

NEOPLASTİK HASTALIKLARDA ANEMİ SORUNU

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (X)

Dr. Oktay ERGENE (XX)

Dr. Ülkü ERGENE (XX)

Ö Z E T

Neoplastik hastalıklarda anemi çok sık rastlanan bir bulgu olup patogenezinde bir çok nedenler rol oynar. Ayrıca, hem hastalığın erken tanısı ve fizyopatolojisi konusunda yardımcı olması, hem de düzeltilmesi gereken ağır bir semptom oluşturmaya yönlerinden önem taşır..

Neoplastik hastalıkların semptomatolojisinde anemi, diğer bir çok belirti ve bulgulardan daha sık rastlanan bir durum olmasına rağmen, gerek klinik pratiğinde, gerekse araştırma yönünden üzerinde yeterince durulmadığı izlenimini vermektedir. Bazı neoplastik hastalıklarda çok nadiren polisitemiye rastlanması her nedense aşırı bir bilimsel küriyozite ve araştırma nedeni olabildiği halde, anemi hiç bir zaman bu kadar derin bir ilgi ile karşılaşmamakta ve üzerinde yeterince durulmamaktadır. Halbuki bu komplikasyon az yada çok, hemen her neoplastik hastalıkta ortaya çıkan ve hastanın fizik direncinin hızla tükenmesine yol açan başlıca etkenlerden biri durumuna gelir. Anemiler üzerinde titizlikle durulmasının, neoplastik hastalıklar açısından önemi başlıca üç noktada toplanabilir :

1. Anemi neoplastik hastalıklarda bazen çok erken bir belirti olabileceğinden, üzerinde titizlikle durularak nedeninin araştırılması erken tanı olanağı sağlar(1).
2. Aneminin rasyonel bir şekilde tedavisi ile hastada semptomatik olarak büyük bir düzeltme sağlanır.
3. Bu hastalarda anemi nedenlerinin derinlemesine araştırılmaları ile neoplazmaların patogeneze ve fizyopatolojileri konusunda yeni bilgiler elde edilebilir.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başk. Prof.

(xx) " " " " " " araştırma görevi.

Tipi ne olursa olsun, neoplastik hastalıklar pratik olarak hemen daima anemi ile komplike olmaktadır. Klinikte bu problemin üzerinde fazla durulmayı belki de ona çok sıklıkla rastlanması ve alışılmış olmasından dolayı olabilir. Yalnız hekim hastalarındaki anemiye karşı psikik bir tolerans kazanmış olsa bile hastanın kendi bünyesindeki bu organik durumu tolere edebileceği çok şüphelidir. O halde yapılması gereken, hastadaki aneminin nedenlerini araştırarak bir an önce ortaya çıkarmak ve bilinçli bir şekilde tedavi etmektir.

Konuyu incelerken araştırılan kaynakların hiç birinde, neoplastik hastalıklarda anemi nedenlerini bir başlık altında klasifiye eden bir tabloya rastlanmamıştır. Vereceğimiz sınıflandırma, hiç bir dergi yada klâsik ders kitabından alınmış olmayıp, bu konuda derleyebildiğimiz bilgilerin ışığı altında düzenlenmiştir. Burada morfolojik klasifikasyon yerine etiyo-patogeneze dayanan bir klasifikasyonun seçilmesinin nedeni bu ikinci şeklin bize daha didaktik görünmesindendir. Bu noktada fikir ayrılıklarının olacağı pek doğaldır.

NEOPLASTİK HASTALIKLARDA ANEMİLER

(Etiyopatogenetik Sınıflandırma)

I- KANAMALAR : Akut

Subakut

Kronik

II-ERİTROSİTLERİN AŞIRI YIKIMI (Hemoliz) :

A- Ekstrakorpüsküler Nedenler :

1. Antikorlar (Sıcak ve soğukta etkin)

- Lenfomalar

- Kr. lenfatik lösemi

- Waldenström hastalığı

- Diğer neoplazmalar

2. Aşırı splenik sekestrasyon ve destrüksiyon

a- Dalağın primer neoplazmaları (Lenfomalar, myelofibrozis)

b- Dalağın neoplastik infiltrasyonu ve invazyonu

- Lösemiler

- Kanser metastazları

- İntrasplenik kanamalar

- c- Dalağın, splenik venöz: bası veya portal bası sonucu konjeksiyonu
- d- Dalağın Kr. inflamasyon ve neoplazmalara bağlı (immün?) stimulasyon sonucu hiperplazi ve hiperfonksiyonu.

3. Eritrositlerin travmatik zedelenmesi

(Eritrosit fragmantasyon sendronları)

a- İntratümöral

- Dev hemanjiomalar
- K.C. Hemanjiocodoteliomaları
- Tümör vasküler yatağı patolojileri

b- Ekstratümöral

Primer olarak tümöre bağlı nedenler

- Müsin salgılanması
- CCF (Kanser koagulatif faktör)

Sekonder olarak tümöre bağlı nedenler.

- İnfeksiyonlar, sepsis.

B- Korpusküler Defektler :

1. Porfirin metabolizması bozukluğu

(Bazı hematoma vak'alarında porfirin metabolizması bozukluğu)

III- ERİTROSİT YAPIM EKSİKLİĞİ :

A- Esansiyel Maddelerin Eksikliği:

1. B12 vitamini eksikliği.

a) Gıda ile eksik alım (iştahsızlık, kusma)

b) Emilim bozukluğu :

- İntrinsik faktör eksikliği (anti İF-antikorlar, gastrik rezeksiyon)
- İntestinal hastalıklar (lenfomalar, lösemik infiltrasyon)

c- Tüketimin artması : Neoplastik doku tarafından kullanılma

2. Folik Asit Eksikliği :

a- Gıda ile eksik alım (iştahsızlık, kusma)

b- Emilim bozukluğu (İntestinal lenfoma, lösemik infiltrasyon)

c- Tüketimin artması (Neoplastik doku tarafından kullanılma)

d- C Vitamini eksikliği

3. Hormonal Eksiklik veya blokaj :

a- Eritropoetin eksikliği

b- İneffektif eritropoetin salgılanması

c- Diğer hormon eksiklikleri (sürenal korteks hormonları, adrojenler...)

4. Protein eksikliği : (Yetersiz beslenme, emilim bozukluğu, tüketim artması).

5. Koenzim-A Eksikliği (?)

6. Demir eksikliği

a. Gıda ile eksik alım

- Besinlerde demir eksikliği
- İştahsızlık
- Kusma
- İshal

b- Emilim yetersizliği

- Aklorhidri
- Gastrik rezeksiyon
- Gastro-enterostomi, vagotomi
- İntestinal neoplazmalar
- Sek-İntestinal infeksiyonlar

c- Eksternal kanamalar

- G. İntestinal
- Genito- uriner
- Pulmoner
- Nazal

B- Kemik İliği Çalışmasında Bozukluk

1. Demir kullanımının Bozulması

(Sideroblastik ve kr. hastalık anemileri)

a- Kan yapan organların primer neoplastik hastalıkları.

Lösemiler

Myelofibrozis

b- Diğer neoplazmalar

- Hodgkin hastalığı
- Non-Hodgkin lenfomalar
- M. Myeloma
- Karsinomalar

- Neoplazmalara bağlı sekonder infeksiyonlar

c- Antineoplastik ilaçlar

- N. Mustard

- Melphalen

- MTX, Cyclophosphamide

- İyonize radyasyon

- V.b.

2. Hemopoetik Dokuların Neoplastik Replasmanı

a- Lösemiler

b- M. Myeloma

c- Lenfomalar

d- Kanser metastazları

3. Sekonder Hipersplenizm (Hemopoez Üzerine İnhibitör Etki)

a- Dalagın primer ve sekonder neoplazmaları

b- Vena porta veya splenika üzerine neoplastik baskı sonucu konjestif splnomegali ve hipersplenizm.

c- İntrasplenik kanamalar

d- Neoplazmaya (İmmun?) ve infeksiyonlara bağlı dalak hiperplazisi ve hiperfonksiyonu.

4. Pür Eritroid Aplazi

a- Timomalar

5. Tümör polipeptitlerinin dokulardaki enzim çalışmasını bozması

(Böbrek, sürrenal, karaciğer)

IV- RÖLATİF ANEMİLER :

A- Plazma Volümünde Gerçek Artış

1. Deney hayvanları

2. Makroglobulinemi vak'aları

B- Plazma Dilusyonu (Su retansiyonu)

1. Schwartz-Bartter Sendromu

V- ÇOK NEDENLİ ANEMİLER :

- Yukardaki dört grupta belirtilen nedenlerden bir kaçının birlikte etki etmesiyle oluşan anemiler.

Bu sınıflandırmada, sıralamış olduğumuz anemi nedenlerinin hangisinin ne sıklıkta görüldüğünü rakamlarla cevaplamaya olanak yoktur. Hangi etkenin ne derecede etkili olduğunu söylemekte olanak dışıdır. Vermiş olduğumuz sınıflandırmadaki nedenler üzerinde şimdi, ayrı ayrı ve kısaca durmakla yetineceğiz.

I- Kanamalar : Hastanın dikkatini çeken ilk belirti olabilir. Yalnız çok hafif hematemez ve melenaların gözden sıklıkla kaçtığı bir gerçektir. Halbuki hemoptizi için durum aynı olmayıp en dikkatsiz bir hasta bile balgamında çizgi şeklindeki bir kanı derhal farkedebilir ve bu, onu hekime götürmek için yeterli bir neden olabilir.

G.İ. kanserlerde, tümör nedeniyle abondan kanama seyrek rastlanan bir durumdur. Buna karşılık sızıntı şeklinde kronik kanamaların çok daha yüksek bir insidensi olması beklenir. Bir istatistik sonucuna göre G.İ. hastalıklar arasında neoplazmalar kanamaya bağlı olarak demir eksikliği anemisine yol açma bakımından çok gerilerde bir sebep oluşturlar ve % 2 oranındadırlar (2). Halbuki G.İ. kanser vak'alarının büyük çoğunluğunda, kanama ile açıklanması mümkün olmayacak kadar derin bir anemi durumu vardır ve bu da diğer etkenlerin işe karıştığını düşündürür.

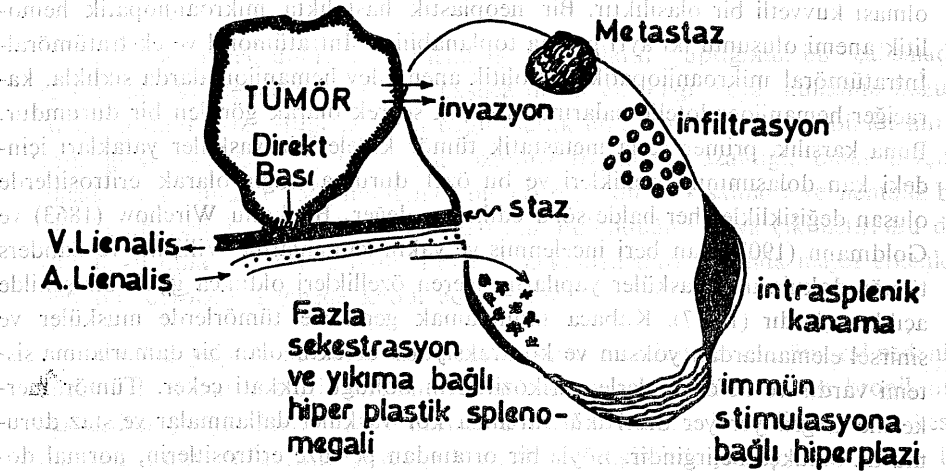
Pulmoner kanserlerde kanama, yani hemoptizi, anemiye yol açan pratik bir sorun olmaktan çok, erken tanı olanağı sağlaması bakımından önem taşır (3). Pulmoner kanserlerde kanama, vak'aların % 5'inde ilk semptomlardan biri olarak ortaya çıktığı halde ilerlemiş vak'aların % 60 kadarında klinik tabloya katılır. Genital ve üriner kanamalar ise hem kanser tanısı koyduracak erken bir belirti olabilmeleri; hemde hızla anemiye yol açabilecek kadar fazla olabilmeleri yönünden klinik önemleri fazladır.

Maligniteler içinde hemen her zaman kanamalarla kendini belirleyen bir grup hastalıkta akut lösemilerdir. Bilindiği gibi bu hastaların büyük çoğunluğu deri ve mukoza kanamaları, yani peteşi ve ekimozlar nedeniyle derhal hekime baş vururlar. Çok az bir kısmında ise ansızın başlayan ve sık sık tekrarlayan burun kanamaları dikkati çeken ilk belirti olur. Akut lösemilerde kanamanın başlıca nedeni trombositopeni ise de (4,5) yaygın damar içi pıhtılaşma ile sekonder fibrinolizin de burada büyük katkıları olduğu sanılmaktadır. Bu hastalarda kanamalar, anemiye yol açan bir neden olmaktan çok, vital organlarda ağır fonksiyon bozukluklarına sebep olarak ani ölümler oluşturmaları yönünden büyük önem taşırlar.

II- Eritrositlerin Aşırı Yıkımı : Burada, anormal ve kompanse edilemeyen bir hemoliz vardır ve bunun başlıca nedenleri ekstrakorpüsküler kaynaklıdır. Sıcak ve soğukta etkin antikorlarla oluşan hemolitik anemiler, bilindiği gibi, edinsel tipteki otoimmün hemolitik anemilerin enteresan ve başlıca gruplarından

birini oluştururlar (6). Burada bireyin bünyesindeki ağır immun değisikliklerin nasıl oluştuklarını ve neler olduklarını tam olarak bilmiyoruz. Hemen hemen kesinlikle bilinen bir durum, hastada kendi eritrosit antijenlerine karşı otoantikorların oluşması ve bunun sonucunda coombs pozitif bir hemolitik aneminin ortaya çıkmasıdır. Lenfomalar, kronik lenfatik lösemi ve Waldenström hastalığında daha sık; diğer neoplazmalarda ise daha seyrek olarak görülen bu tip otoimmun hemolitik anemilerde, çok ender de olsa antikor saptanamayabilir ve Combs testi negatif çıkar. Bu tip neoplastik hastalıklarda otoimmun hemolitik anemi insidensi hakkında literatüre dayanık bir rakam bildirilememektedir.

Eritrositlerin aşırı yıkımına yol açan nedenler arasında ikinci planda splenik sekestrasyon ve destrüksiyon durumlarından söz etmek gerekir. Bir neoplastik hastalıkta dalağın, bu neoplastik hastalıkla ilgili olarak ne gibi etkilenmelere uğrayacağı şekil 1 gösterilmeye çalışılmıştır. Sınıflandırmanın bu kısmında yapı ve fonksiyon bakımından anormal duruma gelmiş dalağın, kemik iliği üzerin-

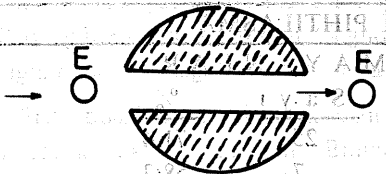


şekil 1: Neoplastik hastalıklarda splenik patolojiye yolaçan çeşitli nedenler.

deki hemopoezi baskılayıcı etkisinden değil, yalnızca kendi içindeki eritroit hücre yıkımından söz etmek istiyoruz. Neoplastik bir hastalıkta dalağın, direkt yada dolaylı olarak anormal duruma dönüşmesinde rol oynayan etkenler arasında kanımızca en önemlisi kr. İnflamasyon ve neoplazmaya bağlı immun stimülasyonlardır (7). George Hevesy ve arkadaşları ile Jones ve arkadaşlarının yapmış oldukları klásik hayvan deneylerinde, spontan yada inokülasyon yoluyla tümörlü duruma gelmiş olan hayvanlarda, diğer organlarda ağırlık ve volum azalması olduğu halde dalağın ve karaciğerin çok belirgin bir hiperplazi ve hiperfonk-

siyon gösterdikleri ortaya çıkarılmıştır. Burada özellikle dalakta normalin 2,5 misline kadar varan bir ağırlık artışının meydana geldiği ve fagozitozun çok şiddetlendiği ispatlanmıştır(8). İnsanlarda da aynı deneysel bulguların geçerliliği söz konusu ise, kanserli hastalarda eritrositlerin splenik sekestrasyon ve destrüksiyonunda kesinlikle bir artışın olması beklenmelidir. Tümörlü deney hayvanlarında eritrosit ömür süresinin yarı yarıya kısalması ve bu hayvanlarda, radioaktif demirle yapılan çalışmalarda dalağın çok fazla demir tuttuğunun gösterilmesi, eritrosit yıkımında bu organın çok önemli rolü olduğunu kesinlikle kanıtlamaktadır. Dalakta olduğu gibi tümör içinde de radyoaktif demir tutulumu fazladır ve bu da anlamlı bir bulgudur. (12,13).

Neoplastik hastalıklarda, eritrositlerin aşırı hemolizine yol açan nedenlerin diğer bir grubunu mikroanjiopatik hemolitik durumlar oluşturur. Burada eritrositlerin vasküler ortam içinde travmatik zedelenmeleri hemolizin patogenezini oluşturan başlıca faktördür (9,10,11,12,13,). Yalnız bu durumda da zedelenmiş eritrositler için başlıca yıkım yerinin yine RES ve en başta da dalak olması kuvvetli bir olasılıktır. Bir neoplastik hastalıkta mikroanjiopatik hemolitik anemi oluşumu iki ayrı grupta toplanabilir : İntratümöral ve ekstrapatümöral. İntratümöral mikroanjiopatik hemolitik anemi dev hemanjiomalarda sıklıkla, karaciğer hemanjioendoteliomalarında ise çok seyrek olarak görülen bir durumdur. Buna karşılık, primer yada metastatik tümör kitlelerinin vasküler yatakları içindeki kan dolaşımının özellikleri ve bu özel duruma bağlı olarak eritrositlerde oluşan değişiklikler her halde sözü edilmeye değer. Bu konu Wirchow (1863) ve Goldmann (1907) dan beri incelenmiş ve yakın zamanlarda Williems ve Sanders tümör dokularının vasküler yapılarını içeren özellikleri oldukça geniş bir şekilde açıklamışlardır (16,17). Kabaca tanımlamak gerekirse tümörlerde musküler ve sinirsel elemanlardan yoksun ve kontraksiyonu defektif olan bir damarlanma sistemi vardır ve deformitelerle varikozitelerin bolluğu dikkati çeker. Tümör merkezine doğru yer yer divertikül tarzında kör vasküler dallanmalar ve staz durumu da oldukça belirgindir. Böyle bir ortamdan perfüze eritrositlerin, normal dokulardan çok fazla travmatize olacağı ve onarım için enzim ve enerjilerini daha kısa zamanda tüketerek aktif sodyum atılımının yavaşlayacağı, hücre içinde Na⁺ ve su tutulumunun artarak hücrenin sferik duruma geleceği doğaldır (16). Çeperi zedelenmiş ve sferik duruma gelmiş olan eritrositlerin hipertrofik ve hiperfonksiyon durumundaki RES ve özellikle dalak tarafından kolaylıkla yakalanarak sekestre edilmesi ve parçalanması artık kaçınılmaz bir durumdur. Bu olaylar şekil. 2... de demonstratif bir şekilde gösterilmeye çalışılmıştır. Şekilden de kolayca anlaşılabileceği gibi tümör kitleleri kanın perfüzyonu açısından eritrositler için hiçte iyi bir ortam değildir ve eritrositlerin normalden çok kısa sürede hirpalanıp ölmelerine yol açar (7). Böyle bir durumun en iyi şekilde demonstrasyonu her halde radyoaktif maddelerle işaretlenmiş eritrosit ömür sürelerinin saptanması ve çeşitli normal ve neoplastik dokulardaki sekestrasyon derecelerinin ölçülmesiyle olacaktır.

	
Normal dokuda kan dolaşımı ve eritrositler	Tümör dokusunda kan dolaşımı ve eritrositler

Şekil 2: Normal ve tümöral dokularda kan dolaşımı ve eritrositlere etkileri.

Neoplastik hastalıklardaki anemi ile ilgili olarak yaptığımız bir çalışmada, G.I. sistem kanserlerinde anemiyi başlıca demir eksikliği veya kullanım bozukluğunun karakterize ettiği ve buna bağlı olarak hipokrom mikrositer bir aneminin geliştiği ve vak'aların % 68,5 unda ozmotik frajilitenin azaldığı, buna karşılık ancak % 13 ünde (7/54) muhtemel bir eritrosit ömrü kısalması ve hemoliz belirtisi olabilecek bir osmotik frajilite artışının bulunduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumun, neoplastik hastalıklardaki anemi mekanizmaları arasında major etkenlerden biri olabileceği yine de kabul edilmelidir.

Mikroanjiopatik hemolitik durumların ikinci grubunda ekstrasitümöral nedenler vardır. Buradaki eritrosit yıkımının temel nedeni akut, subakut veya kronik olarak gelişen yaygın damar içi pıhtılaşma durumlarıdır. Bu komplikasyonun kesin insidensi konusunda fazla yayın yoktur. Biz, kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmada, 35 lösemi, 12 lenfoma ve 34 kanser vak'asını subklinik ve akut tüketim koagulopatisi yönünden inceledik. Subklinik yaygın damar içi pıhtılaşma insidensini lösemilerde % 28,6, lenfomalarda % 41,7 ve kanserlerde % 35,3 olarak bulduk. Üç akut lösemi ve iki akciğer kanseri vak'amız klinik ve laboratuvar olarak akut tüketim koagulopatisi tablosu içinde öldüler. Neoplastik hastalıklarda intravasküler koagülasyonu başlatan etken yada etkenlerin neler oldukları konusunda kesin bilginiz yoktur. Kanser koagülatif faktör adı verilen ve tümörlerden kana geçen prokoagulan bir maddeden şüphe edilmiştir. Müsin salgılayan G.I. sistem kanserlerinde, bu maddenin dolaşıma girmesiyle de intravasküler koagülasyon meydana gelebileceği klinik gözlemlere dayanarak ileri sürülmüştür(14).

Eritrositlerin bir neoplastik hastalık sonucu korpusküler nedenlerle hemolizi pratikte hemen hemen rastlanılmayan bir durumdur. Yalnız hepatoma ve hepa-

TABLO : 1- Neoplastik Hastalıklarda Yaygın Damariçi Pıhtılaşma.

HASTALIK GRUBU	YAYGIN DAMARIÇİ PIHTILAŞMA			
	OLANLAR		OLMAYANLAR	
	S a y ı	%	S a y ı	%
Lösemiler	10 (3)	28,6	25	71,4
Lenfomalar	5	41,7	7	58,3
Kanserler	12 (2)	35,3	22	64,7
T O P L A M	27 (5)	33,3	54	66,7

tik anjiomalarla, myleran tedavisi gören kr. myelositer lösemi vakalarının bazılarında PCT tablosuna rastlandığı bildirilmiştir.

ERİTROSİT YAPIM EKSİKLİKLERİ:

Neoplastik hastalıklarda anemi nedenlerinin başlıcalarından biri eritrosit yapım eksiklikleridir. Bu durum ya eritropoezde kullanılan temel maddelerin eksikliklerinden ya da bu maddeler yeterlide olsalar kemik iliği çalışmasındaki bozukluk nedeniyle yeterli kullanılamamalarından ileri gelebilir. Burada sözü edilmesi gereken başlıca maddeler B12 vitamini, folik asit, demir, bazı hormonlar (sürenal korteks hormonları, androjenler, eritropoetin gibi), proteinler ve bir olasılıkla C vitamini ve coenzim-A'dır.

Bilindiği gibi tümörlü hastalardaki en sık rastlanan belirtilerden biri, nedeni bugüne kadar açıklanamamış olan iştahsızlıktır. Bu durum seyrek olmayarak özellikle G.I. sistem kanserlerinde, bulantı ve kusmalarla da komplike olabilir. Bunun sonucunda hastalarda kısa süre içinde folik asit ve demir yetersizliği ortaya çıkması mümkündür. Hasta, vitaminler ve nitrojen balansı bakımından da negatif duruma gelebilir. Aslında, gıda ile alınan bu maddelerin miktarları normal bile olsa, çeşitli nedenler yüzünden bir çok hastada intestinal emilim bozukluğu bulunduğundan, beslenme yine yetersiz duruma gelecektir. Örneğin; mide ca. larında, çok seyrekte olsa IF eksikliği, B12 vitamini emilimi yetersizliğine yol açabilir. Yine mide ca. larında çok daha sık olarak rastlanılan aklorhidri nedeniyle demirin intestinal emilimi ağır bir şekilde bozulabilir. Aynı şekilde gastrik rezeksiyon veya gastroenterostomi gibi cerrahi girişimlerden sonra da gerek B12 ve folik asit, gerekse demir emilimi çok bozulur ve bunların eksikliği sonucu anemi gelişebilir. Emilim alanının, yani ince barsakların lenfomatoz neoplazmaları, lösemik infiltrasyonları veya tümöral invazyonları sonucunda da emilim bozuklukları gelişerek anemiye yol açabilir. Anemide, negatif nitrojen balansının da bir katkısı olabilir. C vitamininin tetrahidrofolat stabilitesi için gerekli olduğu açısından düşünüldüğünde, bu vitamin eksikliği hallerinde de bir

megaloblastik aneminin gelişmesi mümkündür(16). Fakat C vitamini eksikliğinin insanlarda yalnız başına bir anemi nedeni olabileceğini içeren kesin klinik delil bu güne kadar saptanmış değildir. Bu durumun folik asit rezervinin marjinal olduğu hallerde megaloblastik bir anemiye yol açabileceği kabul edilmelidir.

Eritropoezi etkileyen mekanizmaların başlıcalarından biri de bilindiği gibi humoral kaynaklı olanlardır. Bunların başında eritropoetin gelir. Bu madde eritropoezin başlıca fizyolojik regülatörüdür. En çok böbrek tarafından salgılanan bu hormon etkisini, karaciğer tarafından salgılanma olasılığı bulunan plazmatik faktörle aktive olduktan sonra gösterir. İnsanlarda eritropoetin, ya da eritropoetin gibi etki eden bazı substanslar salgılayan bir takım tümörlerin varlığı uzun yıllardan beri dikkati çekmiş ve bu konuda çok yayınları yapılmıştır. Yalnız eritropoetin eksikliğine yol açarak anemi meydana getiren tümörler pek konu edilmemiştir (19). Bununla birlikte bir çok neoplazmalarda plazma ve tıdarda eritropoetinin azaldığı bildirilmiştir. Son zamanlarda bazı tümörlerin eritropoetine benzer yapıda fakat fizyolojik olarak non-aktif bir madde salgılayabilecekleri ve bu maddenin K.İ. hücrelerindeki eritropoetin reseptörlerini bloke ederek normal eritropoetini etkisiz duruma getireceği ve anemiye yol açabileceği klinik izlenimlere dayanılarak ileri sürülmüştür(18).

Androjenlerle, kortizonun eritropoez üzerindeki dolaylı yada dolaysız pozitif etkileri göz önüne alınacak olursa bu hormonların azaldığı tümör vak'alarında aneminin daha kolay gelişeceği düşünülebilir. (Prostat ve meme kanserlerinde östrojen tedavisi, adrenal korteks kanserlerinde OPDDD tedavisi gibi) Burada humoral bazı maddelerin eksikliğinden bahsederken Co. enzim A eksikliğine de değinmek gereği vardır. Rapp, G.W. tarafından yapılan bir çalışmada hemen her türlü neoplazma vak'asında bu enzimin karaciğer, sürrenal ve böbrekte çok belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir (19). Bu durumun adı geçen organların fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemesi ve dolayısıyla ile anemi oluşumuna bir katkısı olabileceği düşünülebilir. Yazar bu enzim eksikliğinin lokalize tümörlerde bile hastayı debilite edebileceği görüşündedir.

Eritrosit yapım eksikliklerinin neoplastik hastalıklarla ilgili ikinci büyük grubunu kemik iliğinin yetersiz yada bozuk çalışmasına bağlı nedenler oluşturur. Bunların başlıcaları demir kullanımının bozulması, hemopoetik dokuların neoplastik replasmanı, dalagın hemopoez üzerine inhibitör etkisi, tümör polipeptitlerinin dokulardaki enzimatik fonksiyonları baskı altına almaları ve timomolarla ilgili pür eritroid aplazilerdir.

Neoplastik hastalıklarda kemik iliğinde demir utilizasyonunun seyrek olmayarak ağır bir şekilde bozulduğu bilinmektedir. Özellikle 1 veya 2 ayı aşkın bir süre devam eden infeksiyon ve inflamasyonlarda hemen daima bir aneminin geliştiği görülmektedir. Aynı durum neoplazmalar için de geçerlidir. Bunların tümü kronik hastalıklara bağlı anemiler adı altında toplanırsa da tanım yönünden

bundan daha uygun olarak "Retikuloendotelial siderozisle birlikte giden hipoferranemi" adı kullanılabilir. Burada RES te yeterinden fazla demir olduğu halde, plazma demiri düşük ve hem sentezi yetersizdir. Bu hastalarda transferrin saturasyonunda düşüktür ve bağlama kapasitesi azalmıştır. Burada demir kullanımındaki bozukluğun başlıca nedeni elementin RES hücrelerindeki blokajlı ve plazmaya boşalamamasıdır. Neoplazmalı hastaların bazılarında yine aşırı RES demir depolanmasıyla birlikte seyreden, fakat hipertransferrinemi, hiperferremi ve sideroblast ve siderositlerle karakterize olan sideroblastik anemilerin gelişmesi de mümkündür. Neoplastik hastalıklarda bu tip anemilerin insidensi üzerinde yapılmış bir çalışmaya araştırdığımız yayınlarda rastlayamadığımızdan bunun pratik önemi konusunda bir şey söyleyememekteyiz. Yalnız bizim kendi kliniğimizde bu amaçla incelediğimiz neoplazmalı 36 vak'ının yalnızca iki tanesinde bulgular sideroblastik anemiye uyar şekilde yüksek serum demiri (140-175 mikrogram %) orta derecede azalmış TDBK (264, 265 mikrogram %) ve normalin üzerinde transferin saturasyonu (% 66 ve % 52) sonucunu vermiştir. Altı vak'ada da düşük serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve saturasyonla kr. hastalık anemisine uyan bulgular elde edilmiştir. Bu duruma göre vak'aların % 5,5 inde sideroblastik, % 16,6 sında ise kr. hastalıklar anemisine uyan serum demiri sonuçları çıkmış olmaktadır.

Bunlardan bir anlam çıkarmak gerekirse neoplastik hastalıklarda serum demiri değeri ile anemi arasında direkt bir ilişki bulunmadığı söylenebilir. Yani serum demiri yüksek olduğu halde bunu kullanamayan bir hastada belirgin bir anemi gelişebileceği halde, serum demiri düşük, fakat iyi kullanabilen bir hastada anemi daha hafif olabilir. Bu özellikler doğrudan doğruya neoplazmaya bağlı olarak gelişebileceği gibi antineoplastik ilaçlara veya ışın tedavisine bağlı olarakta gelişebilir.

Neoplastik hastalıklarda eritropoez yetersizliğine bağlı olarak anemi oluşumuna yol açan nedenlerden bir diğeri, hemopoetik dokuların neoplastik hücrelerle replasmanıdır. Bu, bir tip myelofitizik anemi anlamına gelir. Lösemiler, Multiple myelom ve kemik iliği yayılımı yapmış lenfomalarla kanser metastazlarında böyle bir aneminin gelişme olasılığı fazladır. Burada aneminin nedeni kemik iliğindeki normal hemopoez alanlarının yabancı hücrelerle kaplanması olduğu kadar, oradaki hemopoez için kullanılacak bazı esansiyel maddelerin (örneğin folik asit) kompetitif olarak yabancı hücrelerce tüketilmesi de olabilir. Özellikle Hodgkin ve Non-Hodgkin tipi lenfomaların kemik iliğine sıklıkla metastaz yaptıkları bilinmektedir. Robert, F. Mc Kenna ve arkadaşlarının bir çalışmasına göre bu vak'aların ortalama olarak % 34 ünde k. iliği yayılımı görülmektedir (21). Solid tümörler arasında özellikle meme, prostat, mide, böbrek, tiroid kanserleri ile malin melanomaların hemopoetik kemik iliğine sıklıkla metastaz yaptıkları klinik bir gerçektir.

Tümörlerde, myelofitizik bir durum olmadan da kemik iliği çalışmasında dalağın patolojik inhibitör etkisi sonucu, yetersizlik meydana gelebilir. Böyle bir hipersplenizm durumunda bazan splenektomiye baş vurulabilir ve bunun hastanın sağlığına büyük katkısı olabilir.

Timoma vak'aların üçte biri ile yarısına yakınında kronik eritroid aplazinin edinsel tipi klinik tabloya eşlik eder ve hastaların bazılarında normoblastlara ve hatta stem sele karşı antikorların bulunması olayı temelinde immün bozuklukların yattığını haklı olarak düşündürür. Vak'aların çoğunda immunosupressif tedavinin düzelme sağlaması da bu görüşün lehinedir (22,23,24).

Tümör dokularından salgılanan anormal polipeptitlerin normal dokuların enzim çalışmasını bozduğu da ileri sürülmektedir. Bu durum, kemik iliği işlevi için de geçerli ise neoplastik hastalıklarda anemi durumuna bir katkıda bulunacağı düşünülebilir. Tümör ekstrelerinden elde edilen ve toksohormon adı verilen büyük moleküllu bir proteinin, karaciğer katalaz enzim aktivitesini bozduğu ve serum demirini 24 saat içinde düşürdüğü bilinmektedir (25).

IV- Rölatif Anemiler: Neoplastik hastalıklarda, çok nadir de olsa rölatif anemilere rastlanabilir. Burada, total eritrosit volümünde gerçek bir azalma olmadığı halde, hastaların plazma volümünün ya doğrudan doğruya artışı (makroglobulinemi vak'aları) veya hastalarda su retansiyonunun meydana gelmesi sonucu eritrositler dilue olur ve hematokrit düşer. Bu ikinci şekle yani su retansiyonuna antidiuretik hormonun kontrol dışı salgılandığı neoplazma vak'alarında rastlanır ki bilindiği gibi bu tablo Schwartz-Bartter sendromu adını alır (26).

V- Çok nedenli Anemiler : Son olarak belirtilmesi gereken husus , yukarıda sıralanan özet olarak anlatılmaya çalışılan çeşitli anemi nedenlerinin, bir çok neoplastik hastalık vak'asında, hiç değilse birkaçının birlikte rol oynama olasılığıdır. Bir neoplastik hastalık vakasındaki anemi nedenleri düşünülürken bu son söylediğimiz, belkide ilk hatırlanması gereken husus olmalı, hiç bir vakada anemi tek bir nedene bağlayarak orada kalmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bagshawe, K.D. : Medical Oncology, Blackwell Scientific publications, osney mead, Oxford, London, 1975, P. 67-73.
2. Beveridge, B.R., et al.: Hypochromic anemia. Q.J. MED. 34 :Y: 135,1965.
3. Lauren, V., Ackerman, and Juan, A. Del Regato: Cancer fourth Edition, The e.v. Mosby Company St. Louis, 1970.p.343.
4. William, J., Williams, Ernest Beutler, allan J, Ersle, and R. Wayne Rundles: Hematology, Mc Gram-Heill Book Company, N.Y. 1972. pp:717,873.

5. Maxwell, M., Wintrobe : Clinical Hematology, Seventh edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.
6. Joseph, A. Bellanti, M.D.: Immunology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1971, p: 410.
7. On cancer and Hormones, Essays in Experimental Biology, The University of Chicago press, Chicago, 1962, pp: 143-144.
8. Price, V.E., and Greenfield, R.E., Adv. Cancer Res., 5199 (1958).
9. Alpert, L.I., Benish, B.: Hemangioendothelioma of the liver associated with microangiopathic hemolytic anemia. Am. J. med. 48: 624, 1970.
10. Inceman, S., Tangün, Y.: Chronic defibrination syndrome due to a giant hemangioma associated with microangiopathic hemolytic anemia. Am. J. Med. 46: 997, 1969.
11. Brain Mc et al.: Microangiopathic hemolytic anemia: The possible role of vascular lesions in pathogenesis, Br. J. Haematol 8 : 358, 1962.
12. Hyman, G.A., Gelhorn, A., and Harvey, J. I.: Studies on the anemia of disseminated malignant neoplastic disease. Blood 11: Study of the life span of the erythrocyte 617, 1956.
13. Ultmann, J.: The role of the spleen in the hemolytic anemia of cancer patients. Cancer Res. 18: 959. 1958.
14. Brain Mc et al.: Microangiopathic hemolytic anemia and mucin-forming adenocarcinoma. Br. J. Haematol 18: 183, 1970.
15. Strafort, E.C.Jr. Tanaka, K.R.: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Arch. Intern. Med. 116: 346, 1965.
16. Williams, R.G.: The vascularity of normal and neoplastic grafts in vivo. Cancer Res. 11, 139, 1951.
17. Sanders, G.A.: Microcirculation in grafts of normal and malignant tissue. J. Anat. 97, 631, 1963.
18. Will, C., and Murdooch, W.R.: Megaloblastic anemia associated with adait scurvy. Postgrad. Med. 26 : 502, 1960.
19. Ward, H.P. et al.: Serum level of erythropoetin in anemias associated with chronic infection malignancy and primary hematopoetic disease. J. Clin Invest 50: 332, 1971.
20. Rapp, G.W.: Same systemic effects of malignant tumors + coenzyme A Levels cancer. Vol 31, no: 2, February 1973.

21. Robert, W., Mc Kenna, Clara, D., Bloomfield and Richard, D., Brunnig: Nodular lymphoma: Bone marrow and Blood Manifestations Cancer, Vol: 36, 2, 1975. (Kimet : % 234, % 3 p. kon),
22. Schmid, J.R., Kiely, J.M. Harrison, E.G., Jr. Bayrd, E.D., and Pease G.L.: Thymoma associated with red cell agenesis. Review of literature and report of cases. Cancer 18: 216, 1965.
23. Finkel, H.E., Kimber, R.J. and Dameshek, W.: Corticosteroid responsive acquired pure red cell aplasia in adults. Amer. J. Med. 43: 771, 1967.
24. Dameshek, W.: Brown, J.M., and Rubin, A.D.: "Pure" red cell anemia (erythroblastic nypoplasia) and thymoma. Seminars Hemat. 4: 222, 1967.
25. Kampschmidt, R.F., ict a : Some Systemic effects of foxohormone Cancer res. 19: 236, 1959.
26. Albayrak, A.: Para neoplastik sendromlar. Ata. Üni. Tıp Bülteni Cilt 9., Sayı: 22-24 ten ayrı baskı 1975.

Summary

Anemia İn Neoplastic Disorders

Anemia is a very frequently observed finding in neoplastic disorders and its pathogenesis seems multifactorial. It is important since it commonly helps for early diagnosis of disease and helps also to learn about the physiopathology of it. Anemia sometimes produces a grave symptom which necessitates to be relieved properly.