

Kronik Hastalıklar Anemisi'nde Eritropoietin Düzeyleri ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı ile İlişkisi

A. Muzaffer DEMİR¹, Özden VURAL², Faruk YORULMAZ³, Gönül ŞİMŞEK⁴, Günnur YIĞIT⁵

ÖZET

Kronik hastalıkların seyri sırasında, klinik tabloya genellikle hafif veya orta derecede bir anemi eşlik edebilir. Kronik hastalıklar anemisi (KHA) adı verilen bu anemide defektif demir metabolizması, hemoliz ve eritropoez bozuklukları suçlanmıştır. Günümüzde KHA'sinde eritropoietin (Epo) düzeyleri bakımından bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmada kansere bağlı KHA'si olan 16 hastada (Grup I), kanserli nonanemik 10 hastada (Grup II) ve sağlıklı-gönüllü 16 bireyde (Grup III) serum Epo düzeyleri tayin edilmiştir. Grup I,II ve III'de ortalama serum Epo düzeyleri (mUI/L) 167.10±160.80; 120.6±98.90; 48.00±19.40 olarak saptanmış ve. Grup I ve II'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Anemik ve nonanemik grup arasında bir fark saptanamamıştır. Anemik grupta hemoglobin (Hb) değerleri ile Epo düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. İnflammatuar mediatörler özellikle sitokinler ve akut faz reaktanları eritropoezin baskılanmasında önemli bir faktör olarak görülmektedirler. Bir akut faz reaktanı olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) grup I'de, grup II ve III'e göre daha yüksek bulunmuştur. ESH ile Epo değerleri arasında bir ilişki saptanamamış, bu olay grubun homojen olmamasına bağlanmıştır. Tek tip malignitesi olan (Gastrointestinal tümörler) anemik hastalarda Epo değerleri ile ESH arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca aynı ilişki, ESH ile Hb değerleri arasında da gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; kanserli hastalarda Epo düzeylerinin yüksek olması ile birlikte aneminin olması kemik iliğinin Epo karşı yanıtızlığına bağlanmıştır. Kansere karşı immun cevap sırasında ortaya çıkan sitokinler ve akut faz reaktanlarına bağlı hastalığın, aktivitesi kemik iliğinde hematopoezin baskılanmasından sorumlu bir etken olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hastalıklar Anemisi, Eritropoietin, Eritrosit Sedimentasyon Hızı

SUMMARY

ERYTHROPOIETIN LEVELS AND RELATED WITH ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN THE ANEMIA OF CHRONIC DISORDERS DUE TO MALIGNANCIES

Mild to moderate degree of anemia may accompany chronic disorders. In this anemia, so called anemia of chronic disorders (ACD); defective iron metabolism, hemolysis and abnormalities in erythropoiesis had all been accused. Nowadays, there was no agreement about Erythropoietin (Epo) levels in ACD. In this study, Epo values are determined in 16 patients cancer-related ACD (Group I), 10 nonanemic patients with malignancies (Group II) and 16 healthy controls (Group III). In the Group I, II and III, mean serum Epo levels (mUI/L) are 167.10±160.80; 120.6±98.90; and 48.30±19.40. The serum Epo levels of the Group I and II were significantly higher than in healthy controls. However, there was no significant difference between Group I and II. There was a significant positive correlation between the hemoglobin (Hb) concentration and serum logarithmic Epo levels in the Group I. Inflammatory mediators, particularly cytokines and acute phase reactants appear to be important factors in the impairment of erythropoiesis. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), an acute phase reactant, in the Group I is higher than Group II and III. There was no

¹ Uzm. Dr., T.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, EDİRNE

² Prof. Dr., T.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, EDİRNE

³ Yrd. Doç. Dr., T.Ü. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, EDİRNE

⁴ Uzm. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

⁵ Prof. Dr., İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

significant correlation between ESR and Epo levels because of no homogeneity in this group. In the anemic patients with the same type malignancy (Gastrointestinal tumour), there was a tendency for serum Epo levels to correlate negatively ESR. In addition to there was a significant inverse correlation between ESR and Hb concentration. We conclude that Epo levels are high in anemia associated with cancer and that Epo responsiveness may contribute to the development of this form anemia. Disease activity is due to cytokines and acute phase reactants during cell-mediated immun response to malignancies is capable of inhibiting bone marrow hematopoiesis.

Key Words: Anemia of the Chronic Disorders, Erythropoietin, Erythrocyte Sedimentation Rate

Kronik hastalıklar anemisi (KHA); kronik infeksiyon, kronik inflamatuvar ve malign hastalıkların seyriinde görülen bir anemi çeşitidir (1-5). Anemi, depo demirinin eritroid öncü hücrelere verilmesindeki bozukluk, eritrosit yaşam süresinin kısalması ve eritropoietin (Epo) hormonunun eksikliği ve/veya reseptöründeki duyarsızlık gibi pek çok nedene bağlanmıştır. Kronik infeksiyon veya inflamasyon durumunda, konağın akut faz yanıtının Epo yapımını ve/veya Epo reseptör duyarlılığını etkilediği de gösterilmiştir (6-14). Rekombinant insan Epo'i (r-huEpo) kullanım alanına girdikten sonra; gerek romatizmal, gerekse maligniteli anemik hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (15). Bazı gruplar tarafından tedavide kullanılmasına rağmen, hala KHA'de Epo düzeyi konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu nedenle çalışmada, maligniteye bağlı KHA'de Epo düzeyleri, Epo düzeylerinin anemi derecesi ve konağın akut faz yanıtının bir göstergesi olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇLER

a) Olguların Tanıtımı: Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli kliniklerine baş vuran ve kanser tanısı alan 26 hasta ile 16 gönüllü-sağlıklı kontrol grubunu içermektedir.

Olgular anemisi olanlar Grup I (n=16, 13 erkek-3 kadın, yaş ortalaması 59.10±9.0 yıl), anemisi olmayanlar Grup II (n=10, 7 erkek-3 kadın, yaş ortalaması 60.10±9.60 yıl), olarak adlandırılmıştır. Grup I'de değişik orjinli kanser olguları mevcuttur. Daha homojen bir grup elde etmek için, anemik grup içinde gastrointestinal sistemden kaynaklanan tümörlü olgular Epo düzeyi açısından ayrı bir grup olarak değerlendirilmiştir. Grup III ise kontrol grubunu oluşturmaktadır (n=16, 12 erkek-4 kadın yaş ortalaması 57.18±7.64 yıl).

Grupların özellikleri ile ilgili parametreler; Grup I için Tablo I, Grup II için ise Tablo II'dedir.

b) Olguların Seçimi: Grupların tümünde dikkatli bir anamnez alınıp, tam bir fizik muayene

yapıldıktan sonra, hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçilmişlerdir.

i) Anemisi olan grup için normokrom-normositer veya mikrositer anemi (Hemoglobin (Hb) erkekte 12 gr /dl'nin, kadında 11 gr /dl'nin altında olanlar) ile beraber serum demir ve total demir bağlama kapasitesinin normal değerlerin altında, ferritin değerinin normalin üstünde olmasına;

ii) Klinik ve laboratuvar olarak aneminin başka bir nedeninin olmamasına (üre-kreatinin, bilirubin düzeylerinin normalin üstünde ve pansitopeninin olmamasına, gaitada gizli kanın en az 3 kez negatif olmasına, solunum fonksiyon testlerinin normal olmasına);

iii) Hastalığın en az bir ay süredir var olmasına;

iv) Hematolojik malignite, KOAH, kronik inflamasyona yol açacak bir hastalığın olmamasına ve bir ay içinde kan transfüzyonu yapılmamış olmasına dikkat edilmiştir. Hastalığın tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik yöntemlerle doğrulanmıştır.

YÖNTEMLER

Hb ve Hct değerleri, Medonic CA 600 Cell Analyzer aleti ile; serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK), Sclavo kiti ve Spekol 210 spektro-fotometresi kullanılarak; serum ferritin düzeyi RIA yöntemi ile Amersham kiti ve DPC Gambyt CR Gama Counter aleti kullanılarak; ESH ise Westergreen yöntemine göre çalışılmıştır.

Epo tayini, in vivo yöntemle eritropoietik aktiviteye bakılarak saptanmıştır. Eritropoietik aktivitelerin saptanması, hiperbarik oksijen ile aktiviteleri minimale indirilmiş dişi fareler kullanarak yapılmış olup, yöntem olarak Terzioğlu ve arkadaşlarının değiştirerek uyguladıkları in vivo yöntem kullanılmıştır (16).

Epo değerleri çok geniş bir dağılım gösterdiği için, logaritmik olarak değiştirilmiş değerler dikkate alınmış olup (17); istatistiksel yöntem olarak Kruskal Wallis Varyans Analiz, Mann-Whitney U iki örnek ve Multipl Regresyon Analiz testleri kullanılmıştır.

TABLO I. Anemik grup ile ilgili parametreler.

Sıra No:	Yaş Cins	Kanser Tipi	Hb gr/dl	Hct %	Serum Demiri*	TDBK µgr/dl	Tr. Sat. %	Ferritin ng/dl	ESH mm/h	Epo mIU/ml
1	61,E	Akc Ca**	7.7	24.6	35	220	15.9	557.5	96	55
2	62,E	Akc Ca	9.9	32.9	43	240	17.9	392.7	48	450
3	57,E	Akc Ca	11.9	40.0	48	298	16.1	570.7	11	-
4	63,K	Bb Ca***	9.9	33.2	51	265	19.2	334.1	87	80
5	64,K	Bb Ca	7.8	23.4	12	178	6.74	-	110	365
6	53,E	K.ciğer Ca	11.3	36.0	40	210	19.1	478.9	112	95
7	60,E	K.ciğer Ca	11.8	38.0	64	290	22.1	233.6	82	370
8	44,E	Mide Ca	10.8	36.5	62	248	25.0	-	23	450
9	63,E	Mide Ca	11.3	35.0	25	275	9.0	370.9	72	-
10	62,E	Mide Ca	8.0	28.0	38	256	14.8	460.5	23	68
11	56,E	Mide Ca	7.5	24.7	34	226	7.98	460.5	80	90
12	67,E	Mide Ca	5.2	18.0	18	282	6.30	409.8	115	52
13	34,E	Kolon Ca	10.4	34.8	27	185	14.6	353.8	37	85
14	66,E	Kolon Ca	6.3	21.0	19	200	9.5	350.1	120	55
15	67,E	Kolon Ca	5.7	19.3	18	213	8.4	320.3	145	50
16	60,K	Kolon Ca	10.3	34.2	76	274	27.7	170.1	80	75

* µgr/dl ** Kanser ***Böbrek Kanseri

BULGULAR

a) Hb değerleri: Hb açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($F=4.84$, $p=0.013$). Anemik grubun ortalama Hb değeri 9.10 ± 2.20 gr/dl; nonanemik grubun 12.66 ± 0.92 gr/dl ve kontrol grubunun ise 13.61 ± 0.60 gr/dl olarak saptanmıştır. Anemik grubun ortalama Hb değerleri nonanemik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Grup I-II $z=3.84$, $p=0.000$; I-III $z=4.82$, $p=0.000$).

b) Epo Düzeyleri: Anemik grupta Epo düzeyi saptanan denek sayısı 16 olması gerekirken, teknik nedenlerden dolayı sadece 14 olguda çalışılabilmiştir. Ortalama Epo değerleri, anemik grupta 167.10 ± 160.80 mIU/L, nonanemik grupta 120.6 ± 98.90 mIU/L ve kontrol grubunda ise 48.30 ± 19.40 mIU/L olarak bulundu. Epo düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($T=11.77$; $p=0.003$).

Anemik ve nonanemik grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($z=0.5$; $p=0.62$); her iki gruptaki değerler kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (I-III $z=3.1$; $p=0.002$; II-III $z=2.58$; $p=0.009$). Anemik grupta Epo düzeyleri ile, Hb değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0.55$; $p=0.039$). Nonanemik grupta, Epo düzeyleri ile gerek Hb ve gerekse Hct değerleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.

c) ESH: ESH açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=21.03$; $p=0.000$). Nonanemik ile kontrol grubu arasında fark bulunmazken, anemik gruptaki ESH değerleri kontrol ve nonanemik gruba göre önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur (I-III $z=4.24$, $p=0.000$; I-II $z=2.71$, $p=0.007$; II-III $z=1.61$, $p=0.09$). Ortalama \pm standart sapma ESH değerleri Tablo 3'dedir. Grup I'de ESH ile gerek Hb ve gerekse Hct değerleri arasında negatif yönde orta derecede bir ilişki

TABLO II. Nonanemik grup ile ilgili parametreler

Sıra No	Yaş Cins	Kanser Tipi	Hb gr/dl	Hct %	Serum Demiri*	TDBK µgr/dl	Tr. Sat. %	Ferritin ng/dl	ESH mm/h	Epo mIU/ml
1	38,E	Akc Ca	12.7	40.6	46	280	16.42	320.52	40	88
2	60,E	Akc Ca	12.8	41.0	39	272	14.33	260.62	60	53
3	59,E	Akc Ca	12.2	38.0	41	262	15.60	607.33	80	27
4	65,E	Mesane	13.8	41.6	103	252	40.87	125.68	7	240
5	66,E	K.ciğer Ca	13.6	43.6	112	325	34.46	207.49	20	83
6	68,E	Pankreas	12.3	40.0	70	332	21.08	407.63	37	340
7	70,E	Mide Ca	12.5	40.0	77	385	20.00	71.63	6	72
8	65,E	Mide Ca	13.8	44.6	68	320	21.25	136.65	60	95
9	50,K	Mide Ca	11.2	38.8	71	241	20.80	40.45	5	160
10	60,K	Rektum	11.3	38.4	38	296	9.5	130.18	31	48

TABLO III. Parametrelerin ortalama değerleri

	Epo mU/L	Hb gr/dl	Hct %	ESH mm/h
Grup I	167.14 ± 160.83	9.10 ± 2.20	29.97 ± 3.16	77.56 ± 39.48
Grup II	120.68 ± 98.90	12.66 ± 0.92	39.89 ± 3.38	34.60 ± 25.96
Grup III	48.25 ± 19.37	13.61 ± 0.60	42.80 ± 2.45	15.06 ± 5.69

bulunmuştur (ESH-Hb $r=-0.59$, $p=0.015$; ESH-Hct $r=-0.66$; $p=0.005$). Bu grupta ESH ile Epo değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç, grubun homojen olmamasına bağlanmıştır. Homojen bir grup olan ve sadece gastrointestinal tümörleri içeren 9 hastalık anemik grubun içindeki bir grup ile karşılaştırma yapıldığında, Epo ile ESH arasında negatif yönde oldukça güçlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0.885$; $p=0.02$).

TARTIŞMA

Kanserde rastlanılan en sık komplikasyonlardan biri anemi olup; başka bir neden bulunmadıkça bu anemi tipi, KHA olarak adlandırılmaktadır (2-7). Kansere bağlı KHA'de, Epo düzeyleri hakkındaki tartışma güncelliğini korumaktadır. Bir grup eksik olduğunu düşünürken; diğer grup ise, Epo reseptör duyarsızlığını savunmuştur. Bu farklılığın bir nedeni, Epo tayininde kullanılan in vivo ve in vitro yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. In vivo yöntemde, Epo molekülünün eritropoietik aktivitesi ölçülmekte; in vitro yöntemde ise molekülün immunolojik özelliğinden yararlanılmaktadır. Biz çalışmamızda Terzioğlu ve arkadaşlarının (17) değiştirerek kullandıkları in vivo yöntemi kullandık.

Biz Epo düzeylerini anemik ve nonanemik grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Ward (18), Zucker (19) ve Douglas (20)'ta yaptıkları çalışmalarda Epo düzeylerini yüksek; buna karşılık Daniak (21), Miller (15), Demiroğlu (22), Boyd (23), Abels (24) ve Cox (25) ise düşük bulmuşlardır. Epo düzeyini yüksek bulan grup, kemik iliğinde eritroid öncü hücrelerdeki, Epo reseptörünün duyarsızlığını; düşük saptayan grup ise, KHA'de Epo'in yapım-salınım yetersizliğini ve/veya tüketimin arttığını savunmuşlardır.

Esas olarak KHA'de, Epo değerlerini aneminin derecesi ile beraber değerlendirmek gerekir. Grup I'de Epo değerleri ile Hb/Hct arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Adamson ve arkadaşları'da (26) Epo ve Hct arasında aynı ilişkiyi göstermelerine karşın, Daniak ve arkadaşları (21) Epo düzeyleri ile anemi derecesi arasında negatif yönde güçlü bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda her ne kadar Epo düzeyleri yüksek bulunmuşsa da,

anemi derecesine göre yeterli bir yükseklik saptanamamıştır.

KHA'si dışındaki diğer komplike olmamış nonüremik anemi tiplerinde (hemolitik anemi, demir eksikliği ve pernisiöz anemi gibi), Epo değeri normale göre, ortalama 100 kat artmaktadır (27,28). Yukarıda belirtildiği gibi kansere bağlı KHA'de, Epo değerleri normallere göre yüksek bulunmuş ama anemi derecesi ile kıyaslandığında beklenenden daha az yükselmiştir. Yani rölatif Epo eksikliği meydana gelmektedir. Nitekim Erslev (29), serum Epo düzeyi yüksek olsa bile; ekzojen yüksek doz Epo uyguladığında, Hb düzeyinin yükselmediğini göstermiştir. Ayrıca Spivak (30,31), Abels (32,33), Miller (15), Ludwig (34,35,36) kanserde anemiye göre uygunsuz olarak Epo'in düşük olduğunu ve r-huEpo'ünün kullanılmasının faydalı olacağını söylemişlerdir. Bu sonuca göre anemi derinleştikçe, Epo düzeyi yeterince yükselmeyince, rölatif Epo eksikliği ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, Epo sentezinin baskılandığı, sentezinin yeterli olmadığını düşünebiliriz.

Tümör dokusunun salgıladığı veya konağın tümör dokusuna yanıtı olarak sentezlediği maddelerin, Epo sentezini ve/veya Epo'in kemik iliği ana hücrelerinde etkisinin engellediği ileri sürülmüştür.(6-14). Gerek kansere bağlı, gerekse diğer KHA'si tiplerinde önemli rolü oynayan iki sitokin vardır. Bu sitokinler İnterlökin 1 (İL-1) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) olup; her ikisinde kronik inflamatuvar ve malign olaylarda kanda artmaktadır. İL-1, T lenfositlerden γ interferonu (IFN), TNF'de kemik iliğindeki stromal hücrelerden β IFN'u salgılatır. Salgılanan her iki maddede, kemik iliğinde hem miyeloid hemde eritroid öncü hücreleri baskılayarak çoğalmalarını engellerler (14). Fuchs (8), De Rienzo (9), Baer (10), Johnson (11) ve Fequin (12), akut faz yanıtı olarak ortaya çıkan mediatörlerin kemik iliğinde eritroid öncü hücreleri inhibe edebilme yetenekleri olduğunu göstermişlerdir.

Konaktaki bu mediatörlerin artışının indirekt göstergesi olan; yapımı kolay ve ucuz yöntemlerden biri ESH'dir(38-42). Çalışmamızda ayrıca ESH ile Epo ve Hb-Hct düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Anemik grupta; ESH ile Epo değerleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Grup

homojen olduğunda, yani sadece gastro-intestinal tümörleri içeren küçük bir grup da, Epo değerleri ile ESH arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuca göre ESH'yi artıran nedenin Epo sentezini inhibe ettiği ileri sürülebilir. ESH değerleri ile Hb-Hct değerleri arasında, Grup I'de ve Grup III'de negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu ve yukarıdaki sonuç birleştirildiğinde, hastalığın aktivitesi arttıkça, aneminin derinleştiği ve beraberinde Epo düzeyinin düştüğü ve/veya yeterince yükselmediğini düşünebiliriz.

Sonuç olarak, ESH'yi artıran nedenin Epo sentezini inhibe edebildiği düşüncesiyle birlikte,

maligniteye bağlı KHA'de, Epo düzeyinin yüksekliği bir çelişki doğurmaktadır. Epo düzeyini aneminin derecesi ile beraber değerlendirildiğinde Epo düzeyinin yeterince yüksek olmadığı görülmektedir. Akut faz yanıtının Epo sentezini inhibe ettiğini, Epo sentezinde hafif bir artış olsa bile bunun ihtiyaca yanıt vermediği ve aneminin oluştuğunu düşünmekteyiz. Grubumuzda hasta sayısının az olması ve grubun homojen olmaması nedeniyle; daha kesin yorum yapabilmek için, daha çok sayıda ve tek tip malignitesi olan hasta grubunu içeren çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Vural Ö, Gökmen L, Ateşal S ve Ergene Ü: Kronik Hastalıklar Anemisi. *Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi Bülteni* 16 (3):109-116, 1984 (Ayrı Basım)
2. Lee GR: The Anemia of Chronic Diseases. *Seminars in Hematology* 20 (2): 61-80, 1983.
3. Büyükberber S ve Başşme E: Kanserde Hematolojik Komplikasyonlar. *Türk Hematoloji ve Onkoloji Dergisi* 1:1,32-39, 1991.
4. Roodman GD: Anemia of Cancer. *Anemia Current Issues* 3: 1-11, 1989
5. Spivak JL: Recombinant Human Erythropoietin and the Anemia of Cancer. *Blood* 84:4 997-1004,1994
6. Zucker S, Lysik RM and Di Stefano J: Cancer Cell Inhibition of Erythropoiesis. *J Lab Clin Med* 96: 770-782, 1980.
7. Zucker S, Lysik RM and Di Stefano J: Pathogenesis of Anemia in Rats with Walker 256 Carcinoma. *J Lab Clin Med* 90 (3): 502-510, 1977.
8. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, et al: Immun activation and the Anemia Associated with Chronic Inflammatory Disorders. *Eur J Haematol* 46 (2) 1991.
9. De Rienzo DP, Saleem A: Anemia of Chronic Disease: a review of pathogenesis. *Tex Med* 86 (10) 80-83, 1990.
10. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB: The Pathogenesis of Anemia in Rheumatoid Arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 19 (4): 209-23, 1990
11. Johnson CS, Cook CA, Furmanski P: In vivo Suppression of Erythropoiesis by TNF α : reversal with exogenous erythropoietin. *Exp Hematol* 18 (2) Feb 109-13 1990.
12. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of Inflammatory Cytokines on Hypoxic induced Erythropoietin Production. *Blood* 15: 79 (8) 1987-1994, 1992.
13. Roodman DG, Bird A, Hutzler D and Montgomery W: TNF α and Hematopoietic progenitor Effect of TNF on the Growth of Erythroid Progenitors CFU-E and BFU-E and the Hematopoietic Cell Lines. *Exp Hematol* 15: 928-935, 1987.
14. Means RT: Clinical Application of Recombinant Erythropoietin in the Anemia of Chronic Disease. *Hematol-Oncol Clin North America* 8:5 ,933-44,1994
15. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S and et al: Decreased Erythropoietin Response in Patients with the Anemia of Cancer. *N Engl J Med* 322 (24): 1689-92 1990 Jun 14.
16. Terzioğlu M, Süer A, Önen S: Eritropoez Regülasyon Mekanizmasının İncelenmesi. 1. Hipoksik Koşullarda, Eritropoietin Yapımı ile İlgili Mekanizmanın Araştırılması. 2. Çeşitli Etyolojideki Anemi ve Polisitemi Vakalarında, Kronik Renal Yetersizlikte Plazma eritropoie-tik Aktivitesinin Saptanması Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, İstanbul 1976
17. Özkan Ü: Uygulamalı İstatistik. Bilim Yayınları Ankara Mart 1985 Sayfa 44.
18. Ward HP, Kurnick JE and Pisarczyk M: Serum Level of Erythropoietin in Associated with Chronic Infection, Malignancy and Primary Hematopoietic Disease. *J Clin Invest* 50: 332-335, 1971.
19. Zucker S, Friedman S and Lysik RM: Bone Marrow Erythropoiesis in the Anemia of Infection, Inflammation and Malignancy. *J Clin Invest* 53: 1132-1138 April 1974.
20. Douglas SW and Adamson JW: The Anemia of Chronic Disorders: Studies of Marrow Regulation and Iron Metabolism *Blood* 45 (1): 55-65, 1975.
21. Daniak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmonti M, Dewey M and Hoffman R: Mechanism of Ab-normal Erythropoiesis in Malignancy. *Cancer* 51: 1101-1106, 1983.
22. Demiroğlu H, Özcebe OI ve Özdemir O: Kronik Hastalık Anemisinde Eritropoietin Eksikliği. *Türk Hematoloji ve Onkoloji Dergisi* 2 (2):106-10 1992.
23. Boyd HK, Loppin TR: Erythropoietin Deficiency in the Anemia of Chronic Disorders. *Eur J Haematol* 446 (4) Apr 198-201 1991.
24. Abels RJ: Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of the Anemia of Cancer. *Acta Hematol* 87 Supple 1, 4-11 1992.
25. Cox R, Musial T and Gyde OHB: Reduced Erythropoietin Levels as a Cause of Anemia in

- Patient with Lung Cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22 (4) Apr: 511-514, 1986.
26. Adamson J: The Erythropoietin\ Hematocrit Relationship in Normal and Polycytemic Man: Implication of Marrow Regulation. *Blood* 32-4 Oct 597-609, 1968.
27. Erslev AJ, Wilson J and Caro J: Erythropoietin Titers in Anemic, Nonuremic Patients. *J Lab Clin Med* 109: 429-33, 1987
28. Klerk de G, Rosengarten PCJ, Vet RJWM et al: Serum Erythropoietin Titers anemia. *Blood* 58 (6):1164-70, 1981
29. Erslev AJ: The Therapeutic Role of Recombinant Erthropoietin in Anemic Patients with Intact Endogenous Production of Erythropoietin. *Semin-Oncol* 19 (3 Suppl 8): 14-8, 1992
30. Spivak JL: The Application of Recombinant Erythropoietin in Anemic Patients with Cancer. *Semin-Oncol* 19 (3 Suppl 8): 25-8, 1992
31. Spivak JL: Cancer Related Anemia: its causes and characteristics. *Semin-Oncol* 21 (2 Suppl 3):3-8 1994
32. Abels RI: Use of Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Anemia in Patients Who Have Cancer. *Semin-Oncol* 19(3 Suppl 8). 29-35, 1992
33. Abels RI: Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of the Anemia of Cancer. *Acta-Haematol* 87 Suppl 1: 4,11,1992
34. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C: Erythropoietin Treatment for Chronic Anemia of Selected Hematological Malignancies and Solid Tumors. *Ann-Oncol* 4 (2): 161-7, 1993
35. LudwigH Pecherstorfer M, Leitbeg C: Recombinant Human Erythropoietin for the Treatment of Chronic Anemia in Multipl Myeloma and Squamous Cell Carcinoma. *Stem-Cells-Dayt* 11 (5): 348-55, 1993
36. Ludwig H, Fritz E, Kotzman H et al: Erythropoietin Treatment of Anemia Associated with Multipl Myeloma. *N Engl J Med* 322-1693-9, 1990
37. Leitgeb C, Pecherstorfer M and Fitz E: Quality of Life in Chronic Anemia of Cancer during Treatment with Recombinant Human Erythropoietin. *Cancer* 73 (10): 2535-42, 1994
38. Sox HC and Liang M: The Erythrocyte Sedimentation Rate. Guidelines for Rational Use *Med* 104 (4): 515-523, 1985.
39. Koçak İH, Erikçi S ve Ünübol ME: Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Klinik Değeri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 9 (3): 174-181, 1989.
40. Evans CG: The Erythrocyte Sedimentation Rate - its use in General Practice. *Practitioner* 230(1420): 913-5, 1986.
41. Dinarello CA: Interleukin 1 and the Pathogenesis of the Acute Phase Response. *N Eng J Med* 314: (22), 1413-1418, 1984.
42. Dinarello CA and Mier JW: Lymphokines *N Eng J Med* 317: 940-945, 1987.