabul edilebilmesi için klonalite (Tek hücre hastalığı), otonomi, anaplazi ve metastaz yapabilme gibi özellikler taşıması gerekmektedir (37). Vücudun her hücresinden kaynaklanabilen kanser dokusu uygunsuz derecede sentezleyip, sekrete ettiği hormon yapısındaki maddelerin; hızlı büyüme sonucu lokal ve uzak metastazların etkisi ile sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (49). Kanserlerin sistemik etkileri ile oluşan komplikasyonlar prognoz açısından son derece önemlidir.

Terminal dönemdeki hastaların hemen hepsinde ortaya çıkan en sık komplikasyon olarak anemi kabul edilmektedir (6). Kanser anemisinin etyolojisi multifaktöriyel olup, etkisi olduğu düşünülen nedenler Tablo I'de gösterilmiştir.

(*) Kanser, metastaz yapan epitelyal kökenli malignitelere verilen isim olmasına rağmen, günümüzde kaynaklandığı hücre dikkate alınmayarak tümü için kullanılmaktadır. Kanser terimi çalışmamızda, bu anlamda kullanılmıştır.

TABLO I: KANSER ANEMİSİNİN NEDENLERİ

1. Kansere Bağlı Nedenler :

A) Eritrosit Yapımının İnhibisyonu :

- a. Kronik Hastalıklar Anemisi
- b. Miyelofitizik Anemi
- c. Besinsel Etmenler (Malnutrisyon)
- d. Kan Kaybı (Sıklıkla demir eksikliği anemisi)

B) Hemoliz :

- a. Otoimmün Hemolitik Anemi
- b. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

C) Diğerleri :

Saf Eritroid Aplazi, Sepsis, Hipersplenizm,
Sekonder Sideroblastik Anemi vb.

2. Tedaviye Bağlı Nedenler :

A) Miyelosupresyon

B) Hemoliz : İmmunhemolitik Anemi, Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi, Transfüzyon Reaksiyonları, İlaçlara Bağlı Oksidatif Hemoliz

C) Hemorrajik

I.1/ K R O N İ K H A S T A L I K L A R A N E M İ S İ (KHA)

(Basit kronik anemi, Retiküloendotelyal siderozisli sideropenik anemi, Hematolojik stres sendromu, Tezahürük hipoferremik anemi, Demirin reutilizasyon bozukluğuna bağlı anemi)

Kanserli hastalardaki aneminin olası en sık nedeni KHA'dir (45). Bu anemi hafif veya orta şiddette, ilerleyici olmayan ve demir metabolizmasındaki bozuklukla karakterize, hipoproliferatif bir anemidir (35). KHA tanısı bilinen diğer anemi nedenleri elimine edildikten sonra konulabilir. KHA'si nedenleri Tablo II'de sunulmuştur.

İnfeksiyonlardaki, demir metabolizmasının bozukluğu ilk kez Cartwright tarafından tanımlanmış olup; patofizyolojisinde başka etkenlerin de rol oynayabileceğini öne sürmüştür (8).

II.1.a/ K L İ N İ K

KHA'de bulgular, altta yatan nedene bağlı olmakla birlikte; hasta asemptomatik, ya da hafif derecede solukluk, taşikardi gibi anemi semptomları göstermektedir (61). Aneminin ortaya çıkması için hastalığın bir aydan uzun sürmesi gerekmektedir. Aneminin düzeyi hastalığın türü, şiddeti ve süresi ile doğru orantılıdır. Anemi; ateş, terleme vb. gibi sistemik bulguları olan hastalarda, olmayanlara göre daha şiddetlidir (35). Metastatik kanserlilerde anemi, lokalize olanlara göre daha şiddetlidir (6).

II.1.b/ LABORATUVAR BULGULARI

Ortalama Hb değerleri 7-11 gr/dl, Hct %25-40 arasında olup, anemi sıklıkla normokrom-normositerdir. Bununla birlikte hafif hipokromi ve daha az oranda mikrositoz bulunmaktadır. Demir eksikliğindeki mikrositoz KAH'ne göre daha belirgindir. Orta derecede anizositoz, hafif poiklositoz ve eritrositlerde parmaksı çıkıntılar görülebilmektedir (20).

Lökosit ve trombosit sayısının normal olması yanında, retikülosit sayısı normal veya hafif düzeyde azalmıştır (35).

KHA'de tanı koydurucu özellikler, daha çok demir metabolizmasıyla ilişkilidir. Karakteristik olarak serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ve transferrin saturasyonu (Tr.Sat.)'nun düşük olmasıyla beraber, serum ferritin düzeyi ve kemik iliğindeki demir depoları artmıştır (8).

Hipoferreminin düzeyi altta yatan hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır (31). KHA'si demir eksikliği ile karışabileceğinden, ayırıcı tanıda serum ferritin düzeyi ve kemik iliği depo demir miktarı önemlidir. Bu anemide serum transferin düzeyindeki düşüklük ve kemik iliğindeki sideroblast oranındaki azalma ayırıcı tanıda pek yardımcı olmaz (61).

KHA'sinde, serum protein ve elektrolitlerinin bazılarında, kantitatif değişimler olmaktadır. Konağın uyarana karşı non-spesifik yanıtı olarak kabul edilen bu değişimler, akut faz proteinleri olarak tanımlanmaktadır (16). C-Reaktif Protein

(C-RP), amiloid A, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobin, orosomukoid, kompleman 3 (C3), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ferritin ve bakır düzeyindeki artışla beraber; serum çinko, transferrin ve albumin düzeyinde azalma görülmektedir (15). Hastalığın şiddetinin azalması ve iyileşme ile bu olaylar normale döner.

TABLO II : KHA'sinin GÖRÜLDÜĞÜ DURUMLAR

1. Kronik İnflamasyon Anemisi :

- a. Enfeksiyonlar : Subakut infektif Endokardit.
Akciğer Absesi, Tüberküloz,
Osteomyelit, Piyelonefrit vb.
- b. Kollagen Doku Hastalıkları : RA, SLE, Vaskülitler, Sarkoidozis
Crohn Hastalığı vb.
- c. Maligniteler : Hodgkin Hastalığı, Solid tümörler
(Akciğer, GIS tümörleri vb.)
- d. Travmalar : Ciddi doku Travmaları, Fraktürler vb.

2. Uremik Sendromda Görülen Anemi

3. Endokrin Yetersizliğe Bağlı Anemi

4. Kronik Karaciğer Parankim Hastalığında Görülen Anemi

II.1.c/ P A T O G E N E Z

KHA'sinin oluşumunda pek çok etmenin rolü olduğu gösterilmesine rağmen; günümüzdeki gelişmeler yeni bir çok faktörün de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu faktörler;

1. Demirin reutilizasyonun bozulması : KHA'sinde demir metabolizmasının normal veya artmış olmasına rağmen; hipoferreminin bulunması karakteristik özelliğdir. Hipoferremia iki şekilde açıklanmaktadır :

a) Mononukleer fagosit sistem (MNFS)'de bulunan demirin plazmaya verilmesi iki yolla olmaktadır. İlki hızlı yol olup, plazmadaki demirin büyük bir kısmı bu yolla sağlanmaktadır. İkincisi ise yavaş yoldur ve depo demirinin plazmaya verilmesinden sorumludur. KHA'sinde birinci yolda blokaj oluşmakta MNFS'de bulunan demir plazmaya verilememektedir (31,35).

b) Organizmada inflammasyon başladıktan 2-4 saat sonra, serum demiri düşmektedir. Aktive nötrofiller inflammasyon sırasında; yapısı transferrine benzer, asit pH da etkili, demire affinitesi transferrinden daha fazla olan, nötrofillerin granüllerinde yerleşmiş protein yapısındaki LAKTOFERRIN'i salgırlar. Inflammasyon bölgesinde demiri bağlayan laktoferrin MNFS tarafından fagosite edilir. Demirin hızlı yolla plazmaya dönüşü bozuk olduğu için, tekrar kullanılamaz. Böylece hipoferremiyle birlikte MNFS'de depo demiri artmaktadır (8,35,61).

Laktoferrin hipoteziyle intestinal hücre ve hepatositlerdeki demir depolanması açıklanamamaktadır. İnflamasyonun başlamasıyla akut faz yanıtı olarak, bu iki hücre grubunda apoferritin sentezi artmaktadır (31). Yapılan deneysel çalışmalarda serum demirinin düşmesinden önce bu hücrelerde apoferritin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu hücrelerde apoferritin demire bağlanıp, ferritin olarak depo edilmektedir (66).

2. Eritrosit Yaşam Sürelerinin Kısalması : Enfeksiyon, inflamasyon ve kanserlerde farklı sonuçlar verilmesine rağmen tümünde eritrosit yaşam süreleri orta derecede kısalmaktadır (8). MNFS'in uyarılması ve hiperaktivitesi sonucu eritrosit yaşam süresinin kısaldığı (35), kabul edilmekle birlikte günümüzde yeni bir hipotez ortaya atılmıştır. Hücre siklusu ve çoğalması ile ilgili bazı yapıdaki monoaminlerden olan poliamin düzeylerinin (Putresin, Spermin, Spermidin) özellikle kanserde arttığı ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasından sorumlu oldukları, öne sürülmüştür. In vitro olarak ortama antipoliamin antikoları konulduğunda eritrositlerin yaşam sürelerinin uzayıp normalleştiği gösterilmiştir. Ayrıca bu maddelerin kültür ortamında eritroid öncü hücrelerde supresyon yaptığı gösterilmiştir (10,42,48).

3. Kemik İliği Yanıtındaki Yetersizlik : KHA'nde eritrosit yaşam süresinin kısalmasıyla birlikte aneminin görülmesi;

kemik iliğinin epo'e cevapsızlığı ve anemiye kompanse edememesi olarak ileri sürülmekteydi (6,8,61).

Buna ek olarak plazma epo düzeyleri açısından bir fikir birliği olmadığından, epo sentezinin azalması ve/veya etkisizliği öne sürülmüştür. KHA'sinin oluşumunda kanserin direkt etkisinden çok, konağın kansere olan nonspesifik yanıtında rol oynayan mediatörler sorumlu tutulmaktadır (45). Uyarana karşı oluşan yanıtın gücünü potansiyalize etmek için MNFS'in aktif hücrelerinden polipeptid yapıda bazı maddeler (IL-1, TNF vb.) salgılanır. İnflamasyon patogenezinde mediatörlerin rolü aydınlandıktan sonra, bunların kemik iliğinde eritroid öncü (progenitor) hücrelerde supresyona yol açtığı öne sürülmüştür (28,45,46). Malig nitelerde, kronik inflamasyon ve infeksiyonlarda, progenitor hücrelerde supresyona ve anemiye yol açması için özellikle IL-1'in en az bir ay süreyle kanda yüksek düzeyde bulunması gerekmektedir. Meydana gelen anemi morfolojik, kinetik ve biyokimyasal yönden KHA'sine benzemektedir (8). IL-1 ve TNF kemik iliği supresyonundan, IL-6 ise akut faz yanıtından sorumludur (1,8,35,61). Bu mediatörlerin özellikleri Tablo III ve IV'te özetlenmiştir.

II.1.d/ İ N T E R L Ö K İ N 1 (IL-1)

(Lenfosit Aktive Edici Faktör, Lökosit Endojen Mediatör, Endojen Pirojen)

İlk kez 1948 yılında, Paul Benson tarafından ortaya atılmış,

1953'te Ivan Benet bu maddeye lökosit pirojen adını vermiştir. Atkins ve Wood IL-1'in dolaşımından ilk kez elde etmişlerdir (35). Bu maddenin periton eksüdalarında da olduğu, makrofajlardan salındığı ve akut faz yanıtından sorumlu olduğu gösterilmiştir (35).

TABLO III : KHA'de ROL OYNAYAN SİTOKİNLER

Sitokin	Kromozom	Yapısı	Kaynak Hücre
IL-1	2	17 kD	Mononükleer Fagositler T ve B Lenfositler
α		159 aa(*)	Endotelyal Hücreler
β		153 aa	Fibroblastlar Keratinosit Astrositler
TNF	6	17 kD	Keratinosit Fibroblastlar
α		157 aa	Endotelyal Hücreler
β		171 aa	T ve B Lenfositler Mononükleer Fagositler Natural Killer Cell
IL-6	7	26 kD	Mononükleer Fagositler T ve B Lenfositler Endotelyal Hücreler Epitelyal Hücreler Fibroblastlar

* Aminoasit

Konağın inflammasiyona nonspesifik yanıtı olarak ortaya çıkan esas olarak aktif MNF'lerde sentezlenen, biyolojik etkileri açısından TNF'e benzeyen bir mediatördür (41).

IL-1 sentezlendiği hücreyi uyararak kendi sentezini artırması yanında, lipopolisakkarit, TNF, CD4+ T lenfositlerinin

direkt etkisi ile de IL-1 sentezi artar (1). Gram negatif bakteriyel sepsislerde ve deneysel olarak TNF infüzyonlarında dolasımda yüksek düzeylerde IL-1 saptanmıştır (38).

IL-1, MNFS'den 33 kD ağırlığında bir prekürsör madde olarak, sentezlenip, enzimatik yolla parçalanarak 17 kD ağırlığında izoelektirik noktaları farklı, yapısal olarak %30'dan az homoloji gösteren 2 ayrı protein olarak salgılanır (1). Reseptörlere bağlanma ve biyolojik aktivite açısından benzerlik gösterirler. İki polipeptidden biri olan IL-1 α , daha çok hücre membranlarının yüzeyinde bulunması, IL-1 β ise dolasımdaki IL-1'in aktivitesinden sorumludur(41). Hemen bütün hücrelerde IL-1 reseptörleri mevcut olup, IL-1 β 'ya karşı affiniteleri daha fazladır.

IL-1 organizmada düşük konsantrasyonlarda immunoregülatör, yüksek kontrasyonda ise sistemik endokrin etki yapmaktadır (1).

IL-1'in en önemli 2 etkisi ;

i) Düşük konsantrasyonda CD 4+ T lenfositlerin proliferasyonu, B lenfositlerin matürasyonu ve farklılaşmasını; IL-2, IL-6, IL-8 ailesi gibi sitokinlerin sentezlenip salınmasını sağlar.

ii) Yüksek konsantrasyonda ise TNF'e benzer etki yanında, kemik iliği supresyonunda TNF'den daha fazla rol oynar. IL-1'in tüm etkileri TABLO IV'te gösterilmiştir.

II.1.e/ TUMÖR NEKROZ FAKTÖR (TNF)

1975 yılında Carswell ve Old BCG ile enfekte edilen sıçanlara endotoksin uygulandığında, serumda beliren bir faktörün, sarkomlarda hemorajik nekroza yol açtığını göstermişler ve bu hipotetik maddeyi "tümör nekroz faktör" olarak adlandırmışlardır. 1984 yılında ise TNF'ün saf olarak elde edilmesi ve geninin klone edilmesi sağlanmıştır (4).

TNF gram negatif bakteriler ve diğer infeksiyöz ajanlara konağın yanıtında rol oynayan, esas mediatördür (7). TNF'ün salgılanmasını sağlayan en önemli madde, gram negatif bakterilerin, lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinidir (54). TNF mononükleer hücrelerin, T ve B lenfositlerin, doğal öldürücü hücrelerin (natural killer cell) ve fibroblastların uyarılması ile salınır (41, Tablo III). MNFS hücrelerinden yaklaşık 25 kD ağırlığında, nonglikoze transmembran proteini olarak sentezlendikten sonra proteolitik olarak parçalanıp, 17 kD şeklinde salgılanır. TNF α (Kasektin) ve TNF β (Lenfotoksin) olmak üzere 2 alt grubu vardır. Yarılanma ömrü yaklaşık 15-17 dakikadır (Tablo III).

TNF'ün biyolojik aktivitesi tıpkı lipopolisakkarite benzer. TNF düşük konsantrasyonlarda lokal olarak lökosit ve endotel hücrelerine parakrin ve otokrin etki yapmakta; yüksek konsantrasyonlarda ise kana karışıp hormon gibi etki göstermektedir (1). Fizyolojik şartlarda yararlı bir madde olup; ateş ve inflammasyon patogeneğinde rol oynamakta, antimikrobik,

antitümör etki ve mitojenik aktivite gösterebilmektedir (43). TNF aşırı, uzamış ve uygunsuz salgılandığında endotoksik şok, kaşeksi, otoimmün olaylar, artrit, osteopeni ve kemik iligi supresyonu ile anemi ve/veya pansitopeni meydana getirir (41, 44). Tüm etkileri TABLO IV'te verilmiştir.

TABLO IV : SİTOKİNLERİN HEDEF HÜCRELERİ VE ETKİLERİ

Sitokin	Hedef Hücre " Organ	Primer Etki
IL-1	Nötrofil.....	Aktivasyon (Inflamasyon)
	Endotel.....	" (" + Koagülasyon)
	Hipotalamus.....	Ateş
	Karaciğer.....	Akut faz reaktanlarında artış
	Kas ve Yağ Doku..	Katabolizmada artış, kaşeksi
	T ve B Lenfosit..	Ko-stimülatör etki
	Fibroblast.....	Proliferasyon, kollagenazlarda artış
	Damar düz kası...	" , vazodilatasyon
	Beyin.....	Somnolans, anoreksi, hipoaljezi CRF(*) ve ACTH'da artış
	Gecikmiş tipte aşırı duyarlıktan sorumlu Erytroid öncü Hücreler.....	Supresyon
	TNF	IL-1'in etkilerine benzer farklı olarak Schwartzman reaksiyonu ve tümör nekrozu meydana getirir.
IL-6	T ve B Lenfosit.	Ko-stimülatör etki
	Matür B Lenfosit.	Büyüme Faktörü
	Karaciğer.....	Akut faz reaktanı (Fibrinojen)

* Kortikotropin Serbestleştirici Faktör

II.1.f/ I N T E R L Ö K İ N 6 (IL-6)

MNFS'in hücrelerinde, epitelyal ve vasküler endotel hücrelerde, T ve B lenfositlerinde ve fibroblastlarda sentezlenen yaklaşık 26 kD ağırlığında olan bir sitokindir (1,Tablo III). Deneysel olarak lipopolisakkarit, interferon veya IL-1'in infüzyonu ile dolaşımında IL-6 saptanmıştır. IL-6'nın bilinen diğer uyarıcıları antijenler, mitojenler ve trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörüdür (PDGF) (1,41).

IL-6'nın esas hedef hücreleri hepatosit ve B lenfositlerdir.

1. Hepatositleri etkileyerek, akut faz proteinlerin sentezini artırır.
2. B lenfositlerin matürasyonunu sağlaması yanında, immunoglobulin sentezlenmesinde kofaktör olarak rol oynar.

Ayrıca T lenfositlerine, timositlere ve hemopoetik kök hücreye diğer sitokinlerle beraber, ko-stimülatör etki yapar. IL-6'nın özellikleri ve etkileri Tablo III ve IV'te verilmiştir.

II.2/ E R İ T R O P O İ E T İ N (Epo)

Normal koşullar altında eritrosit kitlesinin sabit kalması, hiperoksik ortamda azalması ve hipoksik ortamda artması organizmanın homeostazisinin gereğidir. Eritropoietik aktivite

kandaki parsiyel oksijen basıncına göre negatif feedback mekanizması ile düzenlenir (Şekil I). Bu mekanizmada hem humoral hem de hücrel faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir.

Eritropoezi düzenleyen hormonal bir faktörün varlığı ilk kez Carnot ve Deflandre (1906) tarafından; anemik tavşanların serumlarının, normal tavşanlarda polisitemi meydana getirdiğini gözlenerek ortaya konmuş ve bu maddeye Hemopoietin adı verilmiştir (58). Daha spesifik bir terim olan epo ise Bondorff ve Jalavisto (1948) tarafından kullanılmıştır (27). 1957 yılında, Jacobson ve arkadaşları bilateral nefrektomili erişkin memeli hayvanlarda, kanamayı takiben plazmanın eritropoetik aktivitesinde artış olmaması ile, epo'in esas olarak böbrekten salgılandığını ileri sürmüşlerdir (27). 1985 yılında ise 7. kromozomdaki epo geni klonize edilip, rekombinant DNA tekniğiyle elde edilerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır (25).

Epo eritroid öncü hücrelerin (eritroid progenitor cells) çoğalmasını ve olgun eritrositlere farklılaşmasını düzenleyen, erişkin insanlarda, çoğunlukla böbreklerde yapılan sıcaklık ve pH değişimlerine dayanıklı α_2 globulin fraksiyonunda sialoglikoprotein yapısında bir hormondur (24).

II.2.a/ K İ M Y A S I

İnsan epo'in molekül ağırlığı 34 kD olup, molekülün %39'unu karbonhidrat oluşturmaktadır. Bu kısımda mikroheterojenite olup çoğunluğunu sialik asitin oluşturması yanında bir mik-

tar N-asetil glukozamin, mannoz, galaktoz ve fukoz içermektedir (34,50,52). Yapısında üç yerde N-glikozilasyon, bir yerde O-glikozilasyon vardır. Bunun 3 amacı vardır; birincisi yapımı ve sekresyonu için glikozilasyon şarttır. Glikozile olmayan epo molekülü, daha hücre içinde iken endoplazmik retikulumda parçalanır. İkincisi; glikozilasyonun inkomplet olması veya hiç olmaması epo'in invivo biyolojik aktivitesini ortadan kaldırmaktadır. Üçüncüsü ise yapısındaki sialik asit epo'in hepatositler tarafından dolaşımdan çekilmesini engellemeye yöneliktir. Sialik asit içeriği tam olan epo'in dolaşımda kalma süresi asialo epo'ya göre daha uzun olması hedef hücre ile daha kolay ve uzun süre ilişkide bulunmasını ve invivo biyolojik aktivitenin mevcudiyetini sağlar. Asialo epo'in in vitro eritropoietik aktivite yeteneği mevcuttur (17).

Epo molekülünün protein kısmı, oldukça homojen olup 166 aminoasit içerir; molekül ağırlığı 18.3 kD olup glikozilasyon noktaları 38-83. asparagin ve 126. serin aminoasitleridir (52).

II.2.b/ F I Z Y O L O J İ S İ

Izole tavşan böbreğinin perfüzyon sıvısında (53) ve in vitro böbrek hücre kültürlerinde eritropoietik aktivite saptanması ile birlikte (25); epo düzeyi çok düşük üremik hastalara başarılı bir böbrek transplantasyonundan sonra epo ve Hct düzeylerinde artış olması, epo'in böbrekte yapıldığını düşündürmüştür (27).

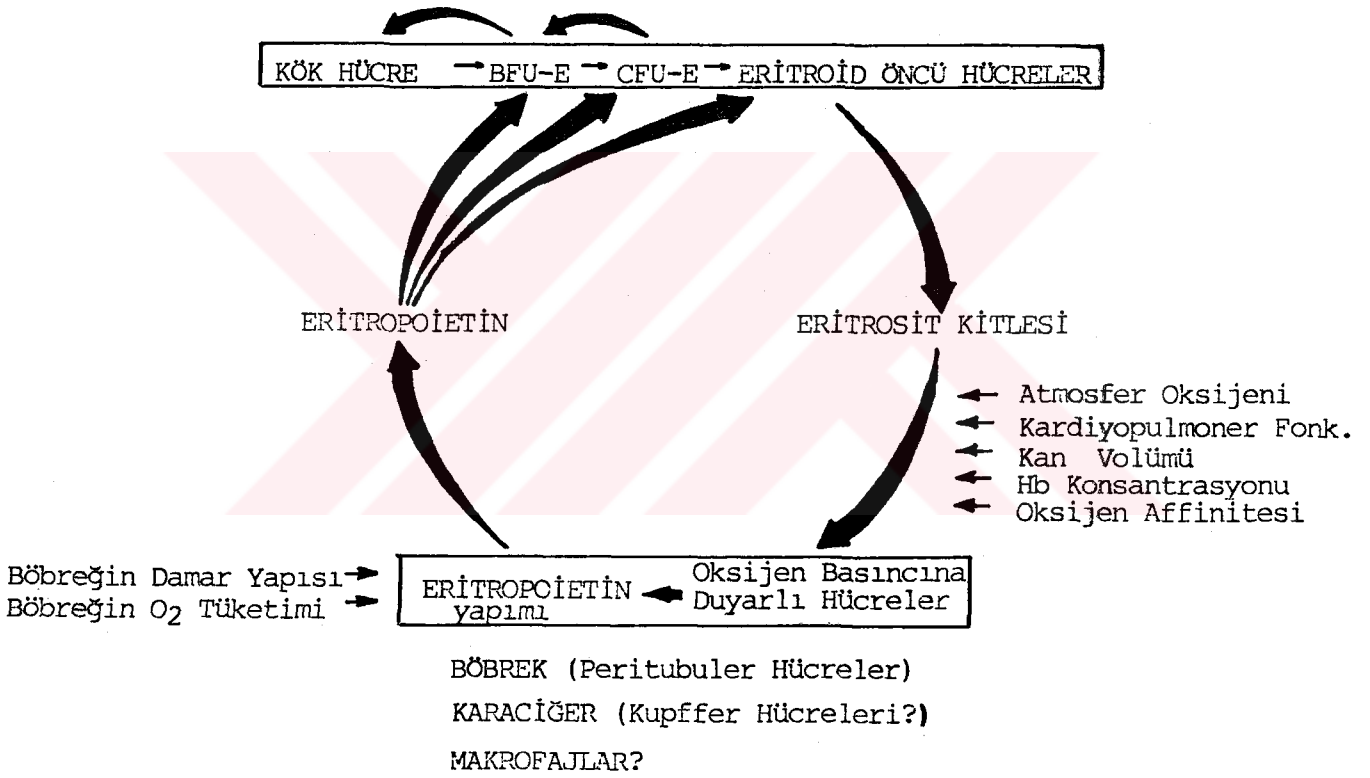
Önceleri epo'in bir proeritroprotein olarak (Eritrogenin) inaktif biçimde salgılandığı ve dolaşımında bir α globulinle parçalanarak aktif epo'e dönüştüğü öne sürülmüşse de (27,58); son zamanlarda epo mRNA'sının böbrekte saptanması ile, epo'in böbrekten intakt ve aktif bir şekilde yapıldığı ispatlanmıştır (25). Epo'in depolanmadığı uyarana cevap olarak hemen bir saatlik sürede sentezlenip sekrete edildiği gösterilmiştir (52). Epo'in böbrekteki yapım yerinin korteksin medullaya yakın kısmında nonglomerüler endotel kaynaklı peritubuler interstisyel hücreleri olduğu kanıtlanmıştır (49).

Epo'in erişkin insanda ekstrarenal dokularda yapım yeri hala tartışma konusudur. Serumda bulunan epo'in %15 kadarı ekstrarenal kaynaklıdır (21,27). Fötal yaşamda, en önemli epo kaynağı karaciğer olup, fötüs karaciğerinde önemli miktarda epo mRNA'sı tespit edilmiştir (27). İleri derecede hipoksiye maruz bırakılan hayvanların beyin, iskelet kası, akciğer ve dalaklarında az da olsa epo mRNA'sına rastlanmıştır (25).

Anemi, kanama, bazı akciğer ve kalp hastalıkları ve renal iskemi gibi farklı orijinli hipoksilerde epo sentezinin uyarıldığı; sentezde belirleyici faktörün renal hücrelerdeki parsiyel oksijen basıncının olduğu bilinmektedir (Şekil I,33).

Ekstrarenal mekanizmaların epo yapımında potansiyalize edici etkileri vardır. Hipotalamusun renal epo yapımını kontrol eden en önemli ekstrarenal merkez olduğu düşünülmektedir (27, 60).

ŞEKİL I- Eritrosit Yapımını Kontrol Eden Negatif Feed-back Mekanizması



Hipotalamo-hipofizer sistemin endokrin fonksiyonu, hem bazal hem de hipoksiye epo yanıtını idame için gereklidir (27). Hipoksik stres sırasında sempatik sinir sisteminin aktivasyonunda epo yapımını arttırmaktadır (Şekil II).

Epo'in aktivitesi uluslararası ünite (IU) biriminde; 5 μ mol kobaltın aç farelerde meydana getirdiği eritropoietik aktiviteye eş değer epo miktarı 1 U olarak kabul edilmiştir (25).

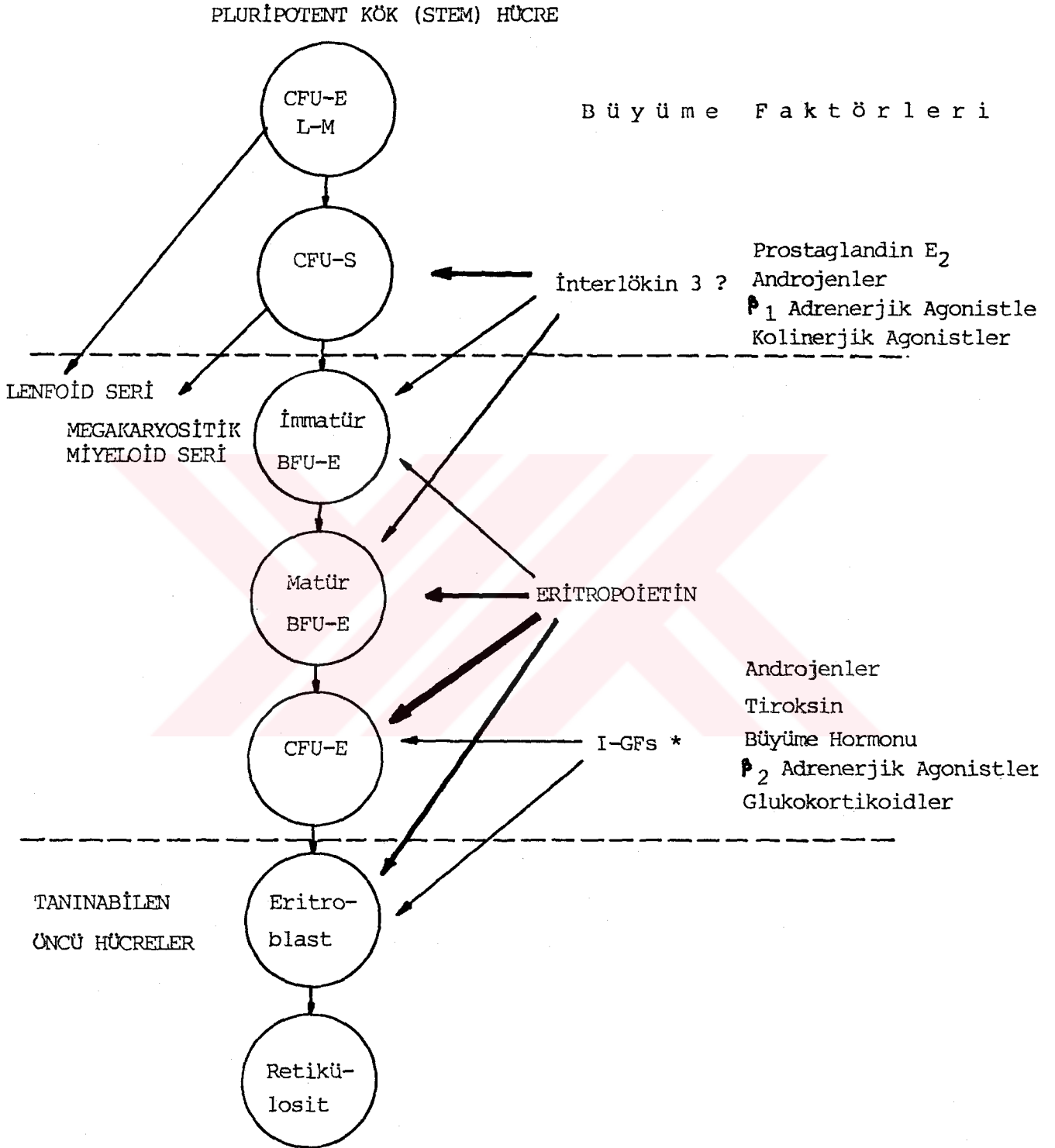
II.2.c/ ETKİLEDİĞİ HÜCRELER

Eritroid seride etkilediği pek çok hücre olmasına rağmen, esas olarak iki ana hücre grubunu etkilemektedir (Şekil II). Kemik iliğinde tanınabilen eritroblastlardan farklı olan bu hücre grupları, eritroid koloni oluşumunu sağlayan ünite (CFU-E) ve eritroid patlamaları yapan ünite (BFU-E)'dir (25, 27,32,63).

a. CFU-E'nin oluşması için kültür ortamında çok küçük konsantrasyonda (0.01-1 U) epo'e ihtiyaç göstermesine rağmen, ortama epo konulunca insanlarda 7 gün sonra koloni oluşmaya başlar; 24-48 saat sonra ise "hem" içine demir alınıp Hb sentezi başlamaktadır. Gerçekte CFU-E'nin bir proeritroblastlar topluluğu olduğu savunulmaktadır.

b. BFU-E'nin oluşması için ise yüksek konsantrasyonda epo gerekmektedir. Ortama epo ilavesinden yaklaşık 15 gün sonra yüzlerce, binlerce hücre içeren kümeler meydana getirirler.

ŞEKİL II- Eritropoezi Etkileyen Hormonal ve Nörotransmitter Ajanlar



* İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri

Anemide epo ile birlikte kemik iliğinde CFU-E artışı, hipertransfüzyonda ise epo ile birlikte CFU-E'nin azalması görülmektedir. Aynı gözlem, BFU-E için geçerli değildir. CFU-E sadece kemik iliğinde bulunurken, BFU-E hem kemik iliğinde hem de periferik kanda bulunmaktadır.

II.2.d/ ETKİ MEKANİZMASI

Epo, hedef hücre yüzeyindeki reseptörü ile birleşerek, nükleusta birbirinden farklı pek çok RNA molekülünün sentezini artırmaktadır. Farklı zamanlarda oluşan ve farklı sediment hızına sahip RNA'lar epo'in hücredeki etkisinde anahtar rolü oynamaktadırlar. Nükleus içinde başlayan RNA sentezi ribozomal RNA'ya oradan globin RNA'ya, oradan da DNA sentezinde artmaya yol açmakta; daha sonra hücrede bölünmeye, Hb sentezine ve olgunlaşmaya yol açmaktadır (25,32,62).

II.2.e/ EPO TAYİN YÖNTEMLERİ :

Yöntemler iki ana gruba ayrılır.

1. **Bioassay** (Biyolojik Yöntemle Tayin) : In vivo yöntemde fareler, in vitro yöntemde ise kültürü yapılmış hemopoietik hücreler kullanılır. Test materyalinin etkisi ile her ikisinde de Fe59 radyoizotopunun kullanılan miktarının hesaplanması ile indirekt olarak ölçülür.
2. **Immunoassay** (Immunolojik yöntemle Tayin) : RIA ve ELISA yöntemiyle epo molekülüne karşı antikolar kullanılarak yapılır.

Biyolojik yöntem daha zahmetli, pahalı, zaman isteyen bir yöntemdir. Ancak en büyük avantajı, eritroid aktiviteyi ölçmesidir. Immunolojik yöntem ucuz, kolay ve kısa sürede yapılabilir. Daha duyarlı olmasına rağmen, biyolojik aktivitesi olmayan epo moleküllerini de ölçmesi dezavantajıdır (25,27).

II.3/ SERUM DEMİRİ ve DEMİR METABOLİZMASI

Demir elementinin tıptaki yeri konusunda ilk yazı İbn-i Sina tarafından yazılmış, daha sonra XVII. yy. da Klorosis (Chlorosis) tedavisinde rolü olduğu bildirilmesine rağmen, ancak 1938 yılında tedavide kullanılabilir hale gelmiştir (2).

Vücutta, çeşitli enzimlerin, oksijen taşıyıcı yapıların ve katalizörlerin yapısında yer alan önemli bir eser elementtir. Özellikle eritrosit ve kas hücrelerinde "hem" in yapısında ve ayrıca MNFS'de ve karaciğer parankim hücrelerinde depo demiri şeklinde bulunmaktadır (59).

Normal bir yetişkinde, total vücut demiri cinsiyete, yasa ve vücut ağırlığına bağlı olarak 3-5 gr arasında değişir. Plazmada 3-4 gr kadar bulunan demir β globulin yapısında transferrin (Siderofilin) adı verilen bir proteine bağlı olarak taşınır. Normal kişilerde serum veya plazma demiri 100-120 μ gr/dl, TDBK ise 300-400 μ gr/dl arasındadır. Vücuttaki fazla demir başta karaciğerde olmak üzere dalak, kemik iliği ve çizgili kasta ferritin ve hemosiderin olarak depo edilir(59).

Sağlıklı bir organizmada kana geçen ve vücuttan atılan demir miktarı eşittir. Büyüme, gebelik, laktasyon ve menstrüasyon dönemlerinde veya büyük hemorajiler sonucu Hb kayıpları demir gereksinimi artırır. Bu koşullarda, intestinal kanaldan absorbe edilen demir miktarının arttığı gözlenir. Buna karşın depo organlarında demir düzeyinin artması, demir absorpsiyonunda azalmaya yol açar. KHA'deki demir metabolizması ilgili bölümde anlatılmıştır. KHA'de hipoferreminin bir savunma mekanizması olduğu, mikroorganizmaların büyüme ve solunum için düşük konsantrasyonda demire ihtiyaç duydukları, demir konsantrasyonunun çok az olmasının üremelerini durdurduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vitro olarak demir bağlayan proteinlerin, antibakteriyel etkisinin olduğu ispatlanmıştır (35).

II.4/ F E R R I T İ N

Organizmanın suda çözünebilir, depo demiri olan metalloprotein yapısındaki ferritin 1854'te **Schmiedeberg** tarafından demir ve fosfor içeren protein olarak tanımlanmış ve 1937'de **Laufberger** tarafından at dalağından izole edilmiştir (66). Daha sonra **Gravick** ve arkadaşları ferritinin kolloidal demir hidroksit miçelleri halinde, yüksek molekül ağırlıklı depo demiri olduğunu ve kobayların mukoza hücrelerinde bulunduğunu demir alınması ile miktarının arttığını ve Hb sentezi sırasında mobilize olduğunu göstermişlerdir (47).

Ferritin 480.000 mol ağırlıklı, çekirdeğini ferrik hidroksi fosfat kristallerinin, çevresini ise protein tabakası olan apoferritin'in oluşturduğu; suda çözünebilen, yaklaşık 4500 demir atomu içeren globüler yapıları bir proteindir. Dokudaki ferritinin H ve L adlı 2 subtipi vardır. İnsan serumunda izoelektrik noktaları 4.8-5.8 arasında değişen, birbirinden yüzey yükleri yönünden farklı 22'den fazla izoferritin elde edilmiştir (9,66).

Ferritin organizmada hepatositler, barsak mukoza hücrelerinde, karaciğer, dalak, MNFS'de, kalp ve iskelet kasında, plenta ve az miktarda da serumda bulunmaktadır (66). Ferritin miktarı organizmada depo edilen demir miktarıyla doğru orantılıdır. Depo demiri daha çok demirden zengin L-tipi ferritin olarak depo edilir. Plazma düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber 15-200 ng/ml sınırlarındadır.

Multipl kan transfüzyonları, hemolitik anemi, karaciğer parankim hastalıkları gibi durumlarda ferritin düzeyi yüksek, demir eksikliği anemisinde ise düşüktür. Plazma ferritininin orjininin belli olmadığı ancak MNFS tarafından veya akut faz yanıtı olarak protein kısmının, hepatositler ve ince barsak epitel hücresi tarafından sentezlendiği sanılmaktadır. Bazı malignansilerde de ferritin miktarı yüksek bulunmuş ve bir tümör belirleyicisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fakat tümörlerde görülen ferritin izotip olarak farklı olduğu ileri sürülmüştür (36,56).

II.5/ ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESH)

ESH, Robin Fahraeus'un 1918 yılında, gebeliğin tanısı için bir test ararken; hamile kadınlarda hamile olmayanlara göre ESH'nin daha hızlı olduğunu bulması ile uygulamaya sokulmuştur (51). İsveçli doktor Westergren ise 1921 yılında ESH'ını tüberkülozda bir tanı yöntemi olarak tarif etmiştir (23). Fahraeus bu testin önemli özelliklerinin tümünü tanımlamış, klinikte ESH'nı ölçme yönteminde ve yorumunda, geçmisten günümüze kadar çok az değişiklik olmuştur.

ESH, eritrositlerin agregasyon ve rulo oluşumuna bağlıdır. Rulo formasyonunu belirleyen en önemli faktör hücreler arasındaki total elektriksel yük olup, fizyolojik şartlarda her hücre negatif itici bir yük taşır. Bu itici güç, eritrosit yüzeyindeki sialik asit karboksil (N acetyl neuraminic acid) grupları tarafından oluşturulur. Bu elektriksel kuvvet, yaklaşık iki eritrositin çapı kadardır (15nm). Bu negatif yükün önemi nörominidaz ile muamele edilen hücrelerin sialik asitlerini kaybetmesi sonucu agregasyonun artması ile gösterilmiştir (30). Bir çok plazma proteini bu yükü nötralize ederek veya pozitif yük oluşturarak itici kuvvetlerin azalmasına, rulo oluşumu ile birlikte ESH'nin artmasına neden olur. Albümin referans alınarak yapılan ölçümlerde fibrinojen 10, betaglobulin 10, alfa globulin 5, gammaglobulin 2 birim oranında agregasyona eşlik ederken fizyolojik koşullarda C-RP'nin ESH üzerine etkisi yoktur (51). Fibrinojen ile ESH arasında ise bir korelasyon bulunamamıştır (30).

En pratik, en eski, en yararlı yöntem, Westergren yöntemi olup; Wintrobe ve zeta sedimentasyon hızı gibi farklı yöntemler de tarif edilmiştir (30).

Kolay yapılabilen, ucuz, hızlı sonuç vermesi ve altta yatan hastalığı göstermedeki doğruluk oranı, diğer akut faz proteinlerine uygunluk göstermesi nedeniyle, tercih edilmektedir (1). ESH'ında değişikliğe yol açan nedenler aşağıda sıralanmıştır.

ESH'nın DÜŞÜK OLDUĞU DURUMLAR

- Polisitemi
- Hipokrom Mikrositer Anemi
- Orak Hücreli Anemi
- Nonsteroid Antiinflammatuvar ilaçların kullanımı
- Konjenital Kalp Hastalıkları
- Makroglobulinemi (Hiperviskozite)
- Hipofibrinojenemi

ESH'ında ORTA (*) DERECEDE ARTIŞA YOL AÇAN NEDENLER

- Teknik Hatalar
- Yaş Faktörü, Mevsim Değişikliği
- İdiyopatik
- Yeni Geçirilmiş Viral Enfeksiyon
- Anemi (Özellikle Coombs (+) Hemolitik Anemi)
- Sigara İçimi

- Menstürasyon, Hamilelik
- İlaçlar (Oral Kontraseptifler)
- Obesite
- Yüksek Serum Kolesterolü

* Üst sınır $x \leq 75$

ESH'ında İLERİ DERECEDE ARTIŞA (*) YOL AÇAN NEDENLER

- idiyopatik
- Akut enfeksiyonlar (Tüberküloz, Bakteriyel Endokardit)
- Globulinlerde Relatif Artmaya Yol Açan Hastalıklar (Enteritler vb.)
- Maligniteler (Solid Tümörler, Lenfomalar, Lösemiler, Kemik Metastazı)
- İnflammatuvar Hastalıklar (Polimiyaljiya Romatoika, Temporal Arterit, Romatizmal Hastalıklar, Diğer Artropatiler)
- Miyelomatozis
- Renal Hastalıklar
- Doku Nekrozu (Miyokard infarktüsü vb.)
- Nadir sebebler (Atriyal Miksoma, Amiloidozis)

* $x > 75$

III/ G E R E C ve Y Ö N T E M L E R

III.1/ GEREÇ :

III.1.a/ Olguların Tanıtımı

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli kliniklerine Eylül 1989-Haziran 1991 tarihleri arasında başvuran ve kanser tanısı alan 26 hasta ile 16 gönüllü ve sağlıklı kontrol grubunu içermektedir.

Olgular anemisi olanlar (Grup I), anemisi olmayanlar (Grup II, nonanemik), GIS kanserliler (Grup III) olarak 3'e ayrılmış; kontrol grubu ise Grup IV olarak tanımlanmıştır. Anemik olgular farklı tipteki kanserleri içerdiğinden, tek bir kanser tipinde de parametreler çalışılmıştır. Olgu sayısı ancak GIS tümörlerinde yeterli olduğu için, mide ve kolon kanserli olgular bir araya getirilerek Grup III olarak değerlendirilmiştir. Olguların ve kontrol grubunun özellikleri TABLO V, VI, VII'de sunulmuştur. GIS kanserleri de anemik grup içinde verildiğinden ayrı tablo yapılmamıştır. Tablolarda verilen protokol numaraları hastaların yattığı servise aittir.

III.1.b/ Olguların Seçimi :

Olgu gruplarının tümünde dikkatli bir anamnez alınıp, tam bir fizik muayene yapıldıktan sonra, hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçilmiştir.

a. Anemisi olan grup için, normokrom-normositer veya mikrositer anemi (Hb erkekte 12 gr/dl, kadında 11 gr/dl'nin altında olanlar) ile beraber serum demir ve TDBK'sinin düşük olmasına;

b. Klinik ve laboratuvar olarak aneminin başka bir nedeninin olmamasına (hastalarda üre, kreatinin ve bilirubin değerlerinin normalin üstünde ve pansitopeninin olmamasına, gaitada gizli kanın en az 3 kez negatif olmasına);

c. Hastalığın en az bir aydan uzun süredir var olmasına;

d. Hematolojik malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik inflamasyona yol açacak başka bir hastalık (kronik infeksiyon, kronik artrit) olmamasına ve bir ay içinde kan transfüzyonu yapılmamış olmasına özen gösterilmiştir.

Hastalığın tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik yöntemlerle doğrulandırılmıştır. Metastaz araştırılmasında hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik tetkikler yanında, konvansiyonel radyoloji, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi yöntemler de kullanılmıştır.

TABLO V. ANEMİSİ OLAN OLGU GRUBUNUN (GRUP I) ÖZELLİKLERİ

Sıra No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş/Cins	Kanserin Tipi	Evresi
1	YD	126	61, E	Akciğer Kanseri	IV
2	NA	655	62, E	" "	III
3	MB	892	57, E	" "	IV
4	FG	4563	44, E	Mide Kanseri	IV
5	HÇ	4635	63, E	" "	IV
6	İT	5002	62, E	" "	II
7	EA	257	56, E	" "	IV
8	İD	1088	67, E	" "	IV
9	RK	4649	34, E	Kolon Kanseri	IV
10	AB	4264	66, E	" "	IV
11	ARA	4550	67, E	" "	IV
12	PY	663	60, K	" "	IV
13	ZD	4245	63, K	Böbrek Kanseri	IV
14	MD	4569	64, K	" "	IV
15	AS *	5194	53, E	Karaciğer "	IV
16	HB	4149	60, E	" "	III

* Karaciğerde berrak hücreli karsinom metastazı saptanmış olup primer odak bulunamamıştır.

TABLO VI. NONANEMİK OLGU GRUBUNUN (GRUP II) ÖZELLİKLERİ

Sıra No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş/Cins	Kanserin Tipi	Evresi
1	AY	4241	38, E	Akciğer Kanseri	IV
2	MG	116	60, E	" "	III
3	ŞK	612	59, E	" "	IV
4	SE	4319	70, E	Mide Kanseri	IV
5	HY	129	65, E	" "	II
6	MK	4788	50, K	" "	III
7	TT	226	60, K	Rektum Kanseri	IV
8	EA	222	65, E	Mesane "	I
9	Aö	4157	66, E	Karaciğer "	II
10	LO	4706	68, E	Pankreas "	IV

TABLO VII. KONTROL GRUBUNUN (GRUP IV) ÖZELLİKLERİ

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins
1	KY	60	E
2	ARG	60	E
3	ŞG	55	E
4	AÇ	80	E
5	ŞÇ	55	E
6	MA	60	E
7	ÖA	51	K
8	İÖ	53	K
9	HS	60	E
10	ŞT	62	E
11	DÖ	58	K
12	GÖ	44	K
13	ME	57	E
14	II	55	E
15	KT	50	E
16	SU	55	E

III.2/ Y Ö N T E M L E R :

III.2.a/ Eritrositer Parametreler : (Sayfa 36a'da)

Hb, Hct, MCV, MCH ve MCHC EDTA'lı alınan venöz kandan, "Otomatik CA 600 Cell Analyzer" aleti kullanılarak saptanmıştır. Parametrelerin birimleri Hb gr/dl, Hct%, MCV μ 3, MCH μ gr, MCHC gr/dl olarak bildirilmiştir. MCV 78-94 μ 3, MCH 25 \pm 2.5 μ gr, MCHC %32-36 gr/dl arası değerler normal kabul edilmiştir (57).

III.2.b/ Serum Demiri ve TDBK : 12 saatlik açlıktan sonra, deiyonize plastik tüpe kan alındı, serumu ayrılarak; Sclavo

Eritrositer Parametreler (Eritrositer İndeksler)*

1/ MCV (Mean Corpuscular Volume) : Tek eritrosit ortalama hacmi.

$$\text{MCV} = \frac{100 \text{ ml. kandaki eritrosit hacmi (\% Hct} \times 10)}{\text{Eritrosit sayısı (mm}^3\text{'te milyon)}}$$

2/ MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) : Tek eritrosit ortalama hemoglobin.

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb (1000 ml kanda, gr cinsinden)}}{\text{Eritrosit sayısı (milyon cinsinden)}}$$

3/ MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) : Eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu.

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb (100 ml kanda, gr cinsinden)} \times 100}{\% \text{ Hct}}$$

* CA 600 Cell Analyzer tarafından hesaplandı.

(Italia) kiti ve Spekol 210 spektrofotometresi kullanılarak çalışılmıştır. Normal değerler demir için, erkekte 70-140, kadında 60-140 $\mu\text{gr/dl}$; TDBK için 270-410 $\mu\text{gr/dl}$ 'dir (2).

III.2.c/ Transferrin Satürasyonu : Saptanan serum demiri ve TDBK değerlerinden hesaplanıp % olarak bildirilmiştir.

$$\% \text{ Transferrin Satürasyonu} : \frac{\text{Serum Demiri} \times 100}{\text{TDBK}}$$

Normal satürasyon %16-33 arasında olup %16'dan düşük olduğu durumlarda kemik iliğinde demir miktarının normal eritropoez için yeterli olmadığı gösterilmiştir (2).

III.2.d/ Serum Ferritini : Sabah aç karnına alınan venöz kandan ayrılan serumda, RIA yöntemi ile Amersham kiti ve DPC Gambyrt CR Gama Counter kullanılarak çalışıldı. Normal değerler kadınlarda 10-130, erkeklerde 20-400 ng/ml'dir (66).

III.2.e/ ESH : Sabah aç karnına 0.4 ml %3.8 Na sitrat üzerine 1.6 ml venöz kan alınıp iyice karıştırıldıktan sonra Westergren aygıtında 1 saatlik değerleri milimetre cinsinden okundu (57).

III.2.f/ Eritropoietin : Epo tayini biyolojik yöntemle göre yapılarak eritropoetik aktivite testi için ağırlıkları 20-30 gr. arasında değişen 146 dişi fare kullanıldı. Farelerde endojen epo' i minimal düzeye indirmek için, basıncı 360 Torr'a ayarlanan kamarada 3 hafta süre ile (22 saat/gün) kronik hipoksik hipoksi uygulandı.

Test, olgu ve kontrol gruplarının plazma örneklerinin politemik farelere, injeksiyonu ile yapıldı. Bir kişiye ait plazma örneği 3 fareye uygulanıp üç degerin ortalaması alındı. Deney hayvanlarının bir grubuna (20 adet) izotonik NaCl enjekte edilerek kontrol grubu oluşturuldu. Hct degeri %50' nin altında olan fareler araştırma grubuna alınmadı. 1.gün kontrol grubuna 0.5ml izotonik NaCl, test grubuna ise 0.5ml plazma enjekte edildi. 2. gün aynı olay tekrarlandı. 3.gün kontrol ve test grubuna izotonik NaCl+Fe59 karışımı enjekte edildi. İzotop verildikten 1 gün sonra kalpten ponksiyonla heparinli kan örnekleri alındı.

% Fe59 Uptake : Deney hayvanlarına enjekte edilen miktarda Fe59 radyoizotopu iki ayrı tüpte standart olarak hazırlandı. Her bir deney grubuna ait farelerden alınan kan örnekleri (0.5ml) standart tüplere konuldu. Tüm standart ve deney tüplerinde Fe59 sintilasyonu yapıldı. Bu amaçla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki Nuclear Chicago marka τ sintilasyon aygıtından yararlanıldı. Standart tüplerdeki sayımlar deney hayvanlarına enjekte edilen miktarı; deney tüplerinde ölçülen sayımlar ise eritrositlere inkorpore olan miktarı gösteriyordu. Elde edilen degerler uygun formüle konularak % Fe59 uptake miktarı saptandı (55).

$$\% \text{ Fe } 59 \text{ Uptake} : \frac{\text{Kan örneği Sayımı/ml} \times \text{Vücut Ağırlığı} \times 5}{\text{Standart Net Sayım}}$$

% Fe 59 uptake degerlerinin karşılığı olan epo miktarı ise standart % Fe 59-epo eğrisinden elde edilmiştir (55).

III.2.g/ Kanserin Evrelendirilmesi : DSÖ'nün TNM sınıflamasına uyularak, klasik evrelendirme yapılmıştır (49).

III.2.h/ İstatistiksel Yöntemler :

Bulgular bilgisayara yüklenmiş ve bilgisayar ortamında NCSS paket programı yardımı ile istatistiksel analiz ve karşılaştırmalar yapılmıştır.

Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda her parametreye, parametrik test koşulları yerine getirilemediği için parametrik olmayan (nonparametrik) Mann-Whitney U iki örnek testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

İkiden fazla gruptaki parametreler Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) tekniği ile değerlendirilip gruplar arasında farklılık ve farklılığa yol açan grup ve/veya gruplar araştırılarak ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır.

Bağımlı kabul edilen değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin var olup olmadığı; var olan ilişkinin yön ve derecesi Korelasyon Analizi tekniği ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Bağımlı kabul edilen değişkene etki eden, araştırılan tüm bağımsız değişkenlerin basit (simple) ve parsiyel ilişki (parsiyel) düzeyleri (basit ilişki; sadece analizi yapılan ba-

gımsız değişken ile bağımlı değişken arasında var olan ilişkiyi; parsiyel ilişki ise, analizi yapılan tüm bağımsız değişkenlerin varlığında, sadece bir değişkenin rolünü ortaya koymaktadır) Multipl Regresyon Analizi tekniği kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme sonuçları tablo ve saçılma diyağramları ile sunulmuştur.



IV/ B U L G U L A R

IV.1/ Olguların ve Kontrol Grubunun Tanıtımı :

Grup I'de (Anemik kanserli hastalar, n=16) 13 erkek (%81.25), 3 kadın (%18.75) hasta olup; bu grubun yaş ortalaması 59.12 ± 9.01 (min.32, max 67) yıldır.

Grup II (Nonanemik kanserli hastalar, n=10) 7 erkek (%70), 3 kadın (%30) denek içermekte; ortalama yaş 60.10 ± 9.63 (min 38 max.70) yıl olarak bulunmuştur.

Grup III'de (GIS Kanserli vakalar) 9 hasta olup 8'i erkek (%88.89), 1'i kadın (%11.11); ortalama yaş 57.67 ± 11.45 (min. 34, max 67)dir.

Grup IV (Sağlıklı kontrol denekler, n=16) ise 12 erkek (%75) 4 kadın (%25) olup, ortalama yaşları 57.18 ± 7.64 yıldır (min. 44, max.80).

Gruplar arasında yaş dikkate alınarak yapılan tek yönlü Var-
yans analizinde istatistiksel anlamlılıkta farklılık bulun-
madı ($F=0.39$, $p=0.679$) (Tablo XV).

IV.2/ Kanserin Organ Lokalizasyonuna Göre Sınıflandırılması:

Grup I'de akciğer kanserli 3 (%18.75), mide kanserli 5 (%
31.25) kolon kanserli 4 (%25), böbrek kanserli 2 (%12.5, hi-
pernefrom), primer karaciğer kanserli 1 (%6.25, hepatoma),
sekonder karaciğer kanserli 1 tane (%6.25) hasta bulunmakta-
dır (Tablo V).

Grup II'de ise 3 akciğer kanserli (%30), 3 mide kanserli (%30), 1 kolon kanserli (%10, rektum kanserli), 1 mesane kanserli (%10), 1 primer karaciğer kanserli (%10) ve 1 pankreas kanserli (%10) hasta bulunmaktadır (TABLO IX).

Grup III'de 5 mide (%55.55), 4 kolon kanseri (%44.45) vardır (Tablo V).

IV.3/ Kanserin Evrelendirilmesi

Klasik evrelendirilmeye göre;

Grup I, evre I'de hasta yok (%0); evre II'de 1 (%6.25), evre III'te 2 (%12.5), evre IV'te ise 13 (%81.25) hasta vardır (Tablo V).

Grup II'de ise; evre I'de 1 (%10), evre II'de 2 (%20), evre III'te 2 (%20) ve evre IV'te 5 (%50) vaka bulunmaktadır (Tablo VI).

Grup III'te evre 2'de 1 (%11.11), 8 hasta ise evre IV'tedir (%88.89) (Tablo V).

IV.4/ Test ve İstatistik Sonuçları :

Grup I'in istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo VIII ve IX'da, grup II'nin Tablo X ve XI'da, grup IV'ün ise Tablo XII ve XIII'te; tüm parametrelerin ortalama, standart sapma ve diğer istatistik sonuçları toplu olarak Tablo XIV'te sunulmuştur.

- a/ Hb : Yapılan tek yönlü varyans analizi sonucu gruplar Hb düzeyleri açısından farklı bulunmuştur ($F=4.84$; $p=0.013$). Anemik grupta; ortalama Hb değerleri, nonanemik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunması (I-II için $z=3.84$; $p=0.000$; I-IV için $z=4.82$; $p=0.000$) yanında; nonanemik grupta Hb değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür ($z=2.47$; $p=0.02$).
- b/ Hct : Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında farklılık olduğu anlaşılmıştır ($F=28.53$; $p=0.000$). Ortalama Hct değerlerinin düşüklüğü açısından anemik grubun, hem nonanemik hem de kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermesi (I-II için $z=3.50$; $p=0.001$; I-IV için $z=4.76$; $p=0.000$) yanında; nonanemik ile kontrol grubu arasında da aynı fark söz konusudur ($z=2.05$; $p=0.04$).
- c/ MCV : Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=4.47$; $p=0.018$). Ortalama MCV değerleri bakımından anemik grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anemik grupta anlamlı derecede düşük bulunurken ($z=1.998$; $p=0.046$); anemik-nonanemik ve nonanemik-kontrol arasında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $z=1.34$; $p=0.18$ ve $z=0.92$; $p=0.36$).
- d/ MCH : Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında farklılık olduğu anlaşılmıştır ($F=8.57$; $p=0.001$). Anemik-nonanemik ile anemik-kontrol grupları arasında ortalama MCH değerlerinin; anemik grupta diğerlerinden daha düşük bulunması; anlamlılık taşırken (I-II için $z=2.03$; $p=0.042$;

I-IV için $z=3.14$; $p=0.002$); nonanemik ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır ($z=1.52$; $p=0.13$).

e/ MCHC : Grup I, Grup II ve Grup IV arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi ile tespit edilmiştir ($F=8.63$; $p=0.001$). Anemik-nonanemik ve anemik-kontrol grupları ortalama MCHC değerlerinin; anemik grupta anlamlı düzeyde düşük olmasına (I-II için $z=2.58$; $p=0.01$; I-IV için $z=3.24$; $p=0.001$) rağmen; nonanemik ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($z=0$; $p=1.0$).

f/ Serum Demiri : Yapılan tek yönlü varyans analizinin değerlendirmesinde 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($F=34.66$; $p=0.000$). Serum demirinin düşüklüğü açısından anemik grup 1., nonanemik grup 2., kontrol grubu 3. sırada olup; grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur (I-II için $z=2.71$; $p=0.001$; I-IV için $z=4.74$; $p=0.000$; II-IV için $z=2.79$; $p=0.005$).

g/ TDBK : Her 3 grup arasında da Tek Yönlü varyans analizi ile anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=20.43$; $p=0.000$). Nonanemik ile kontrol grubu arasında fark yoktur ($z=0.60$; $p=0.544$). Anemik grupta nonanemik ve kontrole göre anlamlı düzeyde düşük değerler bulunmuştur (I-II için $z=3.11$; $p=0.002$; I-IV için $z=4.48$; $p=0.000$).

h/ % Tr. Sat : Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($F=16.44$; $p=0.000$). Anemik-kontrol ve nonanemik-kontrol gruplarının karşılaştı-

rılması % Tr.sat. düşüklüğü açısından anlamlılık taşırken (I-IV için $z=4.29$; $p=0.000$; II-IV için $z=2.42$; $p=0.015$); anemik ile nonanemik grubun karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($z=1.66$; $p=0.1$).

1/ Ferritin : Teknik nedenlerden dolayı yalnızca 14 olguda ferritin düzeyi saptanmış olup; her 3 grup arasında da tek yönlü varyans analizi ile farklılık bulunmuştur ($F=17.62$; $p=0.000$). Anemik-nonanemik ve anemik-kontrol gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunurken (I-II için $z=2.45$; $p=0.014$; I-IV için $z=4.36$; $p=0.000$) nonanemik ile kontrol grupları istatistiksel olarak farksızdır ($z=1.69$; $p=0.092$).

i/ Eritropoietin :. Çalışılan serum eritropoietin sayısı 16 olması gerekirken teknik nedenlerden dolayı yalnızca 14 olguda çalışılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında farklılık saptanmıştır ($F=4.63$; $p=0.02$). Anemik ile nonanemik grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken; anemik-kontrol ve kontrol-nonanemik gruplarının karşılaştırılmasında, anemik ve nonanemik grup kontrol grubuna göre değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (I-II için $z=0.5$; $p=0.62$; I-IV için $z=3.09$; $p=0.002$; II-IV için $z=3.09$; $p=0.002$).

j/ ESH : Tek yönlü varyans analizi sonucu gruplar arasında farklılık bulunmuştur ($F=21.03$; $p=0.000$). Nonanemik ile kontrol grubu arasında fark bulunmazken anemik grup kont-

rol ve nonanemik gruba göre önemli derecede daha yüksek ESH değerine sahip bulunmuştur (II-IV için $z=1.68$; $p=0.09$ I-IV için $z=4.24$; $p=0.000$; I-II için $z=2.71$; $p=0.007$).

Anemik gruptaki 14 denegin epo düzeyleri (3. ve 5. hastada tayin edilememistir) ile yaş, Hb, Hct, eritrosit indeksleri, demir parametreleri, ferritin, sedimentasyon ve hastalığın evresi gibi parametreler arasında korelasyon analizi sonucu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Epo düzeylerinin dağılımı homojen olmadığından daha doğrusal bir değer elde etmek için, epo düzeylerinin 10 tabanına göre logaritması alınarak, yeni değerler ile aynı parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır.

Yukarıda bildirildiği gibi, epo ile Hb-Hct arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, logaritmik değerler ile pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (log epo-Hb için $r=0.55$; $p=0.039$, log epo-Hct için $r=0.58$; $p=0.006$) (Şekil III ve IV).

Aynı grupta epo değerleri ile yukarıda bildirilen parametreler arasında multipl regresyon analizi yapıldığında, elde edilen simple (basit) r değerleri TABLO XVI'da sunulmuştur. En yüksek simple r değerinin evre ile sonra sırasıyla MCHC, yaş, Hb, MCH ve ESH ile olduğu ve parsiyel r değerlerinin tümünde 0.000 olduğu dikkati çekmektedir.

Anemik grupta ESH ile Hb ve Hct arasında negatif yönde ve orta derecede bir ilişki bulunmuştur (ESH-Hb için $r=-0.59$; $p=0.015$, ESH-Hct için $r=-0.66$; $p=0.005$) (Şekil V ve VI). Diğer bir akut faz proteini olan ferritin ile hiç bir parametrenin ilişkisi bulunamamıştır.

Grup I'de Hb, Hct ve hastalığın evresinin diğer parametreler ile arasında korelasyon analizi yapılmış ve ilişki bulunamamıştır. In vivo yöntemin duyarsız olması nedeniyle Grup I'deki olgular; hafif anemi (Hb 9 gr/dl'den fazla) ve ciddi anemi (Hb 9 gr/dl altında olanlar) olarak iki gruba ayrılmıştır. Epo ve logaritmik epo değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Kanserin organ lokalizasyonu ve epo ile ilişkisi, olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle araştırılamamıştır. Bununla birlikte biyolojik ve fonksiyonel özellikleri benzerlik gösteren anemik gruptaki mide ve kolon kanserleri bir araya getirilerek; GIS kanserinde epo düzeyleri ile diğer parametreler incelenmiştir. Nonanemik grupta, GIS lokalizasyonlu yeterli olgu sayısı olmadığından karşılaştırma yalnızca kontrol grubu ile yapılmıştır.

Grup III ; GIS kanserlilerin test sonuçlarının ortalama değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırma sonuçları TABLO XV'te verilmiştir. Çalışılan tüm parametreler arasında yalnızca yaş açısından kontrol grubu ile farklı bulunmamıştır ($z=1.302$, $p=0.19$) (TABLO XIV).

GIS kanserli vakalarda ortalama serum epo değerleri kontrol grubuna göre; istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($z=2.11$, $p=0.035$).

GIS tmrl hastalarda, epo düzeyleri ile çalışılan parametreler arasında korelasyon analizi yapıldığında; sadece epo ile ESH arasında negatif yönde ve oldukça gcl bir ilişki bulunmuştur ($r=-0.874$; $p=0.022$) (Sekil VII). Aynı ilişki logaritmik epo değerleriyle de gösterilmiştir ($r=0.885$; $p=0.02$). Fakat ferritin düzeyleri ile bu ilişki saptanamamıştır. Bu grupta epo düzeyleri ile Hb ve Hct arasında bir ilişki bulunamazken, logaritmik epo değerleriyle Hb ve Hct arasında pozitif yönde orta derecede bir ilişki bulunmuştur (log epo-Hb için $r=0.69$; $p=0.056$, log epo-Hct için $r=0.69$; $p=0.06$) (Sekil VIII ve IX).

GIS kanseri vakalarında ESH ile aneminin derecesi (Hb-Hct) arasında da negatif yönde ve oldukça gcl bir ilişki bulunmuştur (Hb-ESH için $r=-0.831$; $p=0.02$, Hct-ESH için $r=-0.854$; $p=0.01$) (Sekil X).

Bu grupta evre ile diğer parametreler arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunamadı.

Grup II; Nonanemik gruptaki deneklerin ($n=10$) hem epo hem de logaritmik epo düzeyleri ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi yapıldığında hiç bir parametre ile ilişkisi bulunamamıştır. Aynı grupta denek sayısı yetersiz olduğundan epo yksekliginde her parametrenin ilişkideki parsiyel payı-

nı göstermek amacıyla multipl regresyon analizi yapılamamıştır. Nonanemik grubun Hb düzeyleri ile hastalığın evresi arasında negatif yönde orta derecede bir ilişki bulunurken ($r=-0.68$; $p=0.03$) (Şekil XI); ferritin ve ESH arasında istatistiksel önemlilikte bir ilişki bulunamamıştır. Hct oranları ile ferritin, ESH ve hastalığın evresi arasında bir anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

Aynı grupta serum demiri-ESH ($r=-0.64$; $p=0.046$) ve hastalığın evresi ($r=-0.695$; $p=0.03$) arasında orta derecede, negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Serum ferritin düzeyi ile ESH arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0.739$, $p=0.015$) (Şekil XI).

TABLO VIII : ANEMİK GRUPTAKİ ERİTROSİT İNDEKSLERİ

Sıra No	Hb gr/dl	Hct %	MCV $\mu 3$	MCH $\tau \tau gr$	MCHC gr/dl
1	7.70	24.60	91.11	28.51	31.30
2	9.90	32.90	86.57	26.05	30.09
3	11.90	40.00	94.78	28.19	29.75
4	10.80	36.50	85.00	25.20	29.50
5	11.30	35.00	77.95	25.16	32.28
6	8.00	28.00	84.33	24.09	28.57
7	7.50	24.70	68.61	20.83	30.36
8	5.20	18.00	58.25	16.82	28.88
9	10.40	34.80	94.00	28.10	29.80
10	6.30	21.00	66.24	19.87	30.00
11	5.70	19.30	65.20	19.25	29.53
12	10.30	34.20	83.00	25.00	30.11
13	9.90	33.20	89.72	26.72	29.81
14	7.80	23.40	80.00	26.70	33.30
15	11.30	36.00	99.00	31.10	31.30
16	11.60	38.00	98.00	29.98	30.50

KHA'sinin normokrom-normositer olarak bilinmesi yanında değişen oranlarda hipokrom ve mikrositoz görülmektedir. Bu nedenle gruplarda hipokromi ve mikrositoz oranı araştırılmıştır.

Grup I'de MCV değeri $82.61 \pm 12.43 \mu^3$ olup, mikrositoz %31.25, normositoz ise %50 oranlarındadır. Ortalama MCH değeri $25.08 \pm 4.03 \mu\text{gr}$, MCHC $30.31 \pm 1.21 \text{ gr/dl}$ olup, hipokromi oranı ise %87.5'dur.

Grup II'de ortalama MCV değeri $89.97 \pm 5.74 \mu^3$, normosit oranı %80 olup, mikrositoz görülmemektedir. Hipokromi oranı %70, ortalama MCH değeri $28.4 \pm 1.37 \mu\text{gr}$, MCHC değeri ise $31.63 \pm 0.99 \text{ gr/dl}$ 'dir.

Grup III'de mikrositoz %55.55, hipokromi %77.77 oranındadır. Ortalama MCV değeri $75.84 \pm 11.77 \mu^3$, MCH değeri 27.7 ± 3.65 , MCHC değeri ise $29.89 \pm 1.06 \text{ gr/dl}$ 'dir (TABLO VIII).

TABLO IX: ANEMİK GRUPTA DİĞER PARAMETRELER

Sıra No	Hb gr/dl	Hct %	Serum Demiri $\mu\text{gr/dl}$	TDBK $\mu\text{gr/dl}$	Tr.Sat. %	Ferritin ng/ml	ESH mm/h	Fe59 Uptake %	EPO mIU/ml
1	7.7	24.6	35	220	15.90	557.55	96	6.40	55
2	9.9	32.9	43	240	17.91	392.79	48	20.48	450
3	11.9	40.0	48	298	16.10	570.68	11	-	-
4	10.8	36.5	62	248	25.00	-	23	20.52	450
5	11.3	35.0	25	275	9.00	370.96	72	-	-
6	8.0	28.0	38	256	14.84	460.48	23	7.42	68
7	7.5	24.7	34	226	7.98	460.58	80	9.84	90
8	5.2	18.0	18	282	6.30	409.48	115	5.73	52
9	10.4	34.8	27	185	14.59	353.84	37	8.88	85
10	6.3	21.0	19	200	9.50	350.10	120	6.47	55
11	5.7	19.3	18	213	8.40	320.23	145	5.56	50
12	10.3	34.2	76	274	27.74	170.08	80	8.20	75
13	9.9	33.2	51	265	19.24	334.09	87	8.51	80
14	7.8	23.4	12	178	6.74	-	110	18.71	365
15	11.3	36.0	40	210	19.04	478.97	112	10.19	95
16	11.6	38.0	64	290	22.06	233.61	82	8.82	370

TABLO X : NONANEMİK GRUPTA ERİTROSİT İNDEKSLERİ

Sıra No	Hb gr/dl	Hct %	MCV μ 3	MCH τ	MCHC gr/dl
1	12.70	40.60	89.82	28.09	31.28
2	12.80	41.00	89.51	27.94	31.21
3	12.20	38.00	87.15	27.98	32.10
4	12.50	40.00	91.00	27.90	30.70
5	13.80	44.60	101.82	31.50	30.94
6	11.20	33.80	83.87	27.79	33.13
7	11.30	35.40	83.09	26.52	31.92
8	13.80	41.60	84.89	28.16	33.17
9	13.60	43.60	94.00	28.10	30.10
10	12.70	40.00	94.56	30.02	31.75

TABLO XI : NONANEMİK GRUPTA DİĞER PARAMETRELER

Sıra No	Hb gr/dl	Hct %	Serum Demiri μ gr/dl	TDBK μ gr/dl	Tr.Sat. %	Ferritin ng/ml	ESH mm/h	Fe59 Uptake %	EPO mIU/ml
1	12.7	40.6	46	280	16.42	320.52	40	9.09	88
2	12.8	41.0	39	272	14.33	260.62	60	5.63	53
3	12.2	38.0	41	262	15.60	607.33	80	3.55	27
4	12.5	40.0	77	385	20.00	71.63	6	7.55	72
5	13.8	44.6	68	320	21.25	136.65	60	10.04	95
6	11.2	33.8	71	341	20.80	40.45	5	13.55	160
7	11.3	35.4	38	396	9.5	130.18	31	4.85	48
8	13.8	41.6	103	252	40.87	125.68	7	15.98	240
9	13.6	43.6	112	325	34.46	207.49	20	8.75	83
10	12.7	40.0	70	332	21.08	407.63	37	18.20	340

TABLO XII. KONTROL GRUBUNUN ERITROSİT İNDEKSLERİ

Sıra No	Hb gr/dl	Hct %	MCV μ 3	MCH $\tau\tau$	MCHC gr/dl
1	13.1	41.6	86.0	27.10	31.40
2	14.2	45.8	91.0	28.10	31.00
3	15.0	47.9	92.0	28.90	31.20
4	13.5	43.6	90.0	27.90	30.90
5	14.3	45.0	91.0	29.00	31.70
6	13.6	42.6	99.0	31.60	31.90
7	13.2	42.7	92.0	28.30	30.90
8	13.0	40.2	88.0	28.30	32.30
9	13.3	41.0	90.0	29.20	32.40
10	13.4	41.0	92.0	30.00	32.60
11	13.2	40.0	90.0	28.70	32.00
12	13.5	40.0	83.0	26.50	31.90
13	14.3	44.4	96.0	30.80	32.20
14	13.2	43.3	93.0	28.30	30.40
15	12.8	40.0	91.0	28.80	31.70
16	14.2	45.8	93.0	28.90	31.00

TABLO XIII :KONTROL GRUBUNUN DİGER PARAMETRELERİ

Sıra No	Hb gr/dl	Hct %	Serum Demiri μ gr/dl	TDBK μ gr/dl	Tr.Sat %	Ferritin ng/ml	ESH mm/h	Fe59 Uptake %	EPO mIU/ml
1	13.11	41.6	93	340	27.35	131.05	10	8.20	75
2	14.20	45.8	137	301	45.51	114.56	17	6.71	61
3	15.00	47.9	120	294	40.81	69.46	12	2.22	20
4	13.50	43.6	88	316	27.84	85.60	24	2.87	25
5	14.3	45.0	132	360	36.66	296.20	9	2.91	26
6	13.6	42.6	98	334	29.34	88.94	15	4.09	38
7	13.2	42.7	70	390	17.94	26.30	18	4.07	38
8	13.0	40.2	83	267	31.08	178.90	5	4.21	39
9	13.3	41.0	87	296	29.39	196.63	9	6.23	56
10	13.4	41.0	106	306	34.64	73.63	13	7.54	71
11	13.2	40.0	89	362	24.58	32.83	19	3.03	29
12	13.5	40.0	97	382	25.39	36.26	17	3.89	33
13	14.3	44.4	106	310	34.19	177.37	16	6.25	56
14	13.2	43.3	71	377	18.83	85.60	20	7.46	71
15	12.8	40.0	111	284	39.08	131.50	6	7.92	76
16	14.2	45.8	100	332	30.12	306.26	11	6.49	58

TABLO XIV: GRUPLARIN ORTALAMA DEGERLERI VE VARYANS ANALIZI SONUÇLARI

Değişken	Grup I		Grup II		Grup IV		Degerlendirme
Yaş	59.13±	9.02	60.10±	9.63	57.19±	7.64	F=0.39;p=0.69 N.S
Hb	9.10±	2.20	12.66±	0.92	13.61±	0.60	F=4.48;p=0.02 S **
Hct	29.97±	3.16	39.86±	3.36	42.80±	2.45	F=28.5;p=0.00 S
MCV	82.61±	12.43	89.97±	5.74	91.06±	3.66	F=4.47;p=0.02 S
MCH	25.08±	4.03	28.40±	1.37	28.77±	1.25	F=8.57;p=0.00 S
MCHC	30.31±	1.21	31.63±	0.99	31.59±	0.64	F=8.63;p=0.00 S
S.Demiri	38.12±	18.52	66.50±	26.21	99.25±	19.15	F=34.7;p=0.00 S
TDBK	241.25±	37.96	316.50±	49.86	328.18±	37.46	F=20.4;p=0.00 S
Tr.Sat.	15.46±	6.36	21.43±	9.44	30.97±	7.51	F=16.4;p=0.00 S
Ferritin	390.24±	111.99	230.81±	174.52	126.94±	85.36	F=17.6;p=0.00 S
Epo	167.14±	160.83	120.60±	98.90	48.25±	19.37	F=4.63;p=0.02 S
ESH	77.56±	39.48	34.60±	25.96	15.06±	5.69	F=21.0;p=0.00 S

TABLO XV : GIS KANSERLILER ve KONTROLLERIN KARŞILASTIRILMASI

Değişkenler	GIS Ca.		Kontrol		Degerlendirme
Yaş	57.67±	11.45	57.19±	7.64	z=1.30;p=0.190 N.S. *
Hb	8.39±	2.36	13.61±	0.60	z=4.08;p=0.000 S. **
Hct	27.94±	7.43	42.80±	2.45	z=4.08;p=0.000 S.
MCV	75.84±	11.77	91.06±	3.66	z=3.14;p=0.002 S.
MCH	27.70±	3.65	28.77±	1.25	z=3.87;p=0.000 S.
MCHC	29.89±	1.06	31.59±	0.64	z=3.34;p=0.000 S.
S.Demiri	35.22±	20.67	99.25±	19.50	z=3.96;p=0.000 S.
TDBK	239.89±	35.38	328.18±	37.46	z=3.90;p=0.000 S.
Tr.Sat.	14.49±	7.46	30.79±	7.51	z=3.62;p=0.000 S.
Ferritin	428.09±	82.15	126.94±	85.36	z=3.74;p=0.000 S.
Epo	115.63±	135.94	48.25±	19.37	z=2.11;p=0.035 S.
ESH	92.71±	36.13	15.06±	5.69	z=3.74;p=0.000 S.

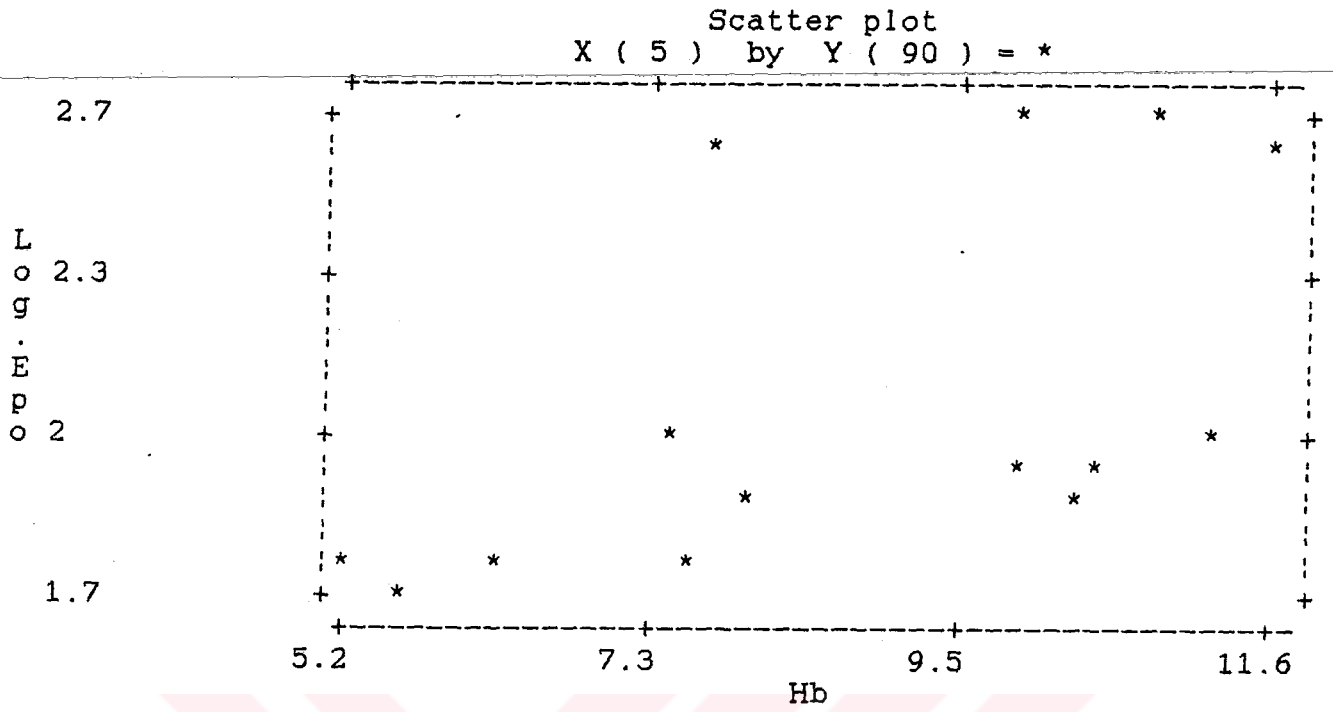
* Anlamsız

** Anlamlı

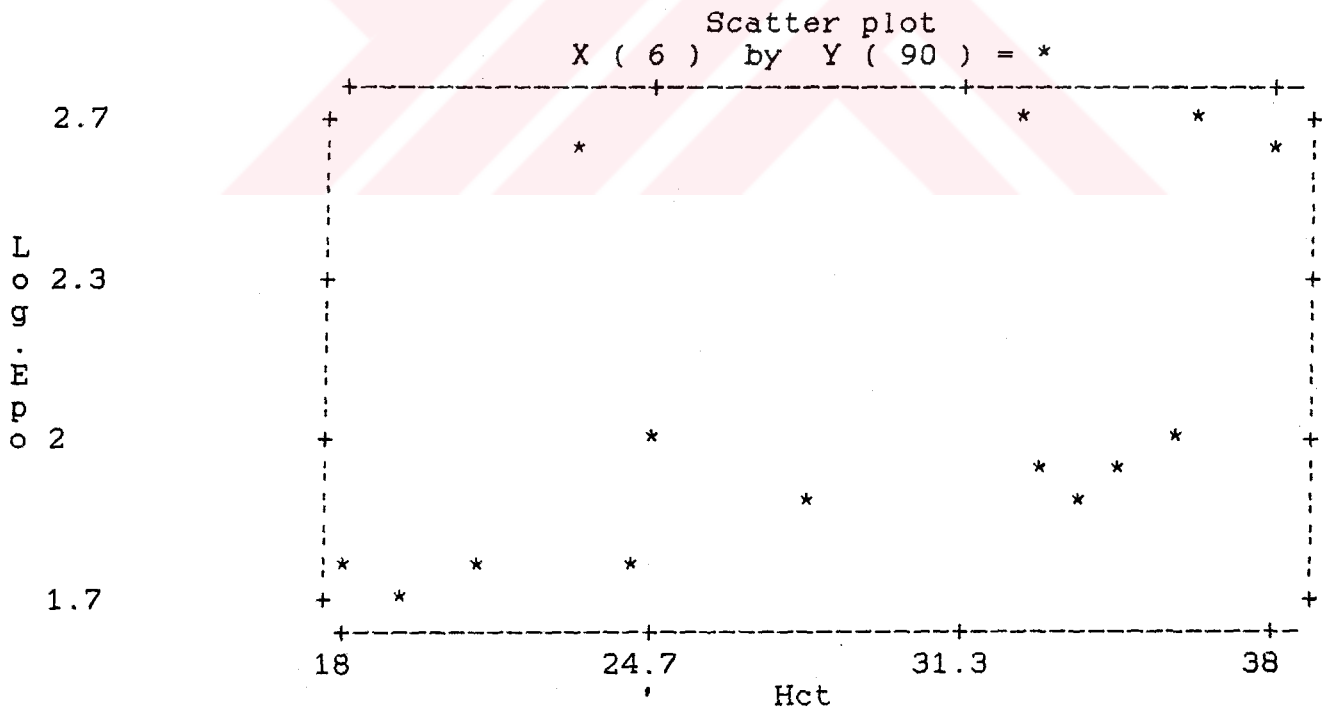
TABLO XVI : ANEMİK GRUP EPO DÜZEYLERİNİN DİĞER PARAMETRELERLE
MULTİPL REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Değişkenler	Simple r	Parsiyel r
Yaş	0.337	0.000
Hb	0.266	0.000
Hct	0.217	0.000
MCV	0.207	0.000
MCH	0.264	0.000
MCHC	0.378	0.000
S.Demiri	0.019	0.000
TDBK	0.038	0.000
Tr.Sat.	0.004	0.000
Ferritin	0.150	0.000
Evre	0.800	0.000
ESH	0.220	0.000

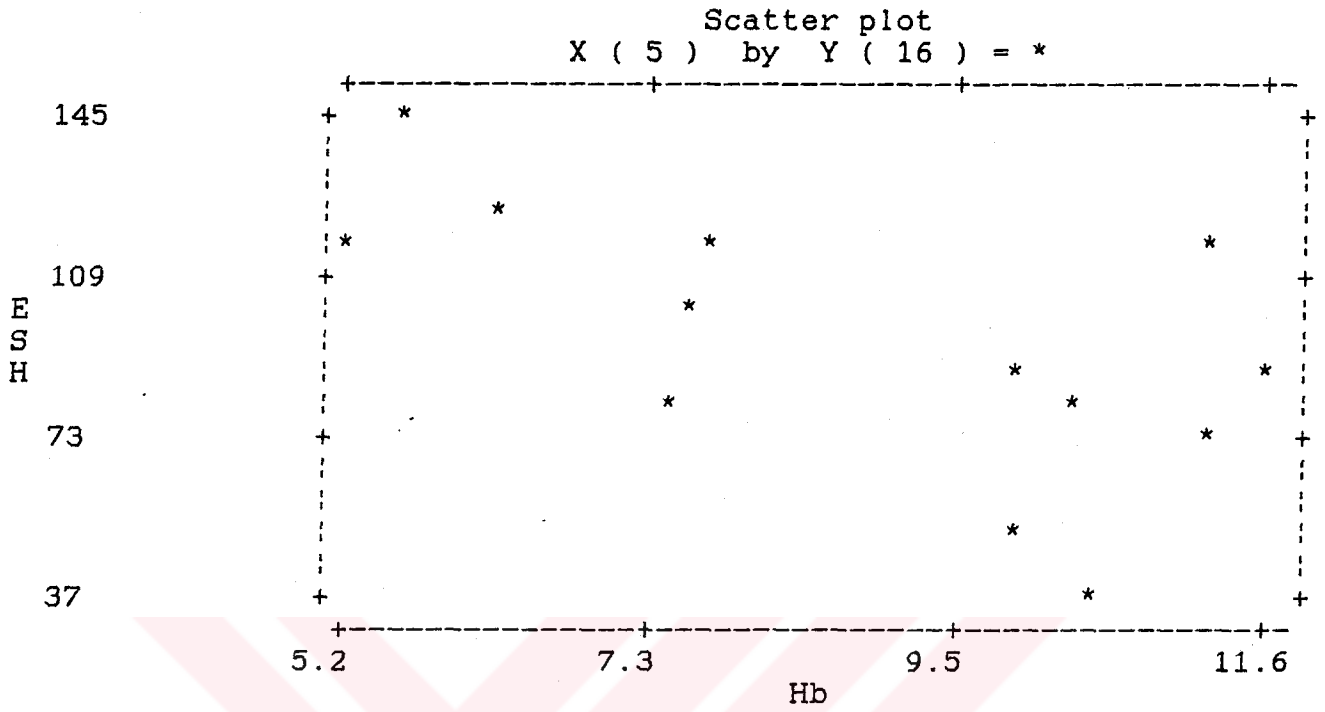
SEKIL III : Anemik Grupta Logaritmik Epo-Hb Saçılma Diagramı



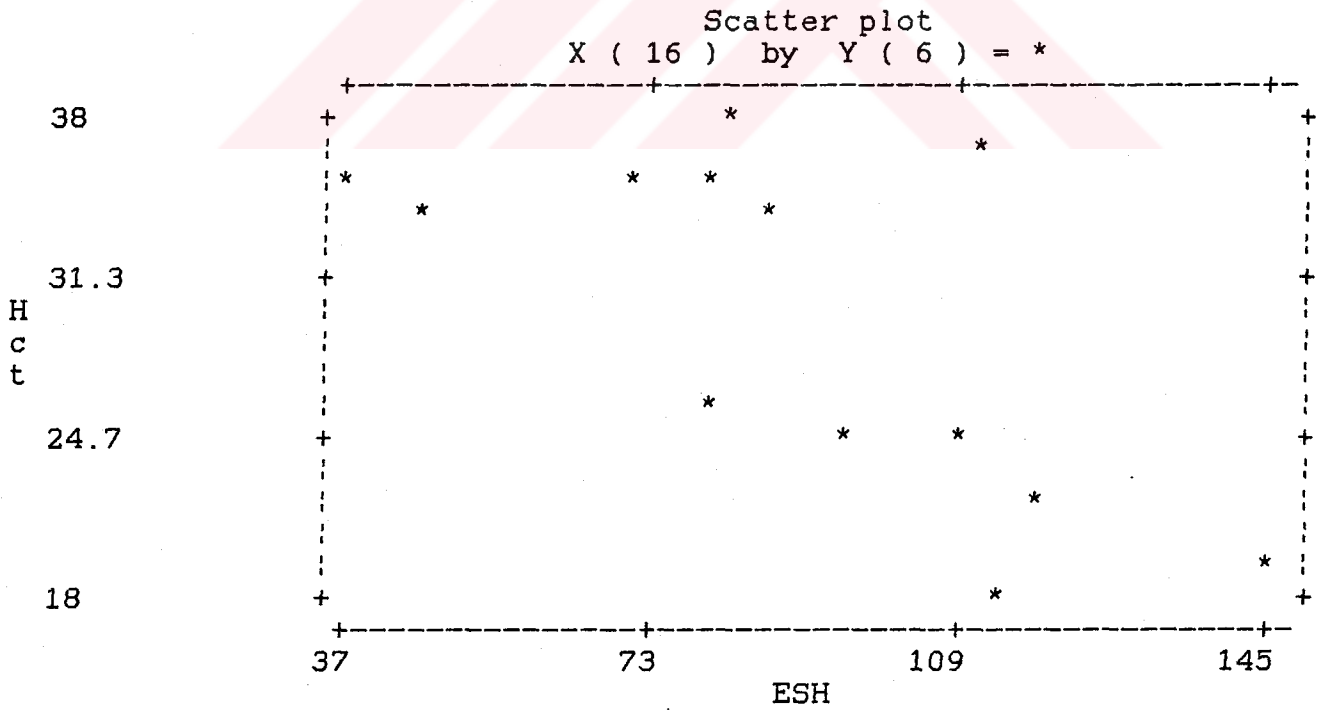
SEKIL IV : Anemik Grupta Logaritmik Epo-Hct Saçılma Diagramı



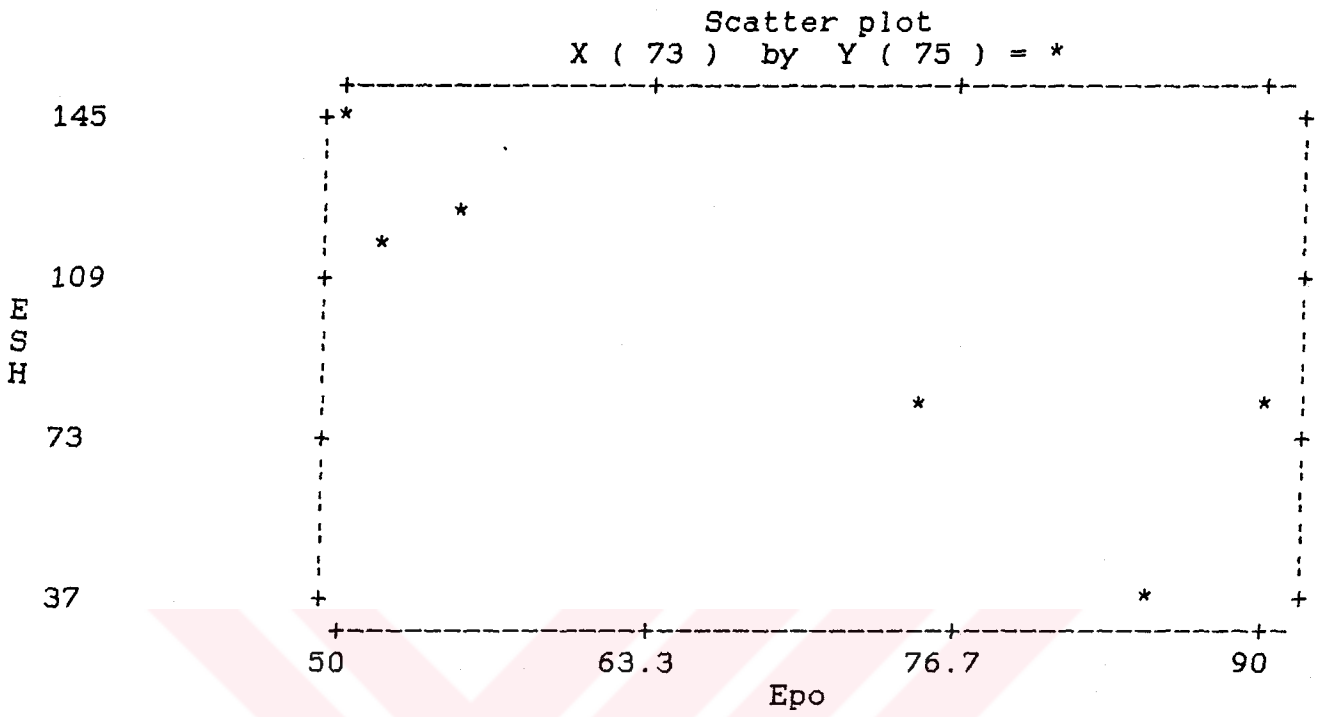
ŞEKİL V : Anemik Grupta ESH-Hb Saçılma Diagramı



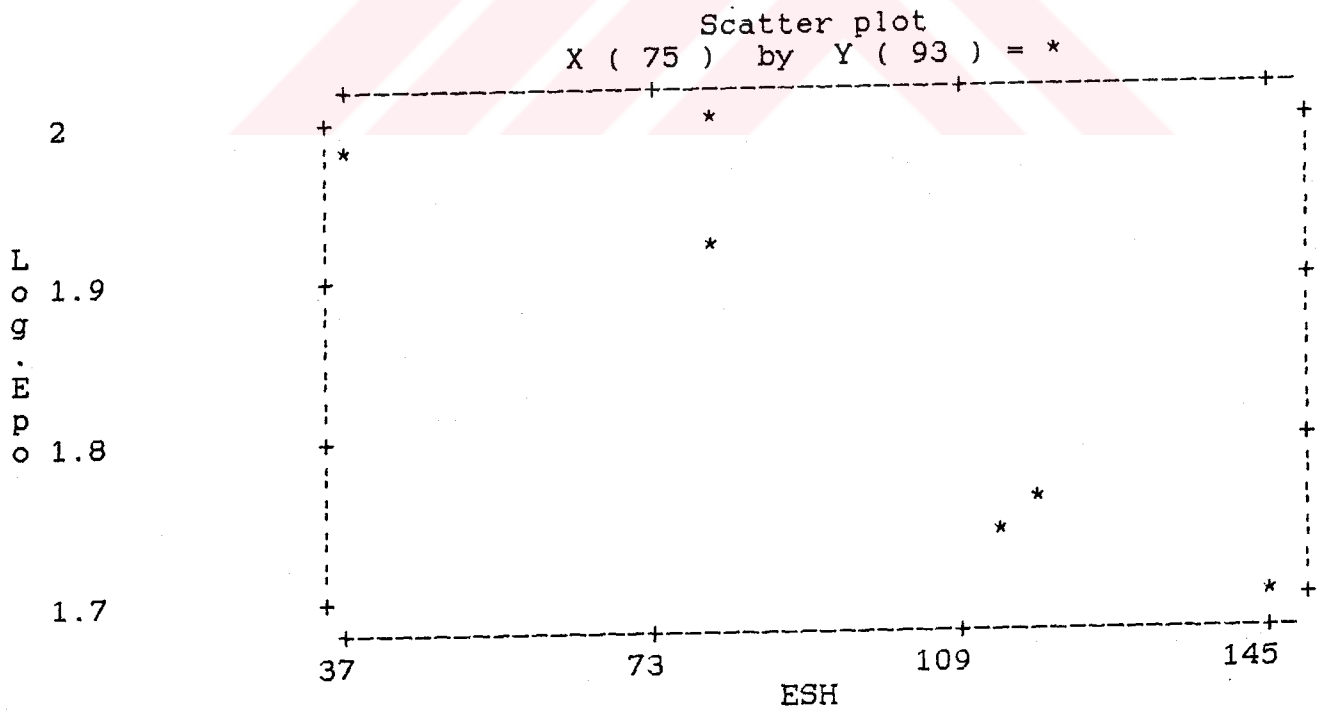
ŞEKİL VI : Anemik Grupta ESH-Hct Saçılma Diagramı



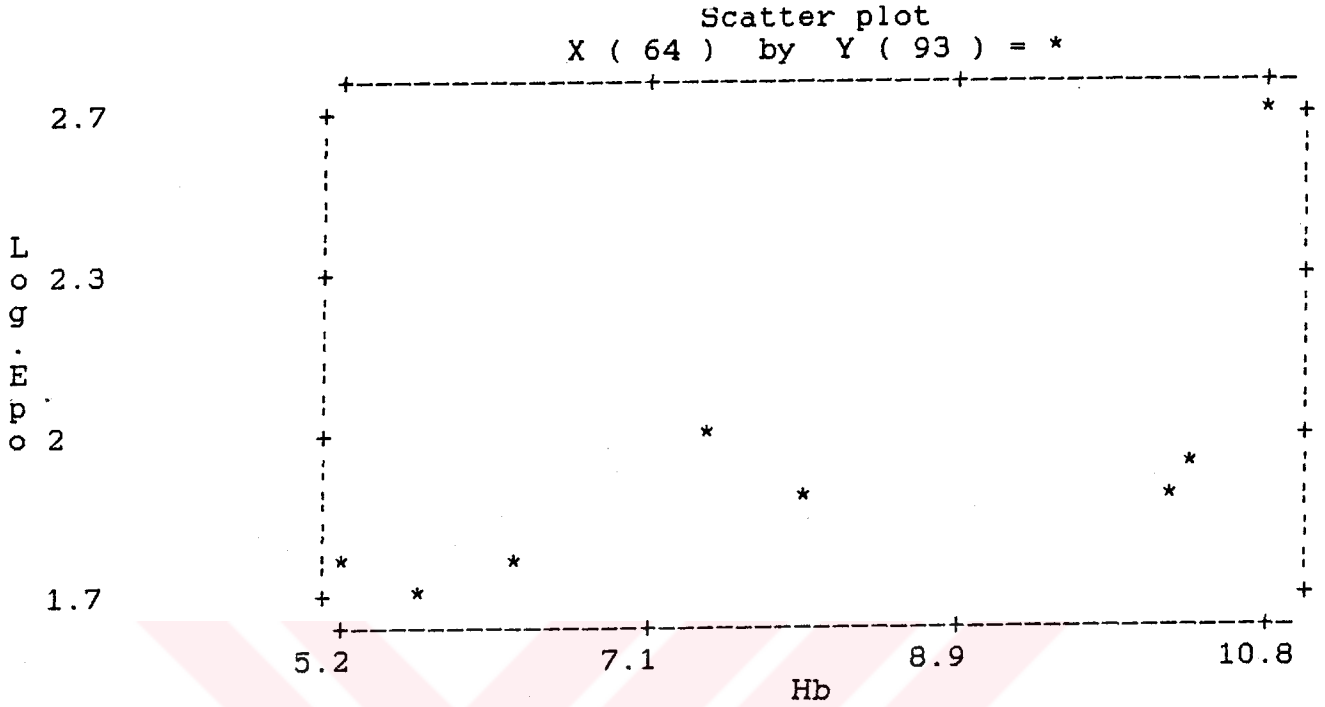
SEKIL VII : GIS Kanserlerinde Epo-ESH Saçılma Diagramı



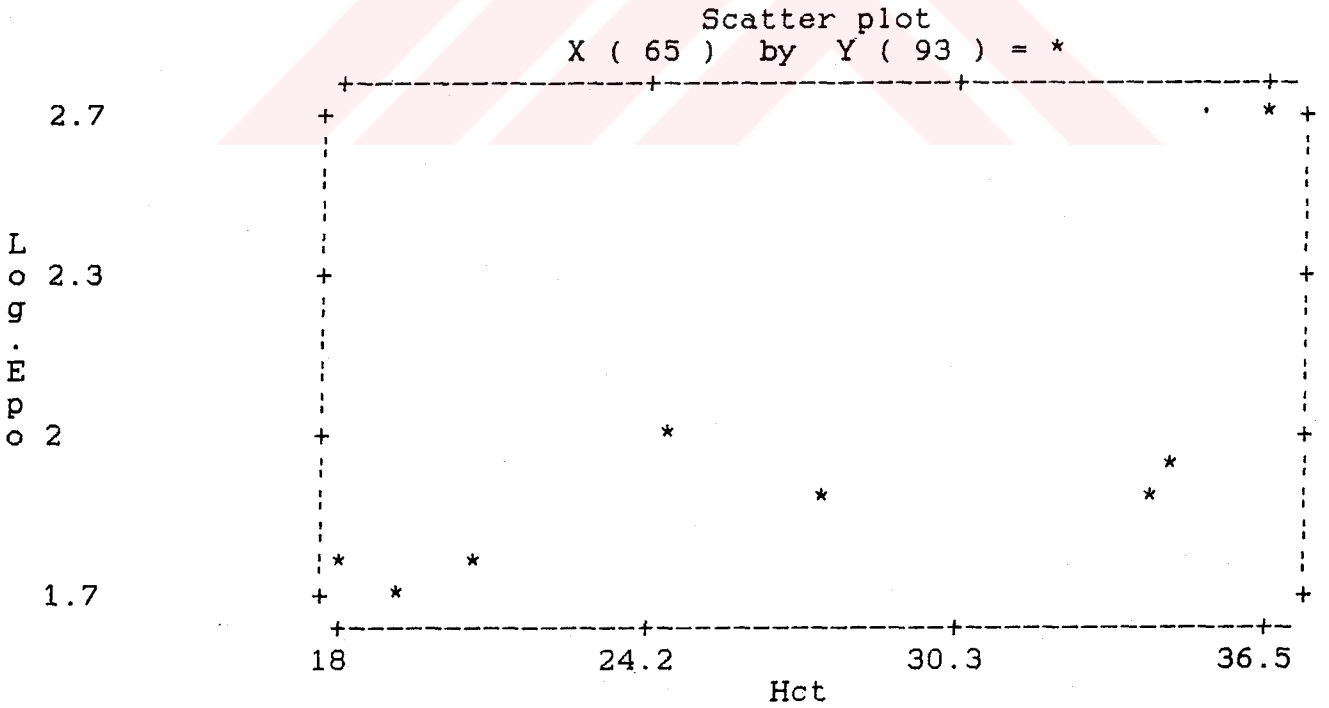
SEKIL VIII : GIS Kanserlerinde Logaritmik Epo-ESH Saçılma Diagramı



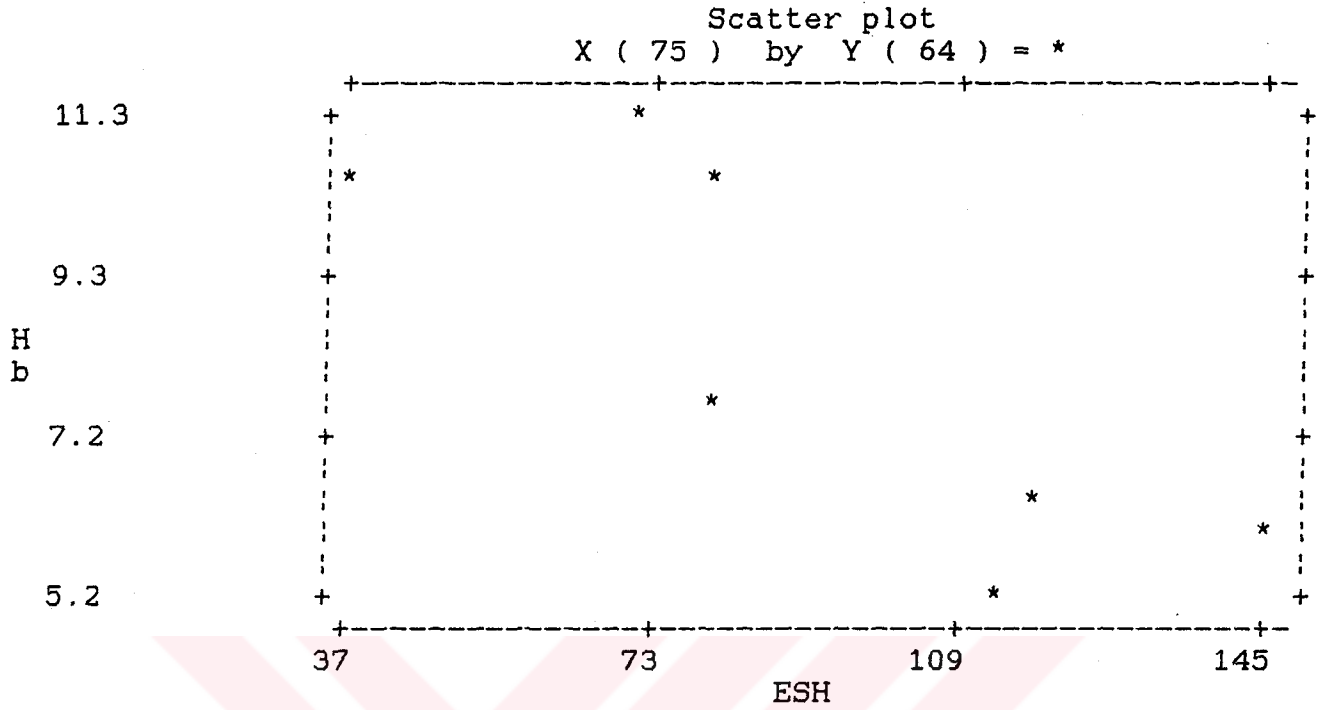
SEKIL IX : GIS Kanserlerinde Logaritmik Epo-Hb Saçılma Diagramı



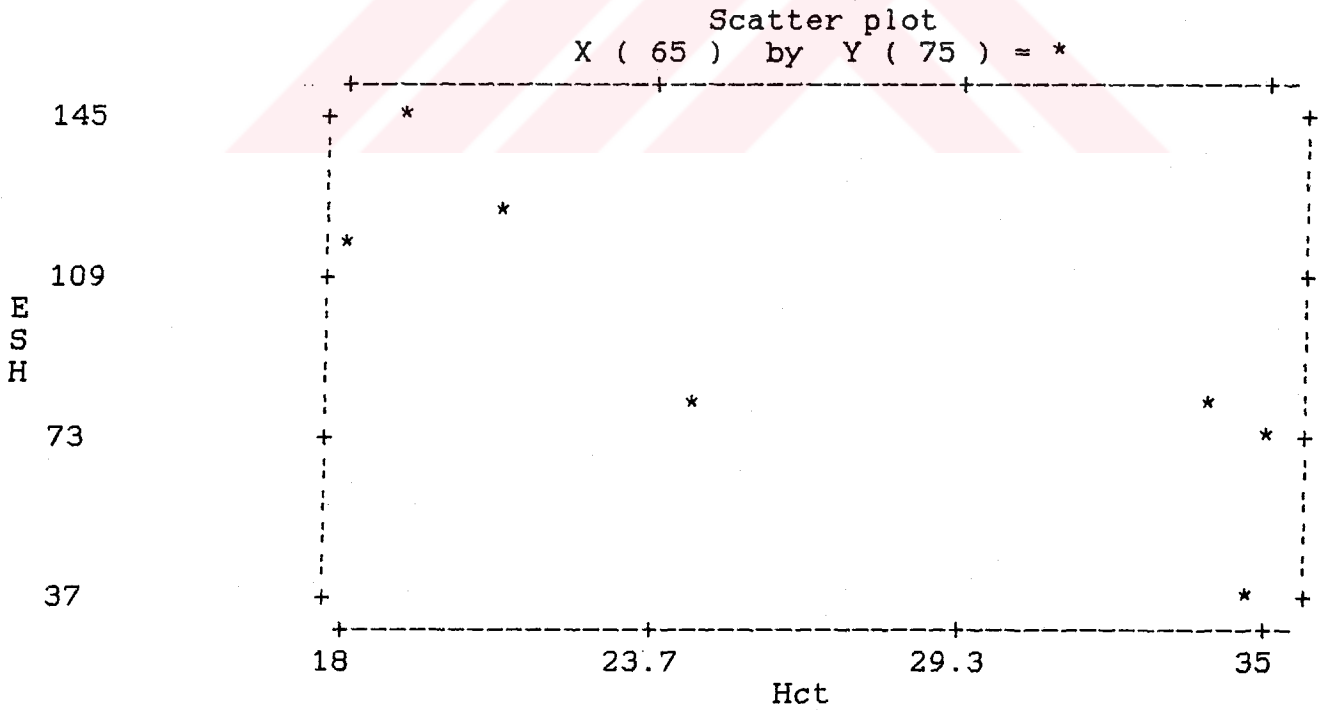
SEKIL X : GIS Kanserlerinde Logaritmik Epo-Hct Saçılma Diagramı



SEKİL XI: GIS Kanserlerinde Hb-ESH Saçılma Diagramı.



SEKİL XII: GIS Kanserlerinde Hct-ESH Saçılma Diagramı



V/ T A R T I Ş M A

KHA'si hastaneye yatırılan tedavi edilen populasyon içinde en sık görülen anemi tipidir (6). Mevcut hastalığın tedavisi yanında, küratif tedavisi mümkün olmayan hastalıklarda anemiye bağlı şikayetleri gidermek, yaşam kalitesini yükseltmede önemli bir faktördür. Patogenezi tam olarak bilinmediğinden; bu güne kadar yalnızca tam kan ya da eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu ile yetinilmiştir. KHA'si ve epo ilişkileri 1960'lı yıllarda dikkati çekmiş ve epo'in patogenezdaki rolü araştırılmıştır (64,67). Günümüzde rekombinant insan epo'ini tedavide kullanım alanına girdikten sonra, KHA'sinde kullanılabilirliği gündeme gelmiştir. Bu nedenle; epo düzeyleri ve epo-kemik iliği ilişkisi önem kazanmıştır.

İlk kez 1974 yılında Zucker ve arkadaşları kanserli dokunun, katabolik etkisi olan, eritropoezi inhibe edebilen veya metabolik olarak epo ile kompetisyona giren bir maddeyi sekrete ettiğini öne sürmüşlerdir (67). Aynı çalışma grubu 1980'de kanser hücrelerinin kemik iliği hücre kültürlerinde CFU-E kolonilerinin oluşumunu direkt temas ile değil salgıladıkları bir madde ile engellediği ve ortamda epo düzeyi yüksek olmasına rağmen etkisinin olmadığını göstermişlerdir (68,69). KHA'sinin patogenezinde; inflammasyon mediatörlerinin rolü olduğu saptanınca, konu daha cazip hale gelmiştir.

Anemik ve nonanemik gruptaki epo düzeyleri, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş-

tur. Bizim bulgularımızı destekleyen yayınlar olduğu gibi, desteklemeyen çalışmalarda mevcuttur.

Ward ve arkadaşları (1971) kronik infeksiyon ve malignitesi olan 31 hastanın 11'inde in vivo yöntemle epo düzeylerini, kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. KHA oluşmasındaki en önemli etmenin epo düzeylerindeki düşüklük olduğunu öne sürmüşler ve epo bioassayini engelleyen bir maddenin varlığına dikkati çekmişlerdir (64). Zucker ve arkadaşları (1974) ortalama Hb değerleri 10.3 gr/dl olan ve GIS kanseri ağırlıklı in vivo yöntemle 25 hastanın 22'sinde yüksek epo düzeyleri saptamışlardır. Aneminin nedenini kemik iliğinin epo'e karşı duyarsızlığına bağlamışlardır (67). Douglas ve arkadaşları (1975) ortalama Hb değerleri 10.3 gr/dl olan 21 hastanın 8'inde, in vivo yöntemle, epo düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır.

Epo yapımının anemiye göre daha az olduğunu savunmuşlardır (18). Fırat ve Benzon (1971) ortalama Hb değeri 7.5 gr/dl olan 12 solid tümörlü hastada in vivo yöntemle epo düzeylerinin nonanemik kanserlilere göre, daha düşük olduğunu saptamışlardır (11). Dainiak ve arkadaşları (1983) 12 nonhematolojik ve 5 nonanemik kanserli hastayı epo düzeyleri bakımından karşılaştırmışlardır. In vivo yöntemle epo düzeylerini her iki grupta düşük bulmuşlar ve en önemli etmenin demirin reutilizasyonundaki bozukluk olduğunu öne sürmüşlerdir (13).

Bu konuda ülkemizde yapılan tek çalışmada, Demiroğlu ve arkadaşları (1991) KHA'li 12 hastada RIA yöntemi ile kontrol grubuna göre daha düşük epo düzeyleri bulmuşlardır (14).

Bu çalışmalarda hasta grupları homojen olmayıp, tümünde duyarlılığı az olan in vivo yöntem kullanılmıştır. Bunun sakıncalarını gören Cox ve arkadaşları sadece akciğer kanserli 39 hasta ile 19 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve minimal düzeydeki epo miktarını saptayabilen fare fötüs akciğer hücre kültürlerini kullanmışlardır (11).

Çalışmamızda; aynı düşünce ile sadece kanserli hastalar incelenmiştir. Olgu sayısı yalnızca GIS kanserlilerde yeterli olduğu için tek tip kanserliler olarak bu grup değerlendirmeye çalışılmıştır. Fakat Cox'un kullandığı yöntem, in vitro bioassay, bizim yöntemimiz ise in vivo bioassay'dir. Cox ve arkadaşları kontrol grubuna göre epo düzeylerini daha düşük bulmuşlar ve anemi oluşumunda etkenin epo düzeyindeki düşüklük olduğunu savunmuşlardır. Biz ise hem karışık kanserli anemik hem de GIS kanserli grupta kontrol grubuna göre yüksek epo düzeyleri bulduk. Bu farklılık, bizim olgularımızın heterojen ve epo değerleri arasında ortalamaya göre çok yüksek değerlerin olmasına bağlanmaktadır.

Bizim çalışmamız, yalnızca epo düzeylerine bakılarak değerlendirilecek olursa, epo düzeylerinin yüksekliği yanında aneminin olması, kemik iliğinin epo'ya karşı yanıtızsız olduğunu düşündürmüştür.

Nonanemik grupta epo düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunuşu, dolaşımdaki mediatörlerin anemi oluşturmayacak konsantrasyonda, epo sentezini artırdığını düşündürebilir; ancak yüksek konsantrasyonda eritropoezin inhibisyonu ile beraber epo düzeyinin buna paralel olarak artmaması epo sentezinin inhibe olması ile açıklanabilir. Buna ek olarak anemik grupta epo düzeylerinin beklenenden az olması, epo'in hedef hücreler tarafından tüketilmesine bağlanabilir. Elde edilebilen yayınlarda akut faz proteinleri ile epo düzeylerinin ilişkisi araştırılmamıştır. Kanserde hem diğer akut faz proteinleri ile hem de mediatörlerle epo ilişkisinin incelenmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca romatizmal hastalıklara bağlı KHA'sinde de epo düzeyleri açısından bir fikir birliğine varılamamıştır. Dainiak (1980) SLE ve RA'te görülen KHA'de eritropoezin inhibe olduğunu (12); Erslev (1987) RA'te epo sentezinin inhibe ve düzeylerinin düşük olduğunu (22); Birgegard (1987) RA ve spondilartitte epo düzeylerinin kontrollere göre iki kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır (5).

KHA'sinde neden ne olursa olsun sonuçta epo düzeyinin düşüklüğü veya yüksekliği ile beraber kemik iliğinin epo'e karşı yanıtızsız olduğu öne sürülmüştür (5,67).

Aneminin derecesi (Hb-Hct), hastalığın aktivite göstergeleri olan ESH ve ferritin; hastalığın evresi; demirin reutilizasyonunun ve inflamasyon aktivitesinin göstergesi olan serum demiri ile epo düzeylerini karşılaştırılmıştır.

Anemik grupta epo düzeyleri ile anemi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ward, Douglas ve Zucker yaptıkları çalışmalarda anemi ile epo arasında herhangi bir ilişki bulunamalarına rağmen; Dainiak negatif yönde oldukça güçlü bir ilişki saptamıştır (13,18,64,67). Epo düzeylerindeki bu çelişkinin nedeni araştırma grupları ve epo düzeylerinin homojen bir dağılım göstermemesinden kaynaklandığını düşünülebilir.

Epo düzeylerinin dağılımını doğrusal hale getirmek amacıyla, epo titrelerinin 10 tabanına göre logaritması alınarak; epo-Hb, epo-Hct ilişkisi incelenmiş ve değişkenler arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Aynı ilişkiyi Adamson ve arkadaşları, Hct ile log epo düzeyleri (10 tabanına göre) arasında göstermişlerdir (64). Çalışmamızda yalnızca epo-Hb ve epo-Hct ilişkisi dikkate alınınca; aneminin derecesine paralel olarak epo sentezinin azalması yanında epo tüketiminin yapımından fazla olduğu ileri sürülebilir. Nitekim Ward, Fırat ve Dainiak çalışmalarında epo'in düşüklüğünü göstermişlerdir (11,13,64).

Çalışmamızda hastalığın evresi ile epo ve logaritmik epo düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışılan parametrelerin, anemi oluşumundaki paylarını saptamak için yapılan multipl regresyon analizinde; evrenin birinci sırayı aldığı görülmüştür.

Erisilebilen yayınlarda kanserde evre epo ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yalnızca terminal evrede bulunan hastalarda epo düzeyleri incelenmiştir (11,64).

Sıçan periton makrofajlarının eritropoezi inhibe ettiği (67) MNFS'den salgılanan IL-1 ve TNF'ün eritropoez inhibisyonu ve IL-6'nın akut faz proteinlerini artırdığı ortaya konmuştur. Buna paralel olarak ESH'nın ve ferritin düzeylerinin yükselmesi hastalığın aktivitesini göstermektedir (1,65).

Anemik grupta, epo ve logaritmik epo değerleri ile ESH ve ferritin arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Elde edilen yayınlarda, kanserlerde bu tür bir ilişki aranmamış olması yanında; Birgegard ve arkadaşları RA ve seronegatif spondilartritlerde epo ile ESH arasında pozitif yönde bir ilişki bulmuşlardır (5). Bizim herhangi bir ilişki bulamamızın nedeni, olası ki vakalarımızdaki kanser tiplerinin aynı olmamasından kaynaklanmaktadır. Karışık kanser tipleri yerine tek tip kanserlerde (grup III) epo ile ESH arasında negatif yönde ve güçlü bir ilişki bulunmuştur. Yalnızca bu sonuç değerlendirildiğinde, ESH'nı artıran mediatörlerin epo sentezini inhibe ettikleri düşünülebilir.

Ayrıca anemik kanserli grupta (Grup I) Hb-Hct ve ESH arasında negatif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuç hastalığın aktivitesinin anemi derecesinde etkili olduğunu

göstermekte; Birgegard'ın kronik artritlerde bulduğu sonucu desteklemektedir. Birgegard'ın çalışmasında hastalığın tedavisiyle ESH düzeyinin düştüğü ve aneminin tolere edilebilir düzeye geldiği gösterilmiştir (5).

ESH-Hb ve ESH-Hct arasındaki bu anlamlı ilişki diğer bir akut faz proteini olan ferritin ile gösterilememiştir.

Konijn ve arkadaşları, farelerde turpentine bağlı, steril inflammasyon oluşturduklarında, ilk 24 saat içinde serum demir ve TDBK'sinin düştüğünü gözlemişlerdir (31). Bizim çalışmamızda da serum demir düzeyi ile epo, demir-ESH ve demir-ferritin arasında, istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki bulunamamıştır. Halbuki Douglas ve arkadaşları serumun eritropoetik aktivitesi ile serum demiri arasında negatif yönde bir korelasyon bulmuşlar ve anemiye demirin yeniden kullanılamamasına bağlamışlardır (18).

In vivo yöntem; çok düşük epo düzeylerini saptamada duyarlı olmadığı için, anemisi olan grup (n=16) hafif ve ciddi diye iki gruba ayrılarak, aneminin şiddeti ile epo düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aralarında anlamlı bir ilişki bulunmaması ile birlikte; epo'in logaritmik değerleri ile de anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Adamson ve arkadaşları logaritmik epo düzeyleri ile, %30'un üstündeki Hct değerleri arasında pozitif yönde ilişki bulmuşlar; %30'un altındaki değerlerde bu ilişkinin bulunamamasını ise, bioassayin duyarsız oluşuna bağlamışlardır (64).

Nonanemik kanserli grupta (Grup II) da epo ve logaritmik epo düzeyleri ile Hb, Hct, serum demiri, ferritin, ESH ve hastalığın evresi arasında istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki bulunamamıştır. Epo'in diğer parametrelerle arasında yapılması düşünülen multipl regresyon analizi ise nonanemik gruptaki olgu sayısının (n=10) yetersizliğinden yapılamamıştır.

Bu sonuçların yanında, nonanemik grupta serum demiri ile ESH arasında negatif yönde güçlü bir ilişki vardır ve bu sonuç

Konijn ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir (31). Fakat biz bu ilişkiyi anemik grupta saptayamadık. Yine hastalığın evresi ile hem serum demiri hem de Hb düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunurken, anemik grupta bu ilişki gösterilememiştir.

Nonanemik grupta anlamlı bulunan bu ilişkilerin anemik grupta da anlamlı olması beklenirdi. Anlamlı ilişki bulunmamasının nedenleri;

- i) Elde edilen verilerin homojen dağılım göstermemesinden,
- ii) Olguların tek tip hastalığı içermemesinden,
- iii) Anemiye yol açan etmenin bu ilişkileri de etkilediği ve bu konunun daha da araştırılmaya ihtiyacı olduğu düşünülmektedir.

Cox ve arkadaşlarının (11) düşüncelerini uygun bularak yukarıda açıklamaya çalıştığımız bu ilişkiyi tek sistemde lokalize olan kanserlerde yapmayı düşündük. Anemik grupta GIS

tümörlerinin sayısı yeterli olduğu için yalnızca bu tip kanserler çalışılmıştır. Nonanemik grupta GIS tümürlü olgu sayısı yetersiz olduğundan, karşılaştırılma yalnızca kontrol grubu ile yapılmıştır.

Sindirim sistemi tümörlerinde epo düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Zucker ve arkadaşları da sindirim sistem tümörü ağırlıklı 25 hastanın 22'sinde epo düzeylerini yüksek bulmuşlardır (67). Bizim ve Zucker'in çalışması göz önüne alındığında; epo düzeyinin yüksek olması ile birlikte, aneminin olması kemik iliğinin epo'e duyarsız olduğunu göstermektedir.

GIS kanserlilerde, epo düzeyleri ile Hb ve Hct arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, epo düzeylerinin logaritmik değeri ile Hb ve Hct arasında pozitif yönde ve anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında Hb ve Hct düzeyini azaltan nedenin, epo sentezini de inhibe ettiğini veya sentezin normal olması yanında epo'in tüketiminin arttığını düşünebiliriz.

Epo düzeyi ile ESH arasında negatif yönde bir ilişki bulunmakla beraber aynı ilişki logaritmik epo değeri ile de gösterilmiştir. Halbuki Birgegard kronik artritlerde ESH ile epo arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki saptamıştır (5). Bu gözlemler malignitedeki KHA'nin patogenezinin nispeten farklı olduğunu göstermektedir. Biz Birgegard'ın aksine ESH'nı artıran nedenin epo sentezini inhibe ettiğini düşünmekteyiz.

Ayrıca GIS tümörlerinde, ESH ile Hb ve Hct arasında da negatif yönde bir ilişki bulunmuş; yukarıda açıklandığı gibi ESH'ini artıran nedenin Hb sentezini inhibe ettiği ileri sürülebilir. Epo'in ve logaritmik epo değerlerinin; hastalığın evresi serum demiri ve ferritin ile ilişkisi saptanamamıştır.

Anemik grupta dağılımın homojenliğini bozan yüksek epo düzeylerine rastlanılmıştır. Bazı kanser türlerinde (hiper nefroma, hepatoma ve akciğer kanserlerinde) uygunsuz epo veya epo'ne benzer maddelerin, yapıldığı bilinmektedir (39,40).14. (hiper nefroma), 16. (hepatoma), 3. (akciğer kanseri) hastalardaki yüksek epo düzeyleri bu şekilde açıklanmaktadır.

KHA'nin demir eksikliğinden kolaylıkla ayrılması ile birlikte, ayırıcı tanının yapılamadığı durumlarda kesin tanı ferritin düzeylerine bakılarak konulmaktadır (35). 4 nolu hasta mide kanseri olup KHA'sinin kriterleri bulunmasına rağmen, ferritin düzeyi teknik nedenlerle ölçülememiştir. Bu hastada KHA'sinin demir eksikliğiyle birlikte olabileceği düşünülmüş ve epo düzeyinin yüksekliği bu yolla açıklanabilmektedir.

Bununla birlikte nonanemik gruptaki mesane ve pankreas kanserli iki hastanın yüksek epo düzeyleri yukarıdaki nedenlerle açıklanamamaktadır. Bunun yanında her iki hastada da sigara kullanma alışkanlığı olup yüksek epo düzeyleri sigara kullanımına bağlanmaktadır (27).

Pek çok anemi tipinde olduğu gibi, KHA'de de eritrosit indeksleri incelenmiştir. Çalışmamızda eritrosit indekslerini daha çok tanı kriteri olarak kullandık. Ulaşılabilen yayınlardaki eritrosit indeks yüzdeleri ile verilerimizi karşılaştırdık.

Anemik grupta ortalama MCV değeri $82.62 \pm 12.43 \mu^3$ olup, normal sınırlarda olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. Bu grupta mikrositoz oranı %31.25 olup, Chernow ve Waller %32 olarak bildirilmişlerdir (35).

Grup I'de normosit oranı %50 ve makrosit oranı ise %18.75'dir (35). Ortalama MCHC değeri 30.31 ± 1.21 gr/dl olup bu değer hipokromik olarak değerlendirilmiştir. Anemik grup nonanemik ve kontrol grubu ile anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hipokromi %'si 87.5 olup, Chernow ve Waller %49 olarak bildirilmiştir (35).

Haurani ve arkadaşları ortalama Hb değerleri 5.7-10 gr arasında olan 10 solid tümörlü hastada MCHC değerlerini 25.4-30.2 arasında bulmuşlardır (26).

Cartwright'a göre ise hipokromi oranı kronik infeksiyonlarda %28-50, malignitelerde %44-64 ve RA 'te ise %50-100 oranındadır (8). MCV ve MCHC değerlerindeki farklılık hem hasta sayısının azlığından, hem de hasta gruplarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Nonanemik grupta ortalama MCV değeri $89.97 \pm 5.7 \mu^3$ olup kontrollerle arasında fark bulunamamıştır. Bessman ve arkadaşları ortalama Hb değeri 12.6 ± 3.4 gr/dl olan 32 solid tümörlü hastada ortalama MCV değeri $90.4 \pm 10.6 \mu^3$ bulmuşlardır (3).

Nonanemik grupta mikrositoz yok, makrositoz %20 ve normosit %80 oranındadır. Nonanemik grupta MCHC değeri 31.63 ± 0.99 olup hipokromik değerde olmasına rağmen, kontrol grubu ile farksızdır. Hipokromi oranı ise %70'dir. Anemisiz hipokromi görülmesi, hastalığın aktivitesine bağlı serum demirinin düşmesi ile açıklanmaktadır. Olası ki bu hastalarda serum demirinin düşüklüğü daha anemiye yol açacak düzeye inmemiştir.

VI/ S O N U Ç

Çalışmamızda olgular 3 gruba ayrılmış olup, Grup I anemisi olan kanserli (n=16), Grup II nonanemik kanserli (n=10) ve Grup III sadece GIS kanserli anemik hastalar (n=9) dan oluşmaktadır. Grup IV ise sağlıklı kontrol deneklerdir (n=16).

Ortalama epo değerleri Grup I'de 167.14 ± 160.83 , Grup II'de 120.6 ± 98.9 , Grup III'de 115.63 ± 135.94 ve Grup IV'de 48.25 ± 19.37 mIU/ml'dir. Grup I'in, II'nin ve III'ün ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.

Grup I

- a/ Grup I'de epo düzeyleri ile Hb ve Hct arasında bir ilişki yokken, epo'in logaritmik değerleri ile aynı parametreler arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur.
- b/ Grup I'de hastalığın yaygınlığı ile gerek epo gerekse logaritmik epo değerleri arasında bir ilişki bulunamadı.
- c/ Hastalığın aktivitesi (ESH ve ferritin) ile epo ve logaritmik epo değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- d/ Hastalığın aktivitesi ile epo düzeyleri arasında ilişki bulunmazken, anemi derecesi ile negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki ESH ile gösterilirken ferritin düzeyi ile gösterilemedi.

e/ Serum demiri ile epo, ESH ve ferritin arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

f/ Grup I'de %31.25 oranında mikrositoz, %50 oranında normositoz, %18.75 oranında makrositoz görülmesi ile birlikte; hipokromi oranı %87.5, normokromi ise %15.62'dir.

Grup II

a/ Nonanemik grupta epo ve logaritmik epo değerleri ile tüm parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

b/ Grup II'de serum demiri ile ESH ve evre arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.

c/ Nonanemik grupta Hb ile hastalığın yaygınlığı arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.

d/ Grup II'de mikrositoz yok, normositoz %80 makrositoz %20 ve hipokromi %15.62 oranındadır.

Grup III

a/ Grup III'de hem epo hem de logaritmik epo değerleri ile ESH arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.

b/ Grup III'de epo değerleri ile Hb-Hct arasında bir ilişki bulunmazken; logaritmik epo değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

c/ Grup III'de mikrositoz %55.55, normositoz %44.45 hipokromi %77.77, normokromi ise %22.22 oranlarındadır.

VII/ Ö Z E T

Çalışmamızda kansere bağlı KHA'li olgularda epo düzeyleri ile hastalığın aktivitesi (ESH,Ferritin) ve yaygınlığı arasındaki ilişkiler incelendi. Olgular anemik (Grup I, n=16), nonanemik (Grup II, n=10) ve GIS kanserli (Grup III,n=9; anemik grup içinden seçilmiştir) olarak gruplandırılmış ve kontrol grubu ise 16 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur.

Serum eritropoietik aktivitesi in vivo bioassay ile saptanmıştır. Epo düzeyleri anemik, nonanemik ve GIS kanserlilerde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Anemik grupta epo düzeyleri ile parametreler (Hb, Hct, serum demiri,ESH,ferritin ve evre) arasında bir ilişki bulunmazken, logaritmik epo düzeyleriyle Hb ve Hct arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Aynı grupta Hb ile ESH arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Nonanemik grupta serum demiri ile ESH ve evre arasında negatif yönde; Grup III'de logaritmik epo ile Hb-Hct arasında pozitif ve ESH ile epo arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Sonuçta; ESH ile Hb ve epo arasında negatif yönde, aneminin derecesi ile epo arasında pozitif yönde bir ilişkinin varlığı, epo sentezinin az olduğunu düşündürmüştür. Anemik grupta nonanemik gruba göre epo değerlerinin olması gerekenden daha az olması, epo'in sentezinin azlığı ile birlikte tüketiminin artması ile açıklanmaktadır. Ayrıca yüksek epo düzeyleri ile aneminin görülmesi kemik iliğinin epo'e karşı duyarsızlığına bağlanmaktadır.

VIII/ K A Y N A K L A R

1. Abbas A, Andrew L, Lichtman AH, and Pober JS : Cytokines. Cellular and Molcular Immunology. Abbas A, Andrew L, Lichtman AH and Pober JS eds. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991, pp. 225-244
2. Barutçu UB : Tavşanda Aralıklı Kronik Hipoksik Hipoksi ile Oluşturulan Hipokside Eritropoez ve Eser Elementlerin İncelenmesi. Doktora Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, 1987
3. Bessman JD, Gilmer R and Gardner H : Improved Classification of Anemias by MCV and RDW. Am J Clin Path 80(3): 322-326, Sept 1983
4. Beutler B and Cerami A : Cachectin more than a Tumour Necrosis Factor. N Engl J Med 916 (7): 379-385, 1987
5. Birgegard G, Hallgren R and Caro J : Serum Eritropoietin in Rheumatoid Arthritis and other İnflammatory Arthrities: Relationship to Anemia and the Effect of Antiinflammatory traetement. Br J Haematol 65 : 479-483, 1985
6. Büyükberber S ve Başesme E : Kanserde Hematolojik Komplikasyonlar. Türk Hematoloji ve Onkoloji Dergisi 1:1, 32-39, 1991
7. Calandra T, Boungarten JD, Grau G et al : Prognostic Values of Tumour Necrosis Factor/Cachectin, Interleukin 1, Interferon α and Interferon τ in the Serum of Patients

- with Septic Shock. The Journal of Infection Disease 161: 982-987, 1990
8. Cartwright GE and Lee GR : The Anemia of Chronic Disorders. Br J Haematol 21: 147-152, 1971
 9. Cazzola M, Arasito P, Balloti V and Bergamaschi G : Immunological Reactivity of Serum Ferritin in Patients with Malignancy. Tumori 71 : 547-554, 1985
 10. Champell R : Polyamines and Uremia . Adv Exp Med Biol 223 47:54, 1987
 11. Cox R, Musial T and Gyde OHB : Reduced Erythropoietin levels as a Cause of Anemia in Patients with Lung Cancer. Eur J Cancer Clin Oncol. 22 (4):511-514, Apr 1986
 12. Dainiak N, Hardin J, Floyd V, Callahan M and Hoffman R : Humoral Suppression of Erythropoiesis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis. Am J Med 69:537-544, Oct 1980
 13. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmonti M, Dewey M and Hoffman R : Mechanisms of Abnormal Erythropoiesis in Malignancy. Cancer 51:1101-1106, 1983
 14. Demiroglu H, Özcebe O ve Özdemir O : Kronik Hastalık Anemisinde Eritropoietin Eksikliği. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi Özetler Kitabı, Emre Matbaacılık, Maçka-Istanbul, 21-25 Ekim- 1991

15. Dinarrello CA : Interleukin 1 and the Pathogenesis of the Acute Phase Response. N Eng J Med 314 : (22), 1413-1418 1984
16. Dinarrello CA and Mier JW : Lymphokines. N Eng J Med 317: 940-945, 1987
17. Dordal MS, Wang FF and Goldwasser E : The Role of Carbonhydrate in Erythropoietin Action. Endocrinology 116:2293-2299, 1985
18. Douglas SW and Adamson JW : The Anemia of Chronic Disorders : Studies of Marrow Regulation and Iron Metabolism. Blood 45 (1): 55-65, 1975
19. Erslev AJ : Erythropoietin in Health and Disease. Anemia Current Issues. 2(1):1-12 , 1989
20. Erslev AJ : Anemia of Chronic Disorders. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA eds. Hematology. 4th Edit. International Edition, Mc Graw Hill Book Company 1991, pp.540-546
21. Erslev AJ, Caro J, Kansu E and Silver R : Renal and Extrarenal Erythropoietin Production in Anaemic Rats. Br J Haematol 45:65-72, 1980
22. Erslev AJ, Wilson J and Caro J : Erythropoietin Titres in Anemic, Nonanemic Patients. Lab Clin Med 109:429-433. 1987

23. Evans CG : The Erythrocyte Sedimentation Rate—its use in General Practice. Practitioner 230(1420): 913-5, Oct 1986
24. Faulds D and Sorkin EM : r-HU Epo (Recombinant Human Erythropoietin) A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential in Anemia and the Stimulation of Erythropoiesis. Drugs 6:863-899, 1989.
25. Graber S and Krantz S : Erythropoietin Biology and Clinical Use. Hematopoietic Growth Factors. The Hematology and Oncology Clinics of North America 3(3):369-400, Sept 1989
26. Haurani F, Young K and Togantins LM : Reutilization of Iron in Anemia Complicating Malignant Neoplasms. Blood 22 (1):73-81, 1963
27. Jelkmann W : Renal Erythropoietin : Properties and Production. Rev Physiol Biochem Pharmacol 104:139-215, 1986
28. Jelkmann W and Wiedemann G : Serum Erythropoietin Level : Relationships to Blood Hemoglobin Concentration and Erythrocytic Activity of the Bone Marrow. Klin Wochenschr 68:403-407, 1990
29. Klerk G, Rosengarten PCJ, Vet RJW and Goudomit R : Serum Erythropoietin Titers in Anemia. Blood 58:1164-1170, 1981
30. Koçak IH, Erikçi S and Ünübol ME : Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Klinik Değeri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 9(3):174-181, 1989

31. Konijn AM and Hershko C : Ferritin Synthesis in Inflammation. Br J Haematol 37:7-16, 1977
32. Krantz ISB, Sawyer ST and Savada KI : The Role of Erythropoietin in Erythroid Cell Differentiation. Contr Nephrol 66:25-37, 1988
33. Kurtz A, Eckardt K-U, Tannahill L and Bayer C : Regulation of Erythropoietin Production. Contr Nephrol 66:1-16, 1988
34. Lai P, Everett R, Wang FF et al : Structural Characterization of Human Erythropoietin. J Biol Chem 216:3116-3119, 1986
35. Lee GR : The Anemia of Chronic Diseases. Seminars in Hematology 20 (2): 61-80, 1983
36. Maxim PE and Veltri RW : Serum Ferritin as a Tumour Marker in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Cancer 57 : 305-311 , 1986
37. Mendelson J : Principles of Neoplasia. In : Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 12.Ed. Volume 2, International Edition Mc Graw Hill Inc., 1991, pp.1576-1586
38. Michie HR, Manogue KR, Springgs DR et al : Detection of Circulation Tumour Necrosis Factor after Endotoxin Administration. N Eng J Med 318: 1481-1486, 1988

- 39.Nielsen OJ, Schuster SJ and Kaufman R : Regulation of Erythropoietin Production in a Human Hepatoblastoma Cell Line. Blood 70 (6): 1904-1909, Dec 1987
- 40.Okabe T, Urabe A and Kato T : Production of Erythropoietin-like Activity by Human Renal and Hepatic Carcinomas in Cell Culture. Cancer 55 : 1918- 1923, 1985
- 41.Oppenheim JJ, Ruscetti FW and Connil FT : Cytokines. In: Stites DP. and Terr AI eds. Basic and Clinical Immunology 7th Edit. Middle East Edition, Beirut, 1991 pp.78-100
- 42.Palavan-Ünsal N : Hızlı Büyüme ve Kanserde Poliaminler. Doga - Tr J of Medical Sciences 14 : 1-19, 1990
- 43.Pisa P, Gennene M and Söder O : Serum Tumour Necrosis Factor Levels and Disease Dissemination in Leprosy and Leishmaniasis. The Journal of Infectious Disease 161: 988-991, 1990
- 44.Poll T, Büller HR and Cate HT : Activation of Coagulation after Administration of Tumour Necrosis Factor to Normal Subjects. N Eng J Med 322 : 1622-1627, 1990
- 45.Roodman GD : Anemia of Cancer. Anemia Current Issues 3 : 1-11, 1989
- 46.Roodman DG, Bird A, Hutzler D and Montgomery W : TNF α and Hematopoietic Progenitors. Effect of Tumour Necrosis Factor on the Growth of Erythroid Progenitors CFU-E and

BFU-E and the Hematopoietic Cell Lines. Exp Hematol
15 : 928-935, 1987

47. Sefer A : Kanserli ve Karaciğer Metastazlı Olgulara Biyokimyasal ve Immunolojik Yaklaşım. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne 1989

48. Segal GM, Stuve T and Adamson JW : Spermine and Spermidine are Nonspecific Inhibition of In Vitro Hematopoiesis Kidney International 31 : 72-76, 1987

49. Sherman CD, Calman KC, Eckhardt S, Elsebai I, Fırat D, Hassfeld DK, Paumier JP, Salvadori B : Klinik Onkoloji (Çeviri: Ed. Fırat D ve Arkadaşları) In : Sherman CD, Calman KC, Eckhardt S et al. eds. 4. Baskı, Başbakanlık Yayın Evi, Ankara 1990

50. Sherwood JB, Carmicheal LD and Goldwasser E : The Heterogeneity Of Circulating Human Serum Erythropoietin. Endocrinology 122 : 1472-1477, 1988

51. Sox HC and Liang M : The Erythrocyte Sedimentation Rate. Guidelines for Rational Use. Ann Intern Med 104 (4) : 515-523, Apr 1985

52. Spivak J : The Pharmacokinetics of Erythropoietin. Anemia Current Issues 3 (3) : 1-12, 1991

53. Süer A : İzole Böbreğin Hipoksik Kan ile Perfüzyonundan Elde Edilen Tam Plazma Ekstrelerindeki Eritropoietinin

Assay Hayvanlarında Tespiti. Doktora Tezi. I.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul 1972

54.Sentürk H : Tümör Nekrozis Faktör ve Karaciğer Hastalıklarındaki Rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 10 (6):505-510, 1990

55.Simşek G : Tam Sağlıklı Erişkinlerde Eritrositer Parametreler, Demir Parametreleri ve Eritropoietin İlişkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, I.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul 1988

56.Tang DJ, Yarmin L, Yi L, Choujing S and Yihui L : Serum Ferritin in Normal Subjects and in Some Diseases. Chinese Medical Journal 100 (8):631-635, 1987

57.Terzioğlu M, Çakar L ve Yigit G ; Fizyoloji Pratik Kitabı 2.baskı I.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul 1990

58.Terzioğlu M, Süer A, Önen S : Eritropoez Regülasyon Mekanizmasının İncelenmesi. 1-Hipoksik Koşullarda, Eritropoietin Yapımı ile İlgili Mekanizmasının Araştırılması. 2. Çeşitli Etyolojideki Anemi ve Polisitemi Vakalarında, Kronik Renal Yetersizlikte Plazma Eritropoetik Aktivitenin Saptanması. Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, İstanbul 1976

59.Toktamış N : Hipotiroidi ve Hipertiroidi Oluşturulan Sıçanlarda İntestinal Demir Absorbsiyonunun İncelenmesi. Doktora Tezi I.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji

Anabilim Dalı, İstanbul, 1991

60. Van Dyke V, Contopoulos AN and Williams BS : Hormonal Factors Influencing Erythropoiesis. Acta Haematol 11(4): 203-222, 1954
61. Vural Ö, Gökmen L, Atesal S ve Ergene Ü : Kronik Hastalıklar Anemisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni 16 (3) :109-116, 1984 (Ayrıbasım)
62. Yigit G ve Yigit R : Eritropoetik Stimulan Faktör Etkisinde Eritropoezin Moleküler ve Ultrastrüktürel Değişimleri Hakkında Yeni Görüşler. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1:152-162,1975.
63. Yigit R ve Yigit G : Eritropoetin'in Biyolojik Yapısı ve Hedef Hücre İlişkisi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası. 50: 587-593,1987
64. Ward HP, Kurnick JE and Pisarczyk M : Serum Level of Erythropoeitin in Associated with Chronic Infection, Malignancy and Primary Hematopoietic Disease. J Clin Invest 50:332-335,1971
65. Wilte DL, Angstadt DS, Davis SH et al: Predicting Bone Marrow Iron Stores in Anemic Patients in a Community Hospital Using Ferritin and Erythrocyte Sedimentation Rate. Am J Clin Pathol 90:85-87,1988
66. Worwood M: Serum Ferritin. Clinical Science 70:215-220 1986

67. Zucker S, Lysik RM and Di Stefano J : Cancer Cell Inhibition of Erythropoiesis. J Lab Clin Med 96:770-782 1980
68. Zucker S, Friedman S and Lysik RM : Bone Marrow Erythropoiesis in the Anemia of Infection, Inflammation and Malignancy. J Clin Invest 53: 1132-1138 April 1974
69. Zucker S, Lysik RM and Di Stefano J : Pathogenesis of Anemia in Rats with Walker 256 Carcinosarcoma. J Lab Clin Med. 90 (3):502-510,1977