

## NEOPLASTİK HASTALIKLARDA SUBİKLİNİK TÜKETİM KOAGULOPATİSİ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. J.M. HILL (xx)

Dr. A.S. PARDUE (xxx)

Dr. Metin ÖZTÜRK (xxxx)

**ÖZET:** Yaygın damar içi pıhtılaşma ve tüketim koagülopatisi bir çok hastalıkta intermedier Patogenetik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu mekanizmanın kanserlerin klinik tablosunda ve prognozunda da etkin olabileceğine dair klinik ve laboratuvar deliller vardır. Bu amaçla çeşitli neoplastik hastalıkları olan 81 vakada yaygın damar içi pıhtılaşma yönünden durum incelendi ve prognozla ilişkileri araştırıldı.

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Son 15-20 yıl içinde yapılan geniş klinik, patolojik ve deneysel çalışmalar birçok hastalıklarda yaygın damar içi pıhtılaşmanın ve tüketim koagülopatisinin başlıca temel patojenetik mekanizmalardan biri olduğu ortaya çıkarmıştır (1).

Bugün, bu klinik tabloya 10-15 yıl öncesine göre çok daha sıklıkla rastlandığı bir gerçektir. Bununla beraber bu konuda yayınlanan vak'aların çoğu daha ziyade ağır klinik kanama tablosu gösteren vak'alardan ibarettir. Hastalığın tanısında geliştirilmiş olan laboratuvar metodları bugün sadece klinik yönden belirsiz durumları değil, pek hafif ve klinikte hiç bir belirti göstermeyen yaygın damar içi pıhtılaşma durumlarını da ortaya çıkarabilecek ve değerlendirilebilecek kadar geliştirilmiştir.

Hastalığın tanısı, etiyolojisi, patojenezi ve patolojisi konularında ulaşılan başarılarla rağmen tedavi konusunda aynı derecede varlık gösterilememiştir. Etiyolojik sebebe yönelik tedavinin yanı sıra heparin halen en ümit verici tedavi şekli olmakta devam etmektedir.

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Kliniği Yöneticisi, Prof. Dr.

xx Chief of Hematology and oncology, Director of Resarch, Wadley Institutes of Molecular Medicine, Dallas, Texas, U.S.A.

xxx Director of Medical Education, Wadley Institutes of Molecular Medicine, Dallas, Texas, U.S.

xxxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Kliniği Asistanı.

Bizi bu çalışmayı yapmaya yönelten nedenleri kısaca üç grupta toplamak mümkündür.

1- Lösemilerde, Lenformalarda ve metastaz yapmış kanser vakalarında sublinik yaygın damar içi pıhtılaşmanın muhtemel sıklık derecesi, şiddeti ve devami hakkında bilgi edinmek.

2- Pozitif sonuç veren vakalarda bunun klinik gidiş ve prognoz üzerinde negibi bir etkisi olduğunu öğrenmek.

3- Bu hastalıklarda akut tüketim kuagulopatisi insidansı konusunda bir katkıya varabilmek.

### **MATERYAL ve METOD:**

Materyalimizi 19 aylık bir süre içinde Granwille C. Morton Cancer and Research Hospital, (Dallas-Texas, U.S.A) a yatırılan ve belirli aralıklarla poliklinikte izlenen 35 lösemi, 12 lenfoma ve 34 kanser vak'ası oluşturmuştur. Kontrol olarak alınan 12 vak'a, hikayelerinde hiç bir kanama diyatezi olmadığı edildikten sonra tam bir fizik muayene yapıp şüpheli uyandıran her hangi bir patolojik bulgusu olmayan hasta refakatleri arasından seçilmiştir. Bunların kan örnekleri sabah aç karnına ve aşırı bir fizik aktiviteye başlanmadan önce alınmıştır.

Remisyondaki lösemi vak'aları, her hangi bir iç organda metastaz yaptığı klinik ve laboratuvar bulguları ile ispatlanamamış olan kanser vak'aları, şokda olanlar, enfeksiyonlu ve sepsisli vak'alar, oral kontraseptif kullananlar ve her hangi bir sebeple ameliyat olup aradan en az üç hafta geçmemiş olanlar araştırma kapsamına alınmamıştır.

Çalışmamızda şu kuagulasyon testleri kullanılmıştır:

1- Trombosit sayısı: Orjinal Brecher ve Cronhite tarafından açıklanan metoda göre faz mikroskopu ile yapılmıştır (2).

2- Fibrinojen ölçümü: Topikal Bovin trombini ve kontrol plazma kullanılarak fibrometik metod ile yapılmıştır.

3- Etenol jelesyon testi: Aslı Breen ve Tullis tarafından açıklanan metoda göre yapılmıştır (3).

4- Protamin resipitasyon testi: Kowalski ve arkadaşları tarafından tarif edilen metod'a göre yapılmıştır (4).

5- Trombin zamanı: Aslı Jim, R.T.S. tarafından açıklanan metoda göre yapılmıştır (5).

6- Tanned red cell Hemagglutination inhibition immunoassay: Clarence Merskey ve arkadaşları tarafından açıklanan metoda göre yapılmıştır (6).

Hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşma tanısında etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testleri temel olarak alınmış ve tanı için bu testlerden birinin pozitif olması yeterli kabul edilmiştir. Diğer dört teste ait sonuçlar böylece iki ayrı grupta (Yani etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testlerinin negatif olduğu grupla, bu testlerden birinin veya her ikisinin pozitif olduğu grup) toplanarak karşılaştırılmış ve istatistik değerlendirmeler ona göre yapılmıştır.

Sonuçlarımıza göre her grup hastalıkta yaygın damar içi pıhtılaşması yönünden durum aşağıdaki tabloda görüldüğü gibidir.

Hastalık Grubu	Yaygın damar içi pıhtılaşması				Toplam	
	Olanlar		Olmayanlar			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Lösemi	10	28.6	25	71.4	35	100
Lenfoma	5	41.7	7	58.3	12	100
Kanser	12	35.3	22	64.7	34	100
Toplam	27	33.3	54	66.7	81	100

Tablo I: Üç hastalık grubunda yaygın damar içi pıhtılaşma yönünden durum.

Bu bulgulara göre ortalama olarak her üç lösemi, lenfoma ve kanser vak'asından birinde laboratuvar testleriyle ortaya çıkarılabilen bir yaygın damar içi pıhtılaşma meydana gelmektedir. Yalnız subklinik YDP gösteren bu 27 hastanın sadece 5 tanesinde akut tüketim kuagülopatisi gelişmiş ve ölüme sebep olmuştur ki bu da total hasta sayısının % 6,2 sini ve subklinik YDP gösteren vak'aların da % 18,5 ini oluşturmaktadır.

Kontrol grubu ve hastalara ait trombosit, fibrinojen, trombin zamanı ve TRCHİİ değerleri, YDP gösteren ve göstermeyen vak'alarda iki ayrı grup halinde hesaplanarak karşılaştırmaları yapılmış ve istatistik yönden değer taşıyan durumların (bulguların) bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Bu sonuçlar Tablo II,II,IV ve V gösterilmektedir.

Vak'alar	Ortalama Tromb. Sayı	Farklarının istatistik önemi	
A- Kontrol	411508		
B- Lösemi YDP +	59079	AB Farkı	P<0,01
C- Lösemi YDP -	111150	AC Farkı	P<0,01
		BC Farkı	Önemli değil
D- Lenfoma YDP +	245666	AD Farkı	P<0,01
E- Lenfoma YDP -	268600	AE Farkı	P<0,01
		DE Farkı	Önemli değil
F- Kanser YDP +	315631	AF Farkı	Önemli değil
G- Kanser YDP -	355854	AG Farkı	" "
		FG Farkı	" "

TABLO II: Kontrol Grubuna ve Hastalara Ait Ortalama Trombosit Sayılarının Karşılaştırmalı Durumu.

Vak'alar	Ortalama % mg Fibrinojen	Farkların istatistik önemi	
A- Kontrol	337,5		
B- Lösemi YDP +	395,1	AB Farkı	Önemli değil
C- Lösemi YDP -	394,3	AC Farkı	” ”
		BC Farkı	” ”
D- Lenfoma YDP +	331,7	AD Farkı	Önemli değil
E- Lenfoma YDP -	443,3	AE Farkı	Önemli değil
		DE Farkı	” ”
F- Kanser YDP +	551,6	AF Farkı	Önemli değil
G- Kanser YDP -	678,8	AG Farkı	P<0,01
		FG Farkı	Önemli değil

TABLO III : Kontrol Grubuna ve Hastalara Ait Ortalama Fibrinojen Değerlerinin Karşılaştırmalı Durumu.

Vak'alar	Ortalama Trm.Zam.(Sn)	Farkların istatistik önemi	
A- Kontrol	18,6		
B- Lösemi YDP +	89,3	AB Farkı	P<0,01
C- Lösemi YDP -	19,8	AC Farkı	Önemli değil
		BC Farkı	P<0,01
D- Lenfoma YDP +	28,8	AD Farkı	P<0,01
E- Lenfoma YDP -	20,7	AE Farkı	Önemli değil
		DE Farkı	P<0,01
F- Kanser YDP +	26,3	AF Farkı	P<0,01
G- Kanser YDP -	19,3	AG Farkı	Önemli değil
		FG Farkı	P<0,01

TABLO IV: Kontrol Grubuna Ve Hastalara Ait Ortalama Trombin Zamanı Değerlerinin Karşılaştırmalı Durumu.

Vak'alar	TRCHİİ m. gr/cm3	Farkların istatistik önemi	
A- Kontrol	0,9		
B- Lösemi YDP +	43,7	AB Farkı	P<0,01
C- Lösemi YDP -	7,9	AC Farkı	Önemli değil
		BC Farkı	P<0,01
D- Lenfoma YDP +	54,4	AD Farkı	P<0,01
E- Lenfoma YDP -	13,8	AE Farkı	Önemli değil
		DE Farkı	P<0,01
F- Kanser YDP +	56,3	AF Farkı	P<0,01
G- Kanser YDP -	8,9	AG Farkı	Önemli değil
		FG Farkı	P<0,01

TABLO V: Kontrol Grubuna ve Hastalara Ait Ortalama TRCİİ Değerlerinin Karşılaştırmalı Durumu.

Çalışmamızda  $\text{cm}^3$  de 0 ile 10 microgram arasındaki fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri değerleri normal kabul edilmiş yayınlarda göz önünde bulundurularak bunun üzerindeki değerler kesin olarak onormal sayılmıştır.

Çalışma kapsamına gören 81 vak'anın 38'i (% 46,9) çalışmaların tamamlanmasını izleyen ilk iki ay içinde ölmüşlerdir. Yaygın damar için pıhtılaşması olan hastalarla olmayanlar arasındaki ölüm sıklığı ve sebeplerine ait bulgular tablo VI'da gösterilmiştir. Bu bulgular yaygın damar içi pıhtılaşması olan lenfoma ve kanser vak'alarında ölüm yüzdelerinin ve bunlar arasında ölüm sebebi olarak kanamanın yaygın damar içi pıhtılaşması olmayanlara rağmen daha yüksek oranla bulunduğunu ortaya çıkarmaktadır.

VAK'ALAR	Hayatta Olanlar		Kanamada Ölenler		Diğer nedenle ölenler		Toplam Vak'a Sayısı
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Lösemi YDP +	5	26,3	3	42,9	2	22,2	10
Lösemi YDP —	14	73,7	4	57,1	7	77,8	25
<b>TOPLAM</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>35</b>
Lenfoma YDP +	2	25	—	—	3	75	5
Lenfoma YDP —	6	75	—	—	1	25	7
<b>TOPLAM</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>12</b>
Kanser YDP +	4	23,5	3	75	5	38,5	12
Kanser YDP —	13	76,5	1	25	8	61,5	22

TABLO VI : Hayatta Olan ve Ölen Vak'aların Yaygın Damar içi Pıhtılaşması Durumuna Göre Dağılımı.

Sonuç olarak, hastalarda başlıca patojenik mekanizmalardan biri olan yaygın damar içi pıhtılaşma, resmisyonda olmayan 35 lösemi, 12 lenfoma ve metastaz yapmış 34 kanser vak'asında en az ikişer defa olmak üzere araştırıldı. Şu bulgular elde edildi:

1- Yaygın damar içi pıhtılaşma sıklığı lösemilerde % 28,6 lenfomalarda % 41,7 ve kanserlerde % 35,3 bulundu. Bulgularımıza göre 3 akut lösemi ve 2 kanser vakasında akut tüketim kuagülopatisi gelişerek, hastalar durdurulamayan kanamalarla öldü.

2- Trombosit sayımı ve fibrinojen ölçümlerinin subklinik yaygın damar içi pıhtılaşma tanısında faydalı olamayacakları, fakat normal fibrinojen değerlerinin kanser vak'alarında bu komplikasyonun varlığına delil sayılabileceği kanısına varıldı.

3- Kontrol vak'aların hiç birinde pozitivite göstermeyen etanol jelesyon ve protamin presipitasyon testleri sıra ile lösemilerde %28,2 ve %30,8; lenfomalarda %16,7 ve %25; kanserlerde ise %21,1 ve %29,3 oranlarında pozitif bulundu.

4- Trombin zamanı ve TRCHİİ sonuçları her üç grup hastalıkta yaygın damariçi pıhtılaşması olanlar ve olmayanlar arasında önemli farklar gösterdiğinden bu testlerin tanıda faydası olabileceğine inanıldı.

5- TRCHİİ sonuçları akut lösemi ve lenfoma vak'alarının %50 sinde kanser vak'alarının ise %44 ünde anormal derecede yüksek bulundu.

6- Yaygın damariçi pıhtılaşması olanlarda, olmayanlara göre mortalite daha yüksek ve ölüm nedeni olarak kanama daha fazla bulundu. Ayrıca, her üç grup hastalıkta yaygın damariçi pıhtılaşma yönünden çok belirgin bir benzerlik olduğu saptandı.

### TARTIŞMA:

Neoplastik hastalıklarda tromboz ve kanama arasındaki ilişkilere ait ilk gözlemler yüzyıl kadar geriye gider. 1873 te Trousseau(7), 1900 yılında ise Osler ve Mc Crae (8), Kanser ve venöz tromboz arasındaki ilişkilere ilk olarak dikkati çekmişlerdir. Bu kombinasyon sonradan Trousseau belirtisi olarak adlandırılmıştır. Kanserli hastalarda kanamaya sıklıkla rastlanmasına ait gözlemlerde yaklaşık olarak aynı zamanda başlamış, fakat sebep olarak hemen daima damarların tümör tarafından direkt invazyonu ve aşınarak yırtılması düşünülmüş, hemostatik bir bozukluk söz konusu edilmemiştir. Bu konuda ilk gözlem 1930 da Jürgens ve Trautwein (9) tarafından, kemik iliğine yaygın metastazları olan bir prostat kanseri vak'ası üzerinde yapılmış, Hastadaki şiddetli kanama diyatezi %60 mg'a kadar inmiş olan hipofibrinojenemi ile açıklanmıştır. Araştırmacılar bu hipofibrinojenemi açıklayabilmek için kemik iliğinin fibrinojen yapımında bir rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Bunu, hipofibrinojenemi ile birlikte kanama diatezi gösteren diğer tip kanserlere ait yayınlar izlemiştir (10).

Hipofibrinojenemi konusundaki başlıca buluşlardan biri 1952 de Tagnon ve arkadaşlarının (11) yine bir prostat kanseri vak'asında hasta plasmasının ve tümör ekstresinin fibrinolitik aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmaları olmuştur. Burada, hipofibrinojenemi yanında faktör II ve V'inde azaldığı gösterilmiş ve bu tarihten sonra literatürde buna benzer bir çok vak'alar yayınlanmaya başlanmıştır. Bu arada, metastaz yapmış diğer tip kanser vak'alarında da fibrinolitik aktivitede artma olabileceği ve bu sırada sadece faktör II ve V'in değil faktör VIII ve trombositlerle koagülasyon sırasında kullanılmayan diğer faktörlerin de azalma gösterebileceği dikkati çekmiştir. Bazı kanser vak'alarında plazmada yüksek miktarda kriyofibrinojenin saptanması, bu maddenin fibrinojenin fibrine polimerizasyonunda bir ara ürün olarak düşünülmesi nedeniyle anormal bir damariçi pıhtılaşmanın varlığına delil sayılmıştır (12,13).

Bu arada kanın pıhtılaşması ile kanser metastazları ve lokalizasyonları arasındaki ilişkilerde açıklanmaya çalışılmış ve yüzyılın başlarında Schmidt (14) kanser nedeniyle ölen hastaların akciğerlerini incelediğinde pulmoner arterin küçük dallarında damar duvarlarına yapışmış kanser hücrelerinin trombosit kümeleri ve fibrin ağları ile çevrili olduğunu görmüştür. Schmidt'in gözlemleri daha sonraki post mortem histopatolojik çalışmalar ve özellikle Wood (15) tarafından yapılan hayvan deneyleriyle de doğrulanmıştır. Bu araştırıcı tavşanların kulak memesi ve mezenterik arteri içine enjekte edilen asitik ve kanser hücrelerinin damar endoteline yapıştığını, bunu hücrenin çevresinde bir fibrin ağı oluşumunun izlediğini göstermiştir. Bu gözlem dolaşım kanındaki neoplastik hücrelerin damar içinde fibrin formasyonuna sebep olabileceğini kesin olarak göstermektedir. Bu olaydan tümör hücreleri tarafından salgılanan tromboplastine benzer maddeler, musin ve bazı proteolitik enzimler sorumlu tutulmuşsa da rol oynayan asıl faktörün ne olduğu kesinlikle bilinmemektedir.

O. Meara 1952 de CCF yani "kanser koagulatif faktör" kavramını ileri sürmüştür (16). Bu araştırmacıya göre CCF kanser hücrelerinde ve fetal dokularda daima bulunan, fakat kolon hariç erişkin insan dokularında bulunmayan bir maddedir. Bu madde kanser hücrelerinin çevresinde bir fibrin ağı oluşumuna yol açmakta ve bu hücreler fibrinolitik aktiviteden yoksun oldukları için hücre ve fibrin kümeleri eritemeyip organizasyona uğramaktadır. Böylece metastatik odaklar meydana gelmektedir. İnsan ve hayvan tümörlerinde florasan antikor metodu ve otoradiografi ile fibrinin gösterilmesi de bu gözlem ve düşüncesini destekler özelliktedir.

Bütün bunlar araştırmacıları kanserlerin, özellikle yüksek trofoblastik gücü olan tiplerin yaygın damar içi pıhtılaşmaya ve bunu takiben de hipofibrinopeniye, daha doğrusu tüketim koagülopatisine yol açabileceği noktasına getirmiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, bu konuyla ilgili olarak derleyebildiğimiz literatürdeki sonuçlarla bir hayli bağdaşmaktadır (17-20). Whitecar (21) akut lösemide ölümlerin % 30'unun kanamalardan ileri geldiğini ve bunların da % 30'unda sebebin yaygın damar içi pıhtılaşmasına ait olduğunu 50 vak'alık bir çalışmaya dayanarak bildirmiştir. Akut yaygın damar içi pıhtılaşma gösteren stem-cell, myeloblastik, lenfolblastik ve monoblastik lösemi vakalarına dair yayınlanlara literatürde seyrek olmayarak rastlanmaktadır (22-24). Ayrıca akciğer, safra kesesi, mide, kolon, pankreas, meme, ovaryum, malign melanoma, rabdomyosarkoma ve kaynağı saptanamayan diğer kanser vak'alarında da akut tüketim koagülopatisi görüldüğüne dair birçok yayın vardır (10,25,26,27). Fakat bu tip hastalıklarda subklinik ve klinik tüketim koagülopatisi insidensine ait bir yayına rastlayamadığımızdan bulgularımızı insidens yönünden karşılaştırmak ve kontrol etmek olanağı haliyle bulunamamıştır. Aynı şekilde tüketim koagülopatisi veya yaygın damar içi pıhtılaşması bulunan hastalık vak'alarıyla, bu komplikasyonu bulunmayan vak'aların yaşam süreleri ve ölüm nedenlerine ait bir ça-

ışmaya da incelediğimiz literatürde rastlayamadık. ve bu yüzden yine bir kar-  
şılattırma yapma olanağı bulamadık.

## SUMMARY

### SUBCLINIC INTRAVASCULAR CLOTTINGSIN NEOPLASTIC DISEASES

Diffuse intravascular clotting and consumption coagulopathy are accepted  
one of intermediary mechanisms in pathogenesis of many diseases. There are  
clinical and laboratory evidences that this mechanism is possibly operative on  
clinical features and prognosis of cancers. This is the reason that diffuse intravascular  
clotting was investigated in 81 cases with different neoplastic diseases and  
relations to prognosis were 3valuated.

## KAYNAKLAR

- 1- Mc Kay, D.G.: Disseminated intravascular Coagulation. An Intermediary  
Mechanism of Disease. Harper and publishers. N. York, 1965.
- 2- Brecker, G., Cronkite, E.P.: Morphology and enumeration of human blood  
platelets. J. App. physiol. 3: 365, 1950.
- 3- Kowalsky, E., Budzynski, A., Kopec, M. et al.: Circuleting Fibrinogen qe-  
gradation products (FDP) in dog lblood after intrevenous thrombin infusion.  
Thromb. Diath. tlæmorrh. 13:12-42, 1965.
- 4- Mengel, C.E., Frei, Elll.. Nachmann, R.: Hematology, Year Book of Medical  
Publishers Inc., 1972, p. 676.
- 5- Jim, R.T.S.: A study of plasma thrombin time. Y. Lab. Clin. Med. 50: 45, 1957.
- 6- Merskey, C., Kleiner, G.J., Johnson, A,J,: Quantitative estimation f spit  
products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment.  
Blood, 28:28, No 1, 1966.
- 7- Trousseau, A.: Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de HParis, 45 th ed., J.-B.  
Bailliere et fils, Paris, Vol. 3, 1877, p. 94.
- 8- Osler, W., Mc Crae, T.: Latent cancer of the stomach, Philadelpia Med.J.  
S. 245, 1900
- 9- Jurgens, R., Trautwein, H.: Über fibrinopenia (fibrinogenopenie) beim er-  
wachsenen, nebst bemerkungen uber die Herkunft des fibrinogens, Dtsch.  
Arch. Klin. Med. 169: 28, 1930.
- 10- Frick, P.G.: Acute hemorrhagic syndrome with hlpofibrinogenemia in me-  
tastatic cancer. Acta Hæmat. (Basel) 16: 11, 1956.



- 11- Tagnon, H.J., Whitemore, W.F. Jr., Shulman, N.R.: Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate, *Cancer*. 5: 9, 1952.
- 12- Korst, D.R., Krotchvil, C.H.: "Cryofibrinogen" in case of lung neoplasm associated with thromboflebitis migrans, *Blood*: 10: 945, 1955.
- 13- Mosesson, M.W., Colman, R.W., Sherry, S.: Chronic intravascular coagulation syndrome: Report of a case with special studies of an associated plasma cryoprecipitate "cryofibrinogen". *New Engl. J. Med.* 278: 815, 1968.
- 14- Brinkhaus, K. M., Wright, I.S., Koller, R, Streuli, F., Duckert, F. Diffuse intravascular clotting, F.K. Schattauer-Verlag. Stuttgart, 1966. p. 147.
- 15- Wood S. Jr.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. *Arch. Path.*, 66:550-568, 1958.
- 16- O'Meara, R.A. Q.: Coagulative properties of cancers. *Irish. J. Med. Sci.*, 6: 474-479, 1958.
- 17- Baker, W.G., Bang, N.U., Nachman, R.L., Raafat, F., Horowitz, H.I.: Hypofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated with heparin: With autopsy findings of widespread intravascular clotting. *Ann. Intern. Med.* 61: 116, 1964.
- 18- Didisheim, p., Trombold, J.S., Vandervort, R.L.E., Mibashan, R.S.: Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. *Blood*. 23: 717, 1964.
- 19- Edson, J.R., Krivit, W., J.G., Sharp, H.L.: Intravascular coagulation in acute stem-cell leukemia successfully treated with heparin. *J. Pediat.*, 71:342, 1967.
- 20- Pittman, G.R., Senhauser, D.G., Lowney, J.F.: Acute promyelocytic leukemia. A report of 3 autopsied cases. *E. Amer. J. Clin. Path.*, 46: 214, 1966.
- 21- Whitecar, J.P. Jr.: Disseminated intravascular coagulation in patient with acute leukemia. *proceedings of the American association for Cancer Research*, April, 1971..
- 22- Niemetz, J., Nassel, H.L.: Activated coagulation factors: In vivo and in vitro studies, *Brit. J. Haemat.* 16:337, 1969.
- 23- Brown, R.C., Campbell, D.C., Thompson, J.H. Jr.: Increased fibrinolysis with malignant disease. *Arch. Intern. Med.* 109: 901, 1962.
- 24- Girolamy, A., Clifton, E.E.: Fibrinolytic and proteolytic activity in acute and chronic leukemia. *Amer. J. Med. Sci.*, 251: 638, 1966.
- 25- Biben, R.L., Tyan-M. L.: Hemorrhagic diathesis in carcinoma of the stomach. A case report, *Ann. Intern. Med.* 49: 917, 1958.

26- Rosner, F., Ritz, N.D.: The defibrination syndrome. Arch. Intern. Med., 117: 17, 1966.

27- Johnson, A.J., Merskey, C.: Diagnosis of diffuse intravascular clotting. its relation to secondary fibrinolysis and treatment with heparin; Thrombos. Dathes. Haemarch. (Stutg). Suppl., 20: 161, 1966.

13- Maccioni, M.W., Collins, R.W., Shetty, S.: Diffuse intravascular coagulation syndrome: Report of a case with special studies of an associated plasma lation syndrome. (cytoprecipitate cryofibrinogen). New Engl. J. Med., 278: 812, 1968.

14- Brinkman, K.M., Wright, S., Koller, R., Strifeil, F., Döckert, F.: Diffuse intravascular clotting. F.K. Schöner-Verlag, Stuttgart, 1966, pp. 17.

15- Wood, S.H.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. Arch. Path., 65: 550-568, 1958.

16- O'Meara, R.A.O.: Coagulative properties of tumours. Irish J. Med. Sci., 6: 474-479, 1928.

17- Baker, W.G., Bang, N.U., Nechman, R.L., Raskin, F., Horowitz, H.I.: Hypofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated with heparin: With autopsy findings of widespread intravascular clotting. Ann. Intern. Med. 61: 116, 1964.

18- Dighe, P., Tombold, J.S., Vandevyort, R.I.E., Mirshah, R.S.: Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. Blood, 23: 717, 1964.

19- Edson, J.R., Kavit, W.J.G., Sharp, H.I.: Intravascular coagulation in acute stem-cell leukemia successfully treated with heparin. J. Pediat., 71: 342, 1967.

20- Bitman, G.R., Schaner, D.G., Lowry, J.F.: Acute promyelocytic leukemia. A report of 3 autopsied cases. Hamer. J. Clin. Path., 40: 214, 1966.

21- White, J.J.: Disseminated intravascular coagulation in patient with acute leukemia. Proceedings of the American Association for Cancer Research, April, 1971.

22- Nemetz, A., Nessel, H.I.: Activated coagulation factors in vivo and in vitro studies. Brit. J. Haematol. 10: 337, 1969.

23- Brown, R.C., Campbell, D.C., Thompson, J.H.I.: Increased fibrinolysis with malignant disease. Arch. Intern. Med. 109: 401, 1962.

24- Ortolano, A., Cimino, E.: Fibrinolytic and proteolytic activity in acute and chronic leukemia. Amer. J. Med. Sci., 251: 638, 1966.

25- Ribon, L., Wynn-McL. Hemorrhagic diathesis in carcinoma of the stomach. A case report. Ann. Intern. Med. 49: 917, 1958.