

KRONİK HASTALIKLAR ANEMİSİ

Dr. Özden VURAL (x)
Dr. Lütfi GÖKMEN (xx)
Dr. Sebahattin ATEŞAL (xx)
Dr. ÜLKÜ ERGENE (xx)

ÖZET :

Kronik hastalıklar anemisi (KHA): kronik enfeksiyonlar, inflamasyonlar, travma veya neoplastik hastalıklarla birlikte demir metabolizmasındaki bozuklukla karakterize genellikle hafif veya orta şiddette anemi türüdür.

Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları daha çok etiyolojik hastalığa aittir. Bunun dışında aneminin genel semptomları mevcuttur.

Anemi genellikle hafif veya orta şiddette, sıklıkla da normokrom normositerdir. Eritrosit şekil anomalileri bulunabilir.

Hastalığın tedavisinde asıl hastalığın tedavisi, kan tranfüzyonu, demir eksikliği varsa yerine konması, kobalt tedavisi gibi prensipler uygulanmaktadır.

GİRİŞ :

a- Tanım:

Enfeksiyonlarda demir metabolizmasındaki bozukluk ilk defa George Cardwright tarafından tanımlanmıştır. 1946 ve 1956 yılları arasında aynı araştırmacı ve Wintrobe bu konu üzerinde 20 den fazla seri çalışma yapmışlardır. Cardwright enfeksiyonlardaki aneminin patofizyolojisinde yalnız demir metabolizmasının bozulmadığı başka mekanizmalarında mevcut olduğunu göstermiştir (1).

Kronik hastalıklar anemisi kronik enfeksiyonlar, inflamasyonlar, travma veya neoplastik hastalıklarla beraber demir metabolizmasındaki bozuklukla karakterize genellikle hafif veya orta şiddette bir anemi türüdür. Demir metabolizmasındaki esas bozukluk ise serum demirinin düşük olmasına rağmen demir depolanmasında önem derecede artmanın olmasıdır (1,2).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Bazan infeksiyon anemisi, malignite anemisi gibi daha basit adlandırmalar da kullanılmıştır. Burada daha çok altta yatan hastalık kastedilmektedir. Fakat kronik hastalıklar anemisi denince infeksiyon, malignite gibi durumlarda meydana gelebilen kanama, hemoliz, kemik iligi invazyonun dışında meydana gelen anemi kastedilmektedir. Kronik denmesinin nedeni ise kronik böbrek yetmezliği, hepatik bozukluklar ve bazı endokrin bozukluklarda demir eksikliği olmamasına rağmen aneminin meydana gelmesindendir. Endokrin bozukluklarda (panhipopitüitarizm, hipotiroidizm) demir eksikliği anemisi olmaz, ancak demir eksikliği gibi bir durum söz konusu ise demir eksikliği anemisi görülebilir. Benzer şekilde kronik renal yetmezlik, hepatik yetmezlik gibi hastalıklarda enfeksiyon, inflamasyon gibi durumlar yoksa demir eksikliği gözükmebilir. Daha tanımlayıcı, fakat söylenme güçlüğü nedeniyle pek kullanılmayan adlandırmalar da vardır, örneğin demir utilizasyonuna bağlı anemi, tezahürük hipoferremik anemi, retiküloendotelyal siderozisli hipoferremik anemi gibi.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular:

Aneminin Karakteri: Kronik hastalıklar anemisinin klinik bulgu ve semptomları daha çok altta yatan hastalığın klinik ve semptomlarını yansıtır. Anemi genellikle hafif veya orta şiddette olduğundan anemiye ait semptomlar (solukluk, taşikardi vs) görülmeyebilir veya klinik önem göstermeyebilir (1,3).

Aneminin şiddeti altta yatan hastalığın çeşidi, şiddeti ve süresiyle ilişkilidir. Ateş, terleme, süpürasyon gibi klinik tezahürleri olan hastalıklardaki anemi, sistemik bulguları az olan hastalıklardaki anemiden daha şiddetlidir. Örneğin romatoid artritteki aneminin şiddeti ile hastalığın aktivasyonunu gösteren ateş, eklem şişliği, sedimantasyon yüksekliği arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Yine yayılmış olan malignitelerdeki anemi, lokalize malignitelerdeki anemiden daha şiddetlidir (1,2,3).

Anemi genellikle hastalığın başlangıcından bir ay kadar sonra oluşur, zamanla ikter ve bir süre sonra da anemi tam oluşur. Fakat zamanla daha da ilerleme görülmez.

Aneminin Morfolojik Değerlendirilmesi: Kronik hastalıklar anemisi genellikle hafif veya orta şiddetlidir. Hematokrit tipik vakalarda %35, nadiren de % 30'un altına düşer. Anemi sıklıkla normositer normokromdur. Bununla birlikte kronik infeksiyonlarda % 28-50, romatoid artrit % 50-100, malignitelerde %44-46 vakada hipokromi görülmüştür. Mikrositoza hipokromi den daha az sıklıkta rastlanır. Ancak demir eksikliği anemisindeki kadar mikrositoz görülmez. Ortalama eritrosit volümü 72 flt'nin altına inmesi oldukça nadirdir. Şekil anomalileri olabilir, orta derecede anizostoz, hafif poikilostoz, eritrositlerde parmak-sı çıkıntılar olabilir. Bunların görülmesi tanının desteklenmesi bakımından önemlidir (1,3,4).

Retikülositler genellikle normal veya hafif azalmıştır, fakat bazı zamanlarda hafif artma gözlenebilir (2).

Demir Metabolizması: Kronik hastalıklar anemisinde karakteristik bir şekildedir; serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesi düşük, taransferrin saturasyonu düşük, demir depolanması artmış veya normaldir.

Transferrin saturasyonu genellikle % 5-16 arasında veya daha düşüktür. Bu bakımdan demir eksikliği anemisi ile sıklıkla karıştırılabilir. Ayrıca tanıda serum ferritin seviyesi önemlidir. KHA'lı hastalarda serum ferritin seviyesi yükselmiş olarak bulunur (Ferritin demir depolarının indeksidir). Yine KHA'de transferrin seviyesinde de düşme olur, fakat bu düşüş spesifik değildir. Bu nedenle ayırıcı tanıda fazla önemi yoktur (2,3,4).

Kemik iliğinin beslenmesinin azalması neticesinde kemik iliği sideroblast demirinde azalma ve serbest eritrosit protoporfirinde artma olur. Normal kemik iliğinin sideroblast boyamasında sideroblastlar total normoblastların %30-50'sini oluştururken, KHA'de bu oran %5-20'ye kadar azalabilir (4).

Hipoferreminin şiddeti de altta yatan hastalığın şiddetiyle orantılıdır.

Diğer Biyokimyasal Değişiklikler: Pek çoğu akut faz reaksiyonu diye adlandırılan C reaktif protein, amiloid A protein gibi yeni proteinler sentezlenirken fibrinojende artma, ceruloplazmin seviyesinde artma, transferrin seviyesinde ise düşme gözlenir. Sedimentasyondaki artış, fibrinojen seviyesindeki yükselme ile ilgilidir. Serum bakır seviyesinde de artış olur. Bu artış ceruloplazmin seviyesindeki artışla izah edilmektedir (1,4).

Eritrosit serbest protoporfirin seviyesi artmaya meyillidir, eritrosit serbest koproporfirin seviyesi ve üriner koproporfirin ekskresyonu artmıştır (1).

Serum bakır seviyesindeki artış, serum demirindeki azalmadan çok daha önce oluşur ve enfeksiyonun hafiflemesiyle serum demirinden daha süratli bir şekilde normale döner (4).

Patogenez:

Kronik hastalıklar anemisi bugünlerde lökosit endojen mediatör (LEM) veya İnter leukin 1-endojen pyrojen denilen ve sekrete edildiği bilinen bir madde ile izah edilmeye çalışılmaktadır.

Endojen pyrojenin varlığı 1948 yılında Paul-Beeson tarafından ortaya atılmış, 1953 yılında Ivan-Bennet bu maddeye lökosit pirojen adını vermiştir. Kısa bir süre sonra Atkins ve Wound bu maddeyi dolaşımdan elde etmeyi başardılar ve endojen pirojen adını verdiler, zamanla endojen pirojen ve lökosit pirojenin aynı madde olduğu anlaşılmıştır. 1962 yılında yapılan bir çalışmada bakteriyel lipopolisakkarit enjeksiyonundan 2 saat sonra plazmada ısıya dayanıksız bir

madde tesbit edilmiş ve bu maddenin experimental hayvanlara enjekte edilmesinden bir süre sonra bu hayvanların plazma demirinin süratle düştüğü gözlenmiştir. Daha sonraları yapılan çalışmalarda periton eksüdalarından elde edilen lökosit pirojenlerin de aynı etkiyi gösterdikleri bulunmuş ve bu faktörün kemik iliğindeki nötrofillerden salgılandığı ve serum demiri, çinko, gibi elementlerin seviyesinde düşme, serum bakır düzeyi ceruloplazmin fibrinojen haptoglobulin, C reaktif protein gibi diğer proteinlerin sentezinde artışa neden olduğu anlaşılmıştır (4,5). Bu faktörün yukarıda sözü edildiği gibi birçok etkilerinin olması nedeniyle lökosit endojen mediatör olarak isimlendirilmesi kabul edilmiştir. Bütün bu çalışmalar zamanla sonuçlanmış ve LEM, interlökin 1 ve lökosit pirojenin aynı molekülün farklı formları olduğu ortaya çıkarılmıştır (5).

Lökosit Endojen Mediatör (LEM): İnsanlar, fare ve sıçanlardan küçük miktarlarda LEM tesbit edilebilmiştir. LEM 13-16 bin molekül ağırlığında, asit ve sıcağa tahammülsüz, tripsin ve proteaz ile tahrip olabilen, non diyalizabl bir faktördür.

LEM'in sentez yerini araştırmak için birçok çalışmalar yapılmış ve ilk kez peritoneal eksüdalardan elde edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda nötrofillerden sentez edildiği anlaşılmış, ancak bazı yazarlar makrofajlardan sentez edildiği görüşünü ileri sürmüşlerdir.

LEM'in 30 ngr gibi çok küçük bir miktarı sıçanlarda vücut ısısının 1°C artışına neden olmuş, eğer carotis arter içine enjekte edilirse bu etkisinin hemen oluştuğu gözlenmiştir. Vücut ısısı enjeksiyondan bir saat sonra yükselmeye devam ederek pik yapar ve 2 saatlik bir periyod içinde düşer.

Yapılan çalışmalarda LEM'in vücutta prostaglandin E1 ve E2 nin sentezlenmesini başlattığı görülmüş, prostaglandin aracılığıyla beyinde cyclic AMP seviyesi yükselmekte bu da ısı artışına neden olmaktadır (4,6).

Hayvanlara LEM enjeksiyonundan sonra nötrofilik lökositoz geliştiği, bunun kemik iliğinde lökositler seri proliferasyonu olmadan gerçekleştirildiği, ilk doluşıma geçen lökositlerin tahrip edildiği, ancak enjeksiyona devam edilirse nötrofilik lökositoz oluştuğu gözlenmiştir (5). LEM bu etkisinden başka lökositlerde süperoksit oluşturarak lökosit metabolizmasını da etkiler. Ayrıca eksoztoz yoluyla lökositlerdeki spesifik granüllerde bulunan laktoferrinin salınımına neden olur. Bu madde ise hipoferremi oluşmasıyla ilgilidir.

İnfeksiyon, inflamasyon ve geniş doku yaralanmalarında pekçok metabolik değişiklikler olmaktadır. Bu gibi durumlarda hepatositlerin biyosentez aktivitelerinde kalitatif ve kantitatif geniş değişimler olmaktadır. Bütün bu reaksiyonlar akut faz cevabı olarak adlandırılır. Experimental çalışmalarda LEM enjeksiyonlarından sonra da akut faz cevabına benzer değişikliklerin oluştuğu gözlenmiştir.

LEM lenfositleri antijen ve mitojen gibi aktive ederek supressor etkilerini ve sitotoksik etkilerini artırır. Ayrıca T hücrelerinin gelişiminde ve antijenik stimullara tam cevap vermelerinde rol oynayan interlökin I salınımını da sağlamakta ve lenfositöze neden olmaktadır (5).

LEM dolaşımında çok küçük miktarlarda bulunur, yarılanma ömrü çok kısadır. Bu nedenle etkisi ve salınımı devamlıdır. Bu LEM'in etkileri ve özelliklerinin araştırılmasında güçlüğe neden olmaktadır. Anemi oluşabilmesi için LEM 'in kanda 1-2 aylık periyod içinde etkili düzeyde bulunması gerekmektedir.

Patogenetik Mekanizmalar:

1-Defektif Demir Metabolizması: Demir metabolizmasının normal veya artmış olmasına rağmen hipoferreminin bulunması KHA'nın karakteristik özelliğidir. Transferrin saturasyonu ise kemik iliğinin hemoglobin sentezi için gerekli olan demir ihtiyacını karşılaması açısından oldukça düşük seviyelerdedir. Bunun sonucunda kemik iliğinde sideroblastlar azalır, serbest eritrosit protoporfirini artar ve hipokromik ve/veya mikrositer popülasyonda artma gözlenir.

Hipoferreminin açıklanmasında esas neden olarak demirin depolardan plazmaya verilmesinde defekt olduğu düşünülmüştür. Bu konuda yapılan araştırmalar bu görüşü doğrular niteliktedir. Önceleri yaşlanan ve anormal eritrositlerin RES'de makrofajlar tarafından parçalanması ve plazmanın demir kaynağı bakımından makrofajların kantitatif öneminin tesbit edilmesiyle release defektinden makrofajlar sorumlu tutulmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarla hepatositler ve intestinal hücrelerin de plazma demir düşüklüğüne neden oldukları anlaşılmıştır. Fakat bu hücrelerin etkisi makrofajlar kadar fazla değildir. KHA'de intestinal hücrelerden demir absorpsiyonunun azaldığı tesbit edilmiştir. Hemoglobinin yeniden kullanılmasında rol oynayan hepatosit fonksiyonlarında da bozukluk olduğu ortaya çıkarılmıştır (3,5).

Bütün bunlardan sonra demir metabolizmasındaki bozukluğun birçok faktörün etkisiyle oluştuğu gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RES makrofajlarının demir kullanımında yeni yollar tesbit edilmiştir. Makrofajlardan plazmaya demir iki yolla verilmektedir. Bunlardan biri süratli demir salınımı yapılan yol, diğeri demir depolarından plazma demirinin yavaş olarak salındığı yoldur. Normalde her iki yolla da eşit miktarlarda demir taşınmaktadır. Bu iki yol arasında başka yollar da vardır. KHA'de süratli demir salınımında azalma olur, bundan dolayı da depolanmış demir fraksiyonunda artma meydana gelir (1,5).

KHA'de demir salınımının baskılandığına ait moleküler deliller bulunamamış, bu durumun laktoferrin releası ve ferritin senteziyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Laktoferrin gözyaşı, süt sindirim salgıları, bronşiyal sekresyon, memelilerin diğer ekzokrin salgılarında bulunan demir bağlayan bir proteindir. Nötrofillerin

spesifik granüllerinde fazla miktarda bulunur. Fagositoz esnasında salınır ve inflamasyon sahasında yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Laktoferrin birçok kimyasal özellikleri bakımından transferrine benzer. Her ikisinin de molekül ağırlığı 80 bin dolayında, her ikisi de yüksek oranda demir bağlama kapasitesine sahiptir. Ancak bazı farklılıkları da mevcuttur. Şöyle ki: laktoferrin düşük pH da transferrinden daha aktif demir bağlar, demiri kırmızı hücrelere transfer edemez, makrofajlara süratli ve daha aktif bir şekilde bağlanır.

Van Snick ve arkadaşları, akut inflamasyonlar la nötrofillerden laktoferrin salınması neticesinde hipoferreminin oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Laktoferrin demiri koparır veya transferrinin makrofajlardan demir salınımını bloke eder. Demirin bu şekilde makro fajlara geri döndürülmesi depolardaki demirmiktarıyla ilişkili değildir. Sonuçta demir depolanması giderek artar. Bu durumun oluşabilmesi için; nötrofilik fagositoz gereklidir. Fagositoz esnasında veya LEM'un aşırı stimülasyonu ile nötrofilik lökositlerden laktoferrinsalınır, bu da ortamdan önemli miktarda demiri temizler. Laktoferrin bu etkisinin özellikle pH 7'den daha az olduğu zaman gösterir. Apoferritin enjeksiyonları da şiddetli hipoferreminye neden olur. Demir-laktoferrin kompleksi monositler, peritoneal makrofajlar ve alveolar makrofajlar tarafından tutulur. Demir-laktoferrin kompleksinin önlenmesiyle inflamasyonlardaki hipoferremi önlenebilmiştir (1,2,4,5,6).

Laktoferrinin KHA'nin patofizyolojisinde rolü olduğu hipotezi intestinal hücreler ve hepatositlerdeki defekti izah edememektedir. Demirin absorpsiyonu düşük bulunmuş, plazma demir seviyesinin düşük oluşu RES'den ziyade absorpsiyon bozukluğuna bağlanmıştır. Laktoferrinin intestinal hücrelere transferinin bunu sağladığı düşünülmüş, ancak bu durum demonstre edilememiştir (4,6).

Apoferritin sentezinin depo edilmemiş demir miktarıyla regüle olduğu kabul edilmiştir. İyonik demir konsantrasyonunun artması apoferritin sentesini direkt stim üle eder ve neticede demir depolanmasında artma olur. Apoferritin sentezinde artma, hücre demirinin artmasından önce görülecektir. Burada LEM'in direkt etkisi olduğu fikri akla daha uygundur. Serum ferritin seviyesi genellikle depolardaki ferritin miktarını yansıtır. İnsanlarda akut enfeksiyonlarda serum ferritin seviyesi yüksektir. Bu sayede KHA ile demir eksikliği anemisi ayırdedilir.

KHA'deki hipoferreminin nedeninin bir savunma mekanizması sonucu olduğu görüşü henüz yenidir. Mikroorganizmanın büyümesi için az miktarda da olsa demir konsantrasyonuna ihtiyaç vardır. Transferrin bağlanması nedeniyle plazmadaki demir konsantrasyonu bu sınırın altına düşer ve üreme fonksiyonu gerçekleşmez. Bu durumda mikroorganizma sideroporlar sentezler ve bunlar konakçı proteininden demiri koparmaya çalışır. Konakçıda meydana gelen ateş ise mikroorganizmanın bu faaliyetine karşı bir tedbir olarak görev yapar. (1,4).

İn vitro çalışmalarda demir bağlayan proteinlerin antibakteriyel etkisinin olduğu ispatlanmıştır. Transferrin ve laktoferrin bakteri üremesini inhibe ederler.

Bu inhibitör e:ki demirle saturasyon miktarının artmasıyla fazlaşır. Laktoferrin de:ücrenin bakterisidal fonksiyonunda rol oynar (1,4).

2- Eritrosit Yaşam Süresinin Kısalması: 1966 yılından önce yapılan :alışmalarda KHA'li hastalarda eritrosit yaşamındaki orta derecedeki azalmanın kemik iliğı tarafından yeterince kompanse edilememesi nedeniyle anemi geliştiğı düşünlmekteydi. Daha sonraları bu mekanizmanın KHA'deki aneminin patogene:ini tam olarak açıklamadığı görülmüş ve yeni arayışlara yönelinmiştir.

İnfeksiyon, romatoid artrit ve malignitelerde yapılan :alışmalarda farklı neticeler elde edilmiştir. Krom ile işaretlenmiş eritrositlerin yaşam süreleri saptanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Eritrosit yaşamındaki kısalmanın neye bağı olduğu aydınlatılamamıştır. Bu konuda iki hipotez ortaya atılmıştır. Biri RES'in hiperaktif etkisi, diğeri ateşin direkt etkisidir.

Cartwright RES'in hiperaktif etki hipotezini desteklemiştir. RES'in aktivitesi infeksiyon ve malignitelerde artmaktadır. RES aktivitesindeki artış makrofaj :ek ivasyonundaki artışla ilişkili olabilir. Aktive olmuş makrofajlarla inaktif makrofajlar arasında morfolojik ve fonksiyonel belirgin farklılıklar vardır.

Enfeksiyon, inflamasyon gibi durumlarda antikorlarla karşılaşmış eritrositler makrofajlar tarafından destrüksiyona uğratılır. Aktive olmuş makrofajlar bu destrüksiyonu daha süratli yaparlar.

LEM'in eritrosit yaşamının kısalmasındaki rolü tam açıklanamamıştır. LEM'in makrofajları aktive ederek eritrosit yıkımını artırdığı düşünölmektedir.

Karle tarafından yapılan bir araştırmada sıçanlarda 1°C'lik bir ısı artışının % 15 kadar eritrositi tahrip edebildiğı gösterilmiş, ateşin indirekt ya da direkt yolla eritrosit yaşam süresini kısalttığı anlaşılmıştır. Normal insanlarda ateşin 1-2 derecelik artışı eritrositlerin plastisitesini bozar ve katyonlara karşı permeabilitesini artırır. Özellikle yaşlı hastalarda ateşin bulunması eritrosit stabilitesini önemli ölçüde bozmaktadır (1,5,6).

3- Kemik İliğı Cevabında Yetersizlik: KHA'deki relatif kemik iliğı yetersizliğı nedenleri 4 grup altında toplanabilir: 1-Yeterli eritropoez için gerekli demirin karşılanamaması, 2-Eritropoietin imal eden organelin hipoksik stimulasyonunun mevcut anemiye göre beklenenden daha az olması, 3-Eritropoietin sekresyonunun yetersiz oluşu, 4-Kemik iliğinin eritropoetine cevabının beklenenden az olması.

Bazı araştırmacılar kemik iliğinin demirle yetersiz beslenmesi durumunu araştırdılar ve bunun KHA'deki eritropoietik defekti izah edebileceğini düşündüler, ancak bu teoriyi tam açıklığı kavuşturamadılar. Bunun gibi diğerkemik iliğı cevabında yetersizliğe yol açan faktörlerin mekanizmaları üzerinde yapılan araştırmalar patogenezi tam olarak izah etmeye yetmemiş ve bu konu bugün bile açıklanmaya muhtaç kalmıştır.

Tedavi:

Kronik hastalıklar anemili vakaların tedavisinde belli başlı prensipler şöyle sıralanabilir:

- 1— Etiyolojik nedenin tedavisi,
- 2— Kan transfüzyonu
- 3— Demir eksikliği mevcutsa parenteral demir tedavisi.
- 4— Enfeksiyonlarla birlikte ise kobalt klorid 10-300 mcg/gün şeklinde verilmesi.
- 5— Tedavide B12 vitaminin yeri yoktur.

SUMMARY : ANEMIA OF CHRONIC DISEASES

Anemia of chronic diseases is a mild or moderate type of anemia. It is associated with chronic infections, inflammations, trauma, or neoplastic disorders, and it is also characterized by disturbance in iron metabolism.

Clinical and laboratory findings of the disease are ethiological. A part of from this, the general syndrome of anemia is seen. The anemia is usually normochromic and normocytic. Also, the abnormalities of erythrocyte may be found.

The treatment of the disease is subjected to the treatment of underlying disorder, blood transfusion, replacement, if necessary of iron and cobalt therapy.

KAYNAKLAR:

- 1— Cartwright, G.E.: The anemia of chronic disorders. Blood. 42: 1-4, 1983.
- 2— Remington, D., Rush, B., Castaldi, P., : Clinical Hematology in Medical Practice. Blackwell Scientific Pub. London, 1978, p: 197-204.
- 3— Samter, M., Tal mage, D.W., Rose, B.: Immunological Disease. Little, Brown and Company, Boston, 1971, p: 1229-34.
- 4— Isselbacher, K.J. Adams, R.D., Braun, wald, E., ve ark.: Principles of Int. Medicine, McGraw hill Book Co. Tokyo, 1981, p: 1530-33.
- 5— Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, Lea and Febiger, Philadelphia. London. 1982, p :
- 6— Williams, W.F. , Beutler, E., Erslev, C.P., ve Rurutles, B.W.: Hematology McGraw Hill Book Co. NewYork, 1972.