

NEOPLAZMALARDA GÖRÜLEN ANEMİNİN OLUŞ MEKANİZMASININ FERROKİNETİK ve ERİTROKİNETİK İNCELENMESİ

Dr. Münir TELATAR (*)

Malign hastalıkların karakteristik klinik ve labratuvar bulguları yanında hemen daima kansızlık da mevcuttur. Bununla beraber kansızlığın mekanizması vak'adan vak'aya değişmekte ve bazan birkaç faktörün birden rol oynadığı kompleks bir klinik tablo arz etmektedir. Kansızlığın ortaya çıkışında, bazı teorik fikirler dışında genel olarak kabul edilen husus, bu kansızlıklarda patojenezisin meçhul olduğu ve henüz tam bir aydınlığa kavuşmadığıdır (4,10,12,13,22).

Bazı vak'alarda hemoliz görülmüş, bazılarında ise eritrosit yaşama süresi normal bulunmuştur. Şu halde hemoliz bütün kanserlerde anemi sebebi olarak gösterilemez. Akut ve kronik kan kaybı bulunan karsinomalarda, kan kaybı muhakkak ki anemi husule getirecektir fakat bu maligniteye bağlı bir kansızlık değil, sekonder sebebe bağlı bir anemidir (4,9,10,11, 12,13,16,23,30).

Bir taraftan malign hastalıklarda görülen kansızlığın husulünde kemik iliğinde demir metabolizmasında bozukluğun bir faktör olması ihtimalini düşünerek ve diğer taraftan da bu hastalarda kansızlığın tedavisine yön verebileceği mülâhazası ile maligniteye bağlı kansızlıklarda ferrokinetik değişiklikleri incelemeyi faydalı bulduk.

MATERYEL ve METOD :

Neoplâstik hastalıkarda görülen kansızlığın etiyolojisini aydınlatmak için yapılan bu araştırmada 42 vak'a üzerinde ça-

(*) İç Hastalıkları Doçenti, A. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezi İç Hastalıkları uzmanı.

hşılmıştır. Bu vak'alar muhtelif hastane ve kliniklerde radyolojik olarak neoplâstik hastalık tanısı alıp A.Ü. Tıp Fakültesi Radyobiyoloji Enstitüsüne radyoaktif Cobalt teleterapi için yollanmış hastalar arasından seçilmiş ve tedaviden 15 gün önce tetkike alınmışlardır. Bu vak'alar arasında 11 akciğer, 9 larenks ve 8 meme kanseri, 3 Hodgkin hastalığı, 2 hipofiz ve 1 beyin tümörü, 2 özofagus, 1 over kanseri, 1 mesane tümörü, 1 lenfoma, 1 malign melanom, 1 lenfoepiteliyoma ve 1 retikülömsel sarkom bulunmakta idi. 42 vak'anın 13'ü kadın, 29'u erkek olup yaşları 14 - 69 arasında değişmekte ve ortalama 47 idi.

Bütün bu vak'alarda araştırmaya dahil edilmeden önce fizik muayene ve tam kan sayımı, sedimantasyon, hematokrit, idrar tahlili, gaitada gizli kan aranması gibi laboratuvar tetkikleri yapılmıştır. Neoplâstik vak'alarda kansızlığın mevcudiyeti hematokrit ve hemoglobin tayinleri ile tesbit edilmiştir. Sekonder sebeplerle ortaya çıkabilecek kansızlıkları ayırabilmek maksadı ile kronik kan kaybı olan ve direkt olarak kemik iliğini tutan neoplâstik hastalıklı vak'alar araştırmaya dahil edilmiştir. Vak'alar araştırmaya alındıktan sonra hepsinde radyoaktif demir ile ferrokinetik inceleme, radyoaktif demir ve radyoaktif krom ile eritrosit yaşama süresi ölçümü, dalak/karaciğer eritrosit sekestrasyon indeksi tayini, total kan, plazma ve eritrosit volümleri tayinleri ile serum demiri ölçümü yapılmıştır. Böylelikle bu vak'alarda demir metabolizmasının muhtelif kademelerinde herhangi bir bozukluk olup olmadığı ve hemoliz mevcudiyeti, eğer varsa bu hemolizin nerede olduğunun lokalizasyonu tesbit edilmeğe çalışılmıştır.

Total kan volümü ve plazma ve eritrosit volümleri tayinleri bir taraftan kansızlık mevcudiyetini göstermek, diğer taraftan da ferrokinetik incelemede gerekli bir husus oldukları için yapılmıştır. Vak'aların serum demir konsantrasyonları ise yine ferrokinetik inceleme hesaplarında kullanıldığı için tayin edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar istatistik olarak değerlendirilmiş ve evvelce incelenen normal grup ile neoplâstik hastalıklıların kapsayan grup arasındaki farklılık oranları değerlendirilmeğe çalışılmıştır.

ALINAN SONUÇLAR :

Yapılan bu araştırmada, hematopoetik sistem dışı neoplastik hastalıklarda görülen kansızlık sebebinin eritropoez'de bir kusura bağlı olduğu görüldü. Gerek ferrokinetik ve gerekse eritrokinetik çalışmalarla elde edilen neticeler bu vakalarda genel sirkülasyonda bariz bir hemoliz olayının olmadığı ve kansızlığın daha çok kemik iliğinde eritrosit yapımı safhasında olduğunu göstermiştir. Bilhassa ^{59}Fe ile yapılan ferrokinetik çalışma hastalara verilen muayyen miktardaki demirin belli zaman ölçümü zarfında kemik iliğinde ne gibi işlemlere girdiğini ve ne kadar zamanda ne miktarının eritrosit yapımında kullanıldığını göstermek bakımından ilgi çekici olmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalara tetkik ediliş sıralarına göre vaka numaraları verilmiş ve alınan neticeler toplu olarak Tablo I, II, III de gösterilmiştir. Hastaların serum demiri daima normalin alt hududunda veya daha düşük seviyelerde bulundu. En düşük serum demiri % 81 mikrogram ve en yüksek % 85 mikrogram idi. Ortalama olarak % 72.4 mikrogram bulundu. Total plazma demiri ortalama olarak 1,8 mg olup en düşük 1.3 mg ve en yüksek 2.7 mg idi.

Radyoaktif demir intravenöz yolla verildikten kısa bir zaman sonra kemik iliği tarafından süratle çekildiği görüldü. Plazma radyoaktif demir kleransı ortalama 63.3 dakika bulundu. En düşük plazma demir kleransı 50 dakika ve en yüksek 90 dakika bulundu. Her iki grupta plazma demir kleransı arasındaki münasebet bioistatistiki bakımdan ($p/0.001$) gibi çok belirgindir. Dördüncü saat sonunda radyoaktif demirin takriben % 90 ı plazmadan çekilmiş olduğu görüldü. Bu arada kemik iliğinde (Sakrum üzerinden alınan eksternal sayımlarla) radyoaktivitenin hızlı bir şekilde arttığı ve ilk 4 saatte ortalama 3 e yükseldiği bulundu.

Günlük plazma demir dönüşümü (günde plazmayı terk eden demir miktarı) ortalama 27.3 mg/gün bulundu. En düşük plazma demir dönüşümü değeri 16 mg/gün ve en yüksek 30

HEMATOPÖETİK SİSTEM DİŞİ: NİOPLAZMALARA GÖRÜLEN KANSİZİKLİKLER, SERUM DEMİR, FERRİTİN, ERİTROİTİN VE KAN BÖLÜMÜ DEĞERLERİ

YAKA NO	AD. SOYAD	PROTOKOL NO	TEŞHİS	HEMOGLOBİN (%)	HEMATOKRİT (%)	SERUM DEMİR (mg/100)	TOTAL KAN VOLUMU (ml)	PLAZMA VOLUMU (ml)	ERİTROİT VOLUMU (ml)	PLAZMA-DEMİR (mg/100)	PLAZMA-DEMİR (miktar) (mg)	PLAZMA-DEMİR (konsantr.) (mg/gün)	ERİTROİT-DEMİR (konsantr.) (mg/gün)	ERİTROİT (%)	ERİTROİT-DEMİR (konsantr.) (mg/gün)	TOTAL ERİTROİT (mg)	YEMİNASİL OLAN ERİTROİT (mg/gün)	59fa ile ERİTROİT (mg/gün)	ORTALAMA HEMOGLOBİN-ERİTROİT (gün)	51. C ile ERİTROİT (gün)	DALAY/KARACİĞER İNDEKSİ
1	Ş. E. 40. K.	K 3184	Meme Ca.	75	38	78	4000	2650	1320	68	1.9	26	16	66	19	1500	1.2	108	3.1	29	1
2	E. S. 58. K.	K 3187	Meme Ca.	70	36	70	3210	2100	1110	70	1.4	21	15	57	12	1217	1	99	2.6	27	1
3	S. O. 70. K.	K 3189	Meme Ca.	70	35	80	3800	2660	1140	65	2.1	22	15	63	20	1421	1.4	80	2.5	26	1
4	Z. O. 44. E.	K 3196	Hodgkin Sat.	68	30	75	3400	2380	1020	65	1.6	24	15	58	13	1285	1.0	105	2.6	30	1.1
5	Z. A. 61. E.	K 3197	Aktifer Ca	70	32	75	4000	2720	1280	65	1.7	26	15	68	18	1496	1.2	90	2.6	29	0.9
6	Z. O. 38. K.	K 3217	Meme Ca	73	33	80	3600	2400	1200	60	1.9	30	16	66	19	1468	1.2	85	2.7	27	1.2
7	F. T. 62. E.	K 3230	Aktifer Ca.	80	35	78	4200	2730	1470	70	2.1	29	14	70	20	1846	1.0	95	2.3	31	0.8
8	S. A. 35. E.	K 3234	Aktifer Ca.	68	30	74	3800	2660	1140	62	2.1	32	15	58	17	1300	1.3	80	2.2	22	1.4
9	T. B. 43. E.	K 3239	Hodgkin Ser	75	40	78	4000	2650	1350	70	2	28	16	70	21	1632	1.1	115	3.1	29	1.1
10	A. K. 55. K.	R B 10646/6	Lorenks Ca	80	38	61	3450	2500	1150	50	1.4	28	13	68	16.8	1465	1.1	90	2.5	30	0.9
11	S. B. 42. E.	K 3250	Lorenks Ca	70	34	70	4000	2640	1360	60	1.8	29	16	60	17.4	1383	1.2	87	2.5	27	1.2
12	R. A. 55. E.	K 3172	Lorenks Ca	75	38	80	4110	2770	1340	80	1.9	23	13	70	17	1533	1.1	84	2.7	26	1.4
13	C. O. 55. E.	K 3272	Aktifer Ca.	75	35	80	4200	2730	1470	64	2.2	32	14	56	18	1713	1.3	90	2.1	24	1.4
14	A. T. 56. K.	K 3275	Meme Ca	72	32	68	3680	2500	1180	50	1.7	34	20	50	17	1373	1.3	86	2.4	28	1.1

HEMATOKRATİK SİSTEM BİŞİ NEOPLAZMALARDA GÖRÜLEN KANSİZİKLİKLARDA SERUM DEMİRİ,
FERRİTİN, ERİTROKİNETİK, ERİTROKİNETİK VE KAN VOLUMÜ DEĞERLERİ

VAKA NO:	ADL, SOYAD	PROTOKOL NO:	TEŞHİS	HEMOGLOBİN (%)	HEMATOKRİT (%)	SERUM DEMİRİ (mg/100)	TOTAL KAN VOLUMÜ (ml)	PLAZMA VOLUMÜ (ml)	ERİTROSİT VOLUMÜ (ml)	PLAZMA-DEMİR KİLERANJİ (mg/100)	PLAZMA DEMİR MİKTARI (mg)	Plazma Demir Döşümlü (mg/gm)	GENELK DEMİR MAVUZU (mg/gm)	⁵⁹ Fe ERİTROSİT TUMU (yüzde %)	ERİTROSİT DEMİR DÖŞÜMLÜ (mg/gm)	TOTAL ERİTROSİT DEMİRİ (mg)	Yeni Hasılolan Eritrosite Görm Demir (X gümlik)	⁵⁹ Fe ile Eritrosit Yarı Döşümlü (güm)	ORTALAMA Hemoglobinin (güm)	⁵¹ Cr ile Eritrosit Yasama Zamanı (güm)	DALAK/KANSİZİKLİK KÖRÖS
15	S. E. 45. K.	K. 3285	Lasenks Ca.	68	30	80	4300	3000	4900	70	2.4	34	44	60	20	1462	4.3	68	2.4	28	4.2
16	A.S. 52. K.	K. 3298	Akciğer Ca.	70	33	85	4600	3062	1518	80	2.5	31	12	64	19	1718	1.1	92	2.7	30	0.9
17	H.B. 64. E.	K. 3303	Lasenks Ca.	65	28	78	3800	2786	1064	65	2.6	32	15	58	20	1292	1.5	82	2.5	24	1.3
18	S.K. 44. E.	K. 3312	Lasenks Ca.	72	32	68	3640	2476	1164	60	1.6	26	16	54	14	1417	1	104	2	31	1
19	F.K. 44. E.	K. 3316	Akciğer Ca.	75	36	70	3760	2400	1360	64	1.7	26	15	50	13	1534	0.9	112	2.3	29	1
20	Y.Ç. 65. E.	R.B. 10575/5	Mesane Ca.	68	35	70	4000	2880	1220	70	2.0	28	14	52	14	1122	1.3	100	2.7	26	1.1
21	S. E. 53. E.	R.B. 12217/9	Akciğer Ca.	70	30	75	4200	2840	1360	65	2.1	32	15	66	21	1570	1.3	80	3.1	25	1.3
22	S.K. 60. E.	R.B. 13499/12. 985	Retikülüm sel	60	26	72	3000	2200	800	50	1.5	27	18	48	12.9	879	1.4	90	3	27	1.1
23	N.A. 42. E.	K. 3341	Akciğer Ca.	70	33	80	4700	3149	1551	68	2.5	36	14	68	24	1767	1.3	74	2.2	20	1.4
24	M.T. 45. E.	R.B. 15345/15	Lenfoma	65	30	70	3718	2744	974	70	2.0	28	14	55	15	1390	1.1	85	1.9	25	1.2
25	H.B. 62. E.	K. 3343	Akciğer Ca.	70	35	40	2900	1970	1030	60	1.0	16	16	70	11	1104	1	99	3	27	1.1
26	S.E. 39. K.	R.B. 16374/22	Meme Ca.	68	30	48	3675	2860	1050	68	1.3	18	14	70	14	1165	1.1	93	2.1	25	1.4
27	N.G. 69. E.	R.B. 16143/20	Akciğer Ca.	70	33	66	4700	3500	1200	70	2.3	30	13	70	21	1593	1.3	73	2.7	20	1.4
28	S.U. 68. E.	R.B. 15799/17	Maliye Melanom	68	30	68	3200	2300	900	65	2.1	32	15	55	18	1196	1.3	72	2.9	22	1.2

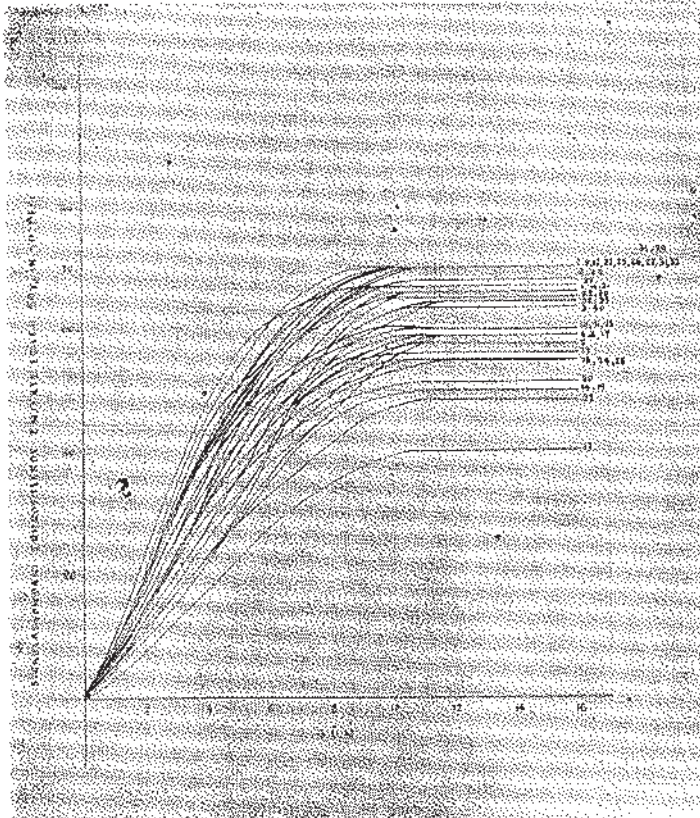
TABLO 1

mg/gün idi. Hemoglobin sentezi için sabit eritropoetik havuza giren demir miktarı (eritrosit demir dönüşümü) ortalama 17 mg bulundu. En düşük eritrosit demir dönüşümü 11 mg ve en yüksek 20 mg idi. Her iki grupta eritrosit demir dönüşümü arasındaki münasebet bioistatiki bakımdan ($p/0.005$) gibi çok belirgindir. Plazmayı terk edip kemik iliğine gelen radyoaktif demirin (27 mg/gün) % 62 si hemoglobin sentezi için kullanılır. % 38 i plazmaya geri döner (17 mg/gün). Ortalama hemoglobin sentezi 5 gr bulundu. Günlük demir havuzu dönüşümü ortalama 14 olarak tesbit edildi.

Kemik iliğinde yeni hasıl olmakta olan eritronların yapısına girip sistemik dolaşımdaki eritrositlerde görülen radyoaktif demir, total enjekte edilenin ortalama % 62 si olarak tesbit edildi. Bu oranın en düşük değeri % 48 ve en yüksek % 70 idi. Radyoaktif demirin eritrosit yapısına giren maksimal miktarı iki grup arasındaki münasebeti biyoistatistiki bakımdan ($p/0.001$) gibi çok belirgindir. (Şekil 1). Eksternal sayımlarla kemik iliğinde başlangıçta görülen birikim artışı 2 - 4 üncü günlerde düşmeğe başladığı ve 8 - 10 uncu günlerde bu azalışın azami derecesine ulaştığı tesbit edildi.

Total eritrosit demiri miktarı ortalama 1402 mg. bulundu. En düşük total eritrosit demiri 1.000 mg. ve en yüksek 1.700 mg. idi. Her iki grupta total eritrosit demiri miktarı arasındaki münasebet biyoistatistiki bakımdan ($p/0.001$) gibi çok belirgindir. Bu miktar total plazma demirinin % 80 i kadardır. Yeni hasıl olan eritrositlerin yapısına giren radyoaktif demir miktarı günlük % 1.2 bulundu.

Bu grupta ^{59}Fe kullanılarak yapılan eritrosit yaşama süresi en düşük 71 gün ve en yüksek 108 gün bulundu. Eritrosit ömrü ortalama 90 gün idi. Vak'aların % 72 sinde normal değerlerde ve % 28 inde ise hafif derecede azalma görüldü. ^{51}Cr ile işaretlenmiş eritrositler kullanılarak yapılan eritrosit yaşama süresi ölçümünde en düşük 20 gün ve en yüksek 31 gün bulundu. Bu metodla ortalama eritrosit yaşama süresi 26.4 gün bulundu. Vak'aların % 70 inde normal, % 30 unda ise eritrosit ömrünün hafif azaldığı görüldü (Şekil 11).



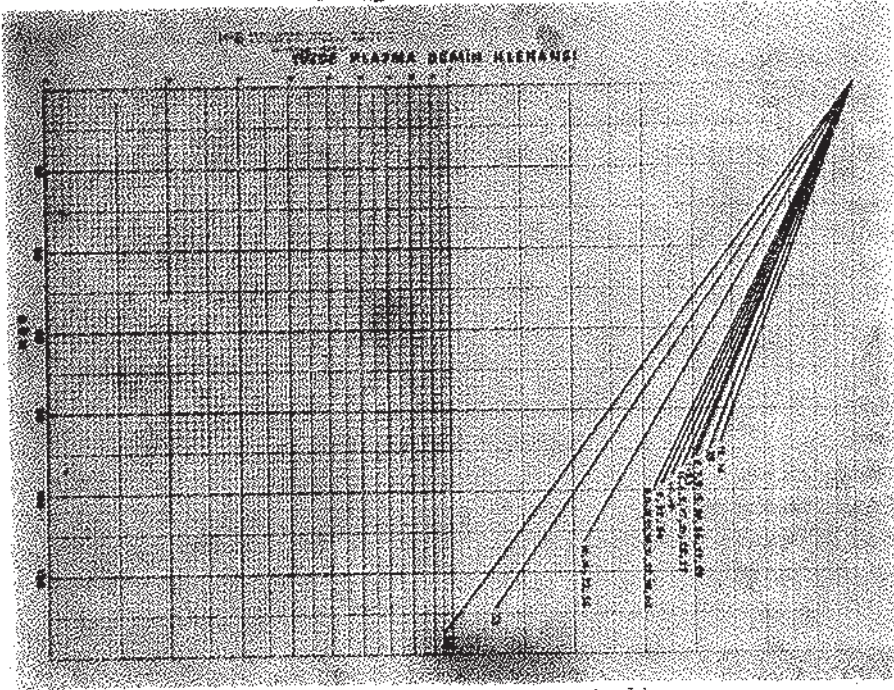
Şekil 1 : 42 neoplastik hastada sirkülasyondaki eritrositlerde mevcut olan radyoaktif demir yüzdesi.

Radyoaktif krom ile işaretlenmiş eritrositlerin dalak/karaciğer sekestrasyon endeksi en düşük 0.7 ve en yüksek 1.6 bulundu. Bu oran ortalama olarak 1.1 idi.

Müessir eritrosit hemoglobinizasyon zamanı 24 gün bulundu. En düşük hemoglobinizasyon zamanı 1.3 gün ve en yüksek 3.1 gün idi. Her iki grup arasında ortalama hemoglobinizasyon zamanı arasında münasebet biyoistatistik bakımından ($p/0.005$) gibi çok belirgindir.

Vakaların hemen hepsinde, total kan, plazma ve eritrosit volümleri düşük bulunmuştur. En düşük total kan volümü 3.000 ml. en yüksek 4.800 ml. idi. Ortalama total kan volümü

3.750 ml idi. En düşük plazma volümü 1.300 ml. ve en yüksek 2.800 ml., ortalama 2.300 ml. idi. En düşük eritrosit volümü 840 ml. ve en yüksek 1400 ml. ortalama 1.1800 ml. idi.



Şekil 2 : 42 vakada plazma demir kleransı.

TARTIŞMA

Yirminci asrın başından beri başta hematologlar olmak üzere, bir çok araştırmacı malign hastalıklarda kansızlığın etyolojisini incelemişlerdir. Bununla beraber bu araştırmacılar tarafından ileri sürülen kemik iliğinin tümör hücreleri ile ilgili, eritrosit tahribinde artma, neoplastik dokulardan kana karışan toksik maddelerin eritropoez'i azaltması gibi değişik teorilerden hiç birisi her vakada ve yalnız olarak aneminin patojenisini açıklayamamış ve teoriler destekleyen bulgular yeterli görülmemiştir. (6, 7, 12, 21, 27, 32). Ayrıca alınan sonuçlar da birbirine uyarlık göstermemiştir. Araştırmalarda vaka sayıları mahdut olduğu gibi hastalara tatbik edilen özel tedavi yanında

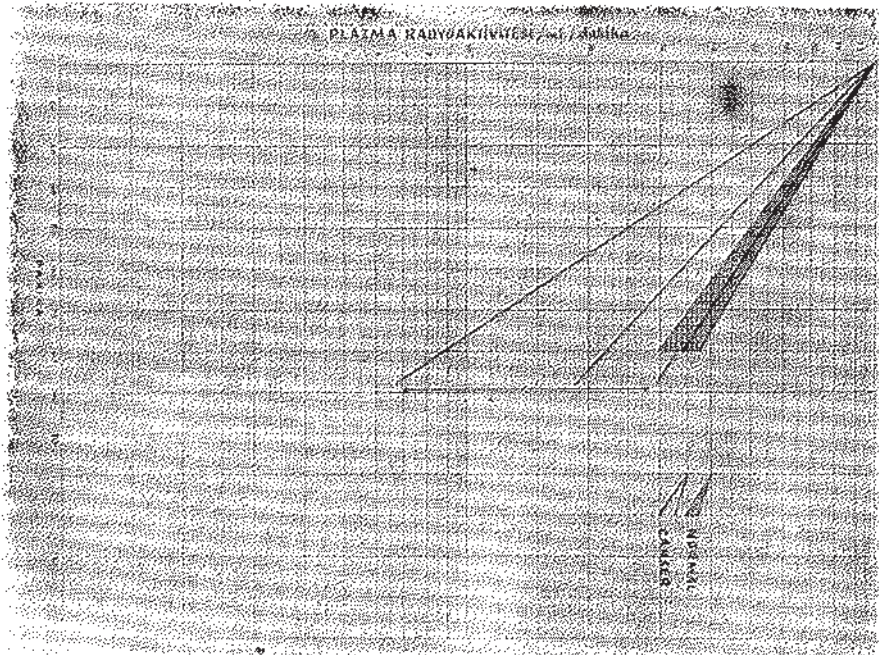
bilhassa kan volümü, transfüzyon, kanama, enfeksiyon, öremi v. s. gibi bir çok klinik ve teknik faktörlerin bu testlere yapacağı etkiler dikkate alınmadığından yukarda bahsedilen zıt neticelerin husulunu izah etmek mümkün olmaktadır. (34)

Radyoizotoplarla gerek ferrokinetik ve gerekse eritrokinetik bakımından yapılan bu çalışmada elde edilen neticelerden kansızlık sebebi olabilecek bir çok faktörler hakkında fikir sahibi olmak mümkün olmuştur. Hematolojik olarak normal bulunan vakalarla neoplastik hastalarda biyokimyasal metotlarla yapılan serum demiri seviyesi tayinleri farklı, normal vakalarda serum demiri seviyesi % 107 mg. iken hasta grupta % 72.5 mg. olarak tesbit edilmiştir. Ancak bu hipoferrinemi ile aneminin derecesi ve hastalığın aktivitesi arasında yeterli bir münasebet bulunamamıştır. Bu sebeple serum demiri azalmasının kansızlığın teşekkül ve derecesinde önemli bir rol oynamadığı hususu düşünülebilir. Bu bulgu ayrıca diğer bazı çalışmalarda da tesbit edilmiştir. (23, 24).

Öteden beri ileri sürülen tümör hücrelerinin kemik iliğinde eritropoez için gerekli maddeleri normalden daha fazla kullanarak veya mekanik yolla eritropoetik fonksiyonu azaltarak kansızlık yapma teorisi (miyelofitizik anemi) bu çalışma ile teyid edilememiştir (4, 10, 12, 33, 39). Ferrokinetik model tatbik edildiğinde, radyoaktif demirin plazma ile labil eritropoetik havuz arasında taşınması ve dengeleşmesi halinin meydana gelmesi neticesi olarak radyoaktif demir kemik iliğinde birikim göstermiş ve dolayısı ile sakral bölgede radyoaktif demirin başlangıç akümüasyonu yüksek bulunmuştur. Kemik iliğinde bu tutulma radyoaktif demirin plazmadan çekilişini aksettirmektedir. Nitekim neoplastik vakalarda kemik iliğinde birikime paralel olarak radyoaktif demir plazmadan süratle çekildi ve ilk 4 saatte radyoaktif demirin % 90 ının plazmadan kaybolduğu plazma demir kleransı tayininden görüldü. Neoplastik kansızlık vakalarında tesbit edilmiş olan bu durum aynı şekilde bu çalışmada normal vakalarda da tesbit edilmiştir. Şu halde neoplastik kansızlık vakalarında demirin kemik iliğinde tutulması patolojik bir durum göstermemektedir. Bun-

dan ayrı olarak daha evvelki çalışmalarda neoplastik kansızlıklarda, kansızlığın teşekkülünde miyelofitizik teori ileri sürülmüş ise de, literatürde kemik iliğinde tümör hücreleri bulunan vakaların yalnız yarısında kansızlığın mevcudiyetinin belirtilmesi bu hipotezin değerini azaltmıştır. Nitekim kemik iliğinde yüksek fonksiyonel kapasite yani yabancı hücrelerle işgal edilse bile hücre yapımına devam edebilme kabiliyeti ve yine literatürde belirtildiği gibi tümör hücreleri mevcudiyetine rağmen eritroid elemanları ilikte artmış olarak bulunabilmesi yukarıdaki görüşümüzü teyid etmektedir. (8, 14, 30, 31, 32).

Bu çalışmada radyoaktif demirin intravenöz olarak verildikten sonra neoplastik kansızlıklarda, plazmadan süratle çekildiği tesbit edilmiştir. Normal vakalarda plazma demir kliransı ortalama 92.5 dakika bulunmuşken neoplastik hastalarda 63.2 dakika bulunmuştur ($p/0.001$) (Şekil 3). Genel olarak rad-



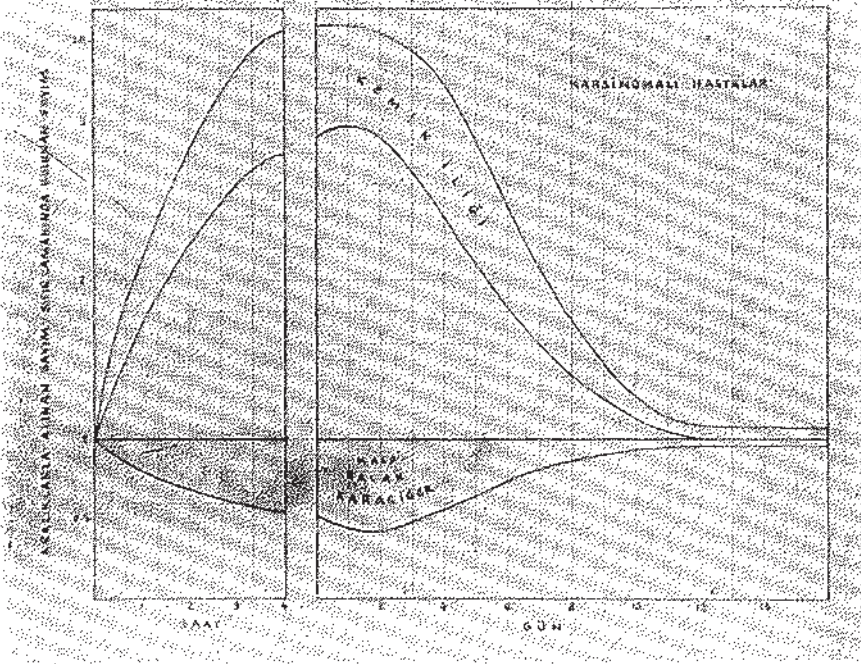
Şekil 3 . Plazma demir kliransının normal ve neoplastik vakalarda mukayesesi.

yoaktif demirin plazmadan çekilme hızı (plazma demir klerans zamanı) eritropoez fonksiyonu hakkında fikir veren bir bulgudur. Eritropoez artmış ise plazma demir kleransı hızlanır ve eritropoezde gecikme olan durumlarda ise yavaşlar.

Bununla beraber bu basit ferrokinetik indeks efektif eritropoez için kâfi bir test olarak kabul edilemez. Daha hassas bilgi sahibi olabilmek için ferrokinetik çalışmanın diğer kısımlarının da takibi gereklidir.

Günlük plazmayı terk eden radyoaktif demir miktarı (plazma demir dönüşümü) ortalama olarak normal vaka grubunda 30 mg./gün, neoplastik vakalarda 27 mg./gün bulunmuştur ve iki grup arasındaki fark 3 mg./gün olmaktadır. Bunun yanında kemik iliğine gelen bu demir miktarının hemoglobin sentezi için kullanılabilen kısmı (eritrosit demir dönüşümü) normal grupta 22 mg./gün, neoplastik vakalarda ise 17 mg./gün olarak tesbit edilmiştir. (p/0.005). Neoplastik hastalarda günlük hemoglobin sentezi ortalama 5 gr. ve normal grupta 6,5 gr. bulundu. Kemik iliğine gelen demir miktarı her iki grupta istatistiki önemli bir farklılık göstermemekte, fakat kemik iliğinde hemoglobin sentezinde kullanılan demir miktarı iki grup arasında belirli bir istatistiki önem kazanmaktadır. Bu bugulardan neoplastik vakalarda kemik iliğinin bazı nedenlerle kendisinde kâfi miktarda bulunan demiri hemoglobin sentezi için kullanamamakta olduğu fikri doğmaktadır. Bu fikirlerden hareketle, kemik iliğinde yeterli demir bulunmasına rağmen bu demirin hemoglobin yapısına geçişinde demir metabolizmasına ait bir bozuklukla aneminin husulü izah edilebilir (3, 6). Eğer böyle bir durum varsa elde edilen bulgulara göre, bunun hemoglobin içindeki demir miktarı ve konsantrasyonunda rol oynamaması, yani hemoglobin molekülüne demirin bağlanmasından başka bir noktada oluşması icap eder (9).

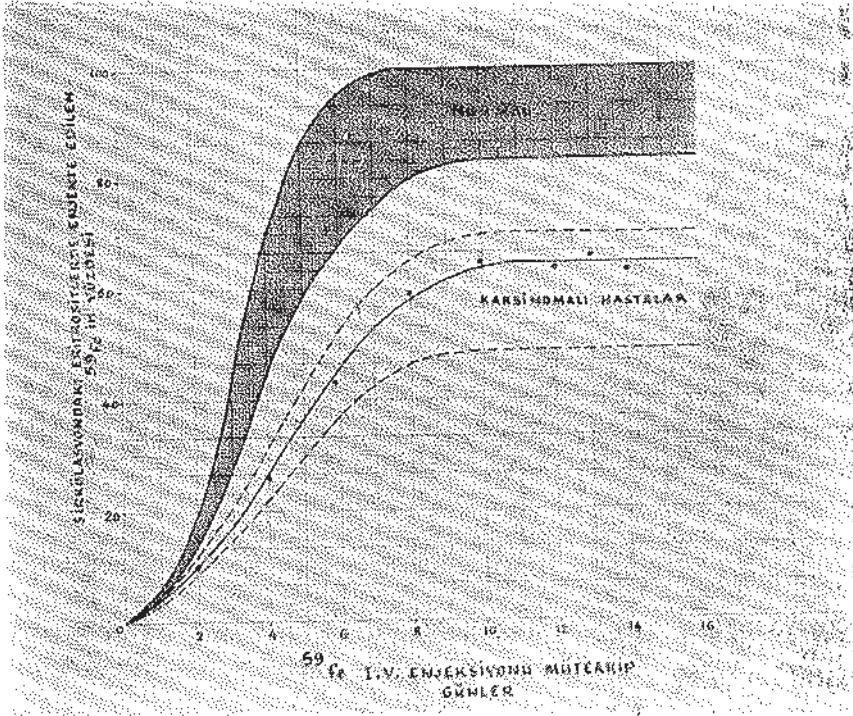
Normal grupta alınan sonuçlara göre radyoaktif demir kemik iliğinde en yüksek seviyesini ilk 4-5 saatte bulmakta ve takriben bir gün bu seviyeyi muhafaza ettikten sonra 2-8



Şekil 4 : Neoplastik hastalarda radyoaktif demirin
kemik iliğinde birikimi.

günlerde hızla azalmaktadır. Neoplastik hastalarda ise radyoaktif demir ilk 4-5 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşmış, ancak bu seviye 2-4 üncü günlerde de devam etmiş ve 4-8 inci günlerde azalma göstererek 10 uncu gün radyoaktif demirin kemik iliği tarafından tutulduğu incelenirse, bu grafik iki kısımda mütalâa edilebilir. Birinci kısım radyoaktif demirin intravenöz verilmesini müteakip ilk 4 saat içinde kemik iliğinin demiri tutması. İkinci kısım, müteakip 24 saat ile 14 üncü günlerdeki radyoaktivite durumudur. Görülüyor ki, ilk 4 saatte kemik iliği normal ve neoplastik vakalarda aynı fonksiyonu göstermekte, bunun yanında ikinci kısım değişiklik arz etmektedir.

Kemik iliğinde azalma olurken, sistemik dolaşımdaki eritrositlerde radyoaktif demir oranı artmıştır. 8-10 uncu günlerde bünyesinde radyoaktif demir bulunan eritrosit oranı en yüksek seviyesine ulaşmakta ve total enjekte edilen radyoaktif demirin ortalama % 62,3 ünü teşkil etmektedir. Normal grupta bu oran ortalama % 88,3 bulunmuştur. Bu değer iki grup arasında istatistikî bakımdan önemli bulunmuştur. ($p/0.001$). Bu sonuçlar eritropoezde bir kusurun olduğunu ve kemik iliğinin mevcut olan demiri neoplastik kansızlıklarda normalde olduğu gibi kullanmasında bir defektin var olduğunu düşündürmektedir (Şekil 5).



Şekil 5 : Periferik sirkülasyondaki eritrositlerde radyoaktif demir oranı.

Radyoaktif demir kemik iliği tarafından çekilerek eritronlara bağlanır ve eritron olgunlaşınca sistemik dolaşıma atılır ve radyoaktif demirin eritrositlerin yapısına girmiş olarak sistemik dolaşımda görülmesine kadar geçen süre ortalama müessir hemoglobinizasyon zamanını verir. Çalışmamızda bu süre normal vakalarda 1,5 gün, neoplastik hastalarda 2,4 gün bulundu ($p/0.005$). Normalde kemik iliğinde olgunlaşmakta olan eritronların az bir kısmı tahrip olur ve açığa çıkan demir kemik iliği retikulum hücrelerindeki ferritin'e birleşir ve plazmaya geçmeksizin diğer eritronların içine girer. Kemik iliğinde eritron hemolizi husule gelince eritroblastik (veya megaloblastik) karyoreksi ve eritrofagositoz ile karakteristik hemosiderin granülasyonu görülür. Eritronların ölmesi neticesi eritrofagositoz olur. Hayatıyeti olan eritronun fagositozu şüphelidir. Bu durum pernisiyöz anemi, eritremik miyeloz, eritremik hiperplazi ile müterafih refrakter anemi ve talasemi mayör de husule gelebilir. Ortalama hemoglobinizasyon zamanı bu hastalıklarda azalmıştır ve plazma radyoaktif demiri iki günde stabilize olur. Bu araştırmada elde edilen gözlemlere göre neoplastik kansızlıklarda ortalama hemoglobinizasyon zamanı uzamasının daha ziyade eritron hemolizi sonucu olabileceği fakat eritron olgunlaşmasının veya itermitotik entervalin uzaması durumlarına bağlı olmayacağı hususu ortaya çıkmaktadır (20, 26, 28, 29, 36, 38).

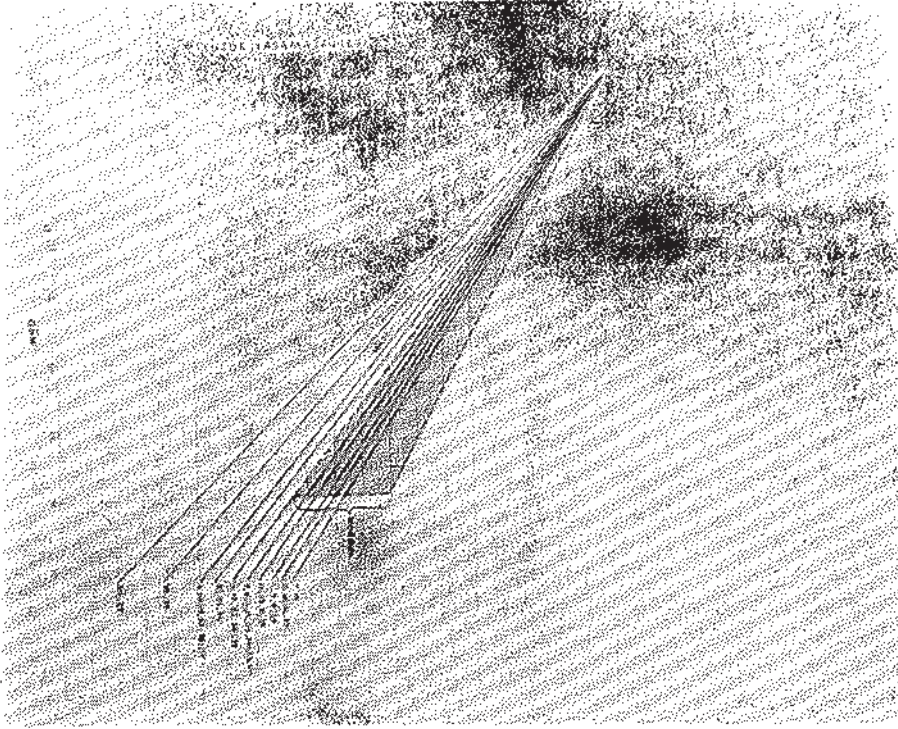
Hemotopoetik sistem dışı neoplastik hastalıklarda görülen kansızlığın ferrokinetik olarak araştırılmasında, ven yolu ile verilen radyoaktif demir plazmadan süratle kemik iliği tarafından verilen radyoaktif demir plazmadan süratle kemik iliğinden çekilebilmektedir. Ancak kemik iliği eritronlarına bağlandıktan sonra eritron hemolizi dolayısı ile radyoaktif demir normalde olduğu gibi hemoglobin sentezinde kullanılamamaktadır. Böylece eritropoezin bu safhasında bir kusur nedeni ile hemoglobin sentezi noksan olmaktadır. Bu durum belki de eskiden beri söylene gelen neoplazmalara bağlı tümör dokusunun salgıladığı toksinlere bağlı olabilir. Tümör toksinleri henüz bilinmeyen bir şekilde kemik iliğinde olgunlaşma-

miş eritronları etkilemekte ve bu kusurlu eritronların kemik iliği retiküloendoteliyal hücreleri tarafından fagositozu kolaylaştırılmaktadır. Bu hususun araştırılması ve açıklığa kavuşturulması gerekir.

Araştırmada neoplastik vakalarda görülen kansızlığın patojenezisinin tetkikinde eritropoez dışında, sirkülasyonda mevcut eritrositlerin yaşama müddetlerinde bir bozukluk olup olmadığı ikinci merhale olarak ele alındı. Eritrositlerin yaşama süresi radyoaktif krom ile işaretli hastanın kendi eritrositlerinin dolaşımında yaşama müddetlerinin tayini, ile bulunur ve hastanın eritrositleri kullanıldığı için immünolojik faktörleri bertaraf ederek hemolitik proses hakkında direkt bilgi vermektedir. (1, 15, 25, 35, 37).

Bu araştırmada her iki metodla yapılan eritrositlerin dolaşımında yaşama süreleri tayinleri ile neoplastik vakalarla normal şahıslar arasında bariz bir fark bulunamadı. Hemoglobinin sentezi esas alınarak hesaplanan eritrosit ömrü vakaların % 70 inde normal % 30 unda normalin hafif altında tesbit edildi, aynı değerler radyoaktif kromla işaretli eritrositler kullanıldığında da bulunmuştur. Şu halde, olgunlaşmış eritrositlerde fragilite artışı ve intrakorpüsküler bir hatanın bulunmadığı, umumiyetle eritrosit hemolizinin mevcut olmaması ve eritrosit ömrünün normal veya normale yakın olarak tesbit edilmesinden anlaşılmaktadır (Şekil 6).

Sonuçlandırma olarak, neoplastik hastalarda görülen kansızlıkların hepsinde bu araştırmada elde edilen bulgulara göre, plazma demir miktarı düşük bulunmuştur. Radyoaktif demirin plazmadan çekilmesi süratlenmiştir. Günlük hemoglobin yapımı azalmıştır. Total eritrosit demiri normalin altında bulunmuştur. Dolaşımdaki eritrositlerde mevcut radyoaktif demir yüzdesi normale nazaran azalmıştır. Ortalama müessir hemoglobinizasyon zamanı uzamıştır. Total kan volümü normalin altındadır. Olgunlaşmış eritrosit yaşama süresi normal veya çok hafif kısalmış bulunmuştur. Dalak, karaciğer sekestrasyon in-



Şekil 6 : 42 neoplastik vakada Cr-51 ile işaretli eritrositlerle yapılan eritrosit yaşama süresi tayını değerleri.

deksi bir bozukluk göstermemiştir. Bütün bu bulgular sentez edilerek özetlenecek olursa, hematopoetik sistem dışı neoplazmalara bağlı anemilerde kansızlık sebebinin miyelofitizik bir olay veya hemoliz olmadığı fakat eritropoezde bir defektn mevcudiyeti hususu ortaya çıkmaktadır. Eritropoezdeki bu kusurun kemik iliğinde olgunlaşmakta olan eritronların erken safhalarında hemolizi şeklinde olması muhtemeldir.

ÖZET

Hematopoetik sistem dışı neoplazmaların komplikasyonu olan kansızlıkların oluşumunda rol oynayabilecek faktörleri

ortaya çıkarmak için 42 neoplazmaya bağlı kansızlık gösteren hastada gerek ferokinetik ve gerekse eritrokinetik olarak araştırma yapıldı.

1

Araştırmada elde edilen sonuçlara göre, neoplastik hastalarda görülen kansızlık vakalarının hepsinde, total kan volümünün ve plazma demir seviyesinin düşük olduğu, radyoaktif demir plazma kleransının süratlendiği, günlük hemoglobin yapımı ile dolaşımdaki eritrositlerde mevcut demir yüzdesinin ve total eritrosit demir miktarının azaldığı, ortalama hemoglobinizasyon zamanının kısaldığı bulunmuş buna mukabil olgunlaşmış eritrositlerin yaşama sürelerinde büyük bir değişikliğin bulunmadığı tesbit edilmiştir.

Hematopoetik sistem dışı neoplastik anemilerde kansızlık sebebinin eritropoezde bir defektin mevcudiyetinin bulunduğu ortaya çıkarıldı. Eritropoezdeki bu kusurun kemik iliğinde olgunlaşmakta olan eritronların erken safhalarda hemoliz olması şeklinde meydana gelebileceği düşünüldü.

SUMMARY

An erithrokinetiz and fessokinetic investigation of Anemia mechanism scen in neoplans.

A ferrokinetic, as well as an erythrokinetic research on 42 patients suffering of anemia caused by the neoplasm, was made to find out the factors liable to cause complications of neoplasmas outside of the hemotopoetic system.

According to the results of this research, it has been noticed that, in all anemia cases of neoplastic patients the total blood volume and the iron level of the plasma was low, the

radioactive iron plasma clearance was accelerated, that there was a decrease in the daily production of hemoglobine as well as in the percentage of the iron in the erythrocytes present in the circulation and that the hemoglobinisation time was shortened. On the other hand it has also been observed that there was no important difference in the life period of ripered erythrocytes.

It has been discovered that the reason for blood deficiency in neoplastic anemias outside of the hematopoetic system was due to the presence of a defect in the erythropoez. It is probable that this defect in the erythropoesis is produced due to the early hemolysation of the erythrons being ripered in the bone marrow.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Ashby, W. : The determination of the life of the transfused blood corpuscles in man. J. Exper. Med. 29 : 267, 1919.
- 2 — Badenoch, J., Callender, S. T. : The use of radioactive iron in the investigation of anemia. Brit. J. Radiol., 27 : 381, 1954.
- 3 — Boldini, M., Fudenberg, H., Fukutekf, K. : Anemia of Diguglielmo syndrome. Blood, 14 : 334, 1959.
- 4 — Boyd, W. : Pathology for the physician. Lea-Febiger, Philadelphia, 1965, sayfa 673.
- 5 — Cline, M., Berlin, N. I. : Anemia in Hodgkin's disease. Cancer, 16 : 528, 1963.
- 6 — Cook, J. D., Marsoglia, G., Eschbach, J. W. : Ferrokinetics, a biologic model for plasma iron exchange in man. J. Clin. Invest., 49: 197, 1970.

- 7 — Harrison, T. : Principles of Medicine. Mc Graw - hill Book Com. Inc. New York. 4 th. Ed., 1962, sayfa 207.
- 8 — Haurani, F., Young, K., Tocantins, L. : Reutilisation of iron in anemia complicating malignantneoplasm. Blood, 22 : 73, 1963.
- 9 — Hyman, G. : Studies on anemia of disseminated malignant neoplastic diseases. Blood, 9 : 911, 1954.
- 10 — Hyman, G., Harvey, J. : The pathogenesis of anemia in patients with carcinoma. Am. J. Med. 19 : 350, 1955.
- 11 — Giannopoulos, P., Berzsozel, D. : The mechanism of anemia associated with Hodgkin's disease. Blood, 4 : 856, 1959.
- 12 — Lajtha, L. G., Suit, H. D. : Uptake of radioactive iron (Fe-59) by nucleated red cells in vitro. Brit. J. Haemat., 1 : 55, 1955.
- 13 — Miller, A., Chodes, R., Emerson, C. : Studies of the anemia and iron metabolism in cancer. J. Clin. Invest., 35 : 1248, 1958.
- 14 — Mollison, P. L., Veal, N. : The use of the isotope Cr-51 as a label for red cells. Brit. J. Haemat., 1 : 62, 1955.
- 15 — Pollicove, M. Mortiner, R. : The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobine synthesis in human subjects. J. Clin. Invest., 40 : 753, 1961.
- 16 — Pollicove, M., Maqsood, M. : Existence of an erythropoetic labile iron pool in animals. Nature, 194 : 152, 1962.
- 17 — Price, V. E., Greenfield, R. E. : Anemia in cancer. Adv. Cancer Resear. 5 : 278, 1958.
- 18 — Shen, S. C., Honburger, F. : The anemia of cancer patients and relation to metastases to the bon marrow. Am. J. Clin. Path., 20: 915, 1950.
- 19 — Sodeman, W. : Pathologic physiology. Mechanism of disease. W. B. Saunders Com. London. 3 th. 1961.
- 20 — Stohlman, F. J. : The use of Fe-59 and Cr - 51 for estimating red cell production and destruction. An interpretive review. Blood, 18 : 236, 1961.
- 21 — Telatar, M., Işıtman, A. T., Renda, F. : Radyoizotoplarla eritrosit yaşamı süresi ölçümü ve dalak/karaciğer eritrosit sekestrasyon indeksi. A. Ü. Tıp Fak. Mec.
- 22 — Wallerstein, R. O., Pollicove, M. : Bone marrow hemosiderin and ferrokinetics patterns in anemia. A. M. A. Arc. Intern. Med.,
- 23 — Wagner, H. J. : Principles of Nuclear Medicine. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, 1968, sayfa 420.
- 24 — Telatar, M. : Radyoaktif demir (fe-59) ile demir kinetiğinin araştırılması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. (baskıda).