Onkolojik ve inflamatuar hastalıklarda hematolojik bulgular

Doç. Dr. Gürhan Kadıköylü

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, AYDIN

Kanser ve anemi

Kanserli hastaların %30-90'nında ortaya çıkan anemi yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktördür. Aneminin sıklığı kanserin evresi, süresi, uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye bağlıdır. Halsizlik (%70-90) en önemli yakınma olup fiziksel işlevlerin yanı sıra kognitif ve emosyonel durumu da etkileyerek anksiyete ve depresyona da neden olabilir. Kanserli hastalarda anemi;

1- **Kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi,**
2- **Hemolitik** (mikroanjiopatik ve oto-immun) **anemi,**
3- **Miyelofitizik** (kemik iliği metastazı) **anemi,**
4- **Kemik iliği supresyonu ya da aplastik anemi,**
5- **Saf eritroid seri aplazisi,**
6- **Kronik hastalık anemisi,**
7- **Myelodisplazi,**
8- **Megaloblastik anemi,**
9- **Diğer nedenler** (ilaçlar, hemofagositoz, postgastrektomi, malnütrisyon, hipersplenizm) bağlıdır.

Demir eksikliği anemisi gastrointestinal sistem kanserlerinin çoğunlukla ilk belirtisidir.Gastrointestinal sistemden günlük ortalama 3-6 ml kan kaybı demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Çekum karsinomları anemi ortaya çıkana kadar sessiz kalabilir. Kolon karsinomaları yanı sıra, mide ve ampulla Wateri karsinomlarında da demir eksikliği gelişebilir. Bu nedenle özellikle 45-50 yaşın üzerindeki demir eksikliği saptanan hastalarda gastrointestinal sistem maligniteleri araştırılmalı ve özellikle de kolonoskopi yapılmalıdır. Jinekolojik kanserler vajinal kan kaybına, mesane karsinomu hematüriye ve akciğer karsinomu da hemoptiziye yol açarak demir eksikliği anemisine neden olabilir. Demir eksikliği anemisinde, periferik kanda hipokromi, mikrositoz, anizopoikilositoz, sigara, kalem hücreleri görülür. Laboratuar incelemelerinde ortalama eritrosit hacminde azalma (MCV), eritrosit dağılım genişliğinde artma (RDW), serum demirinde ve demir satürasyonunda azalma, demir bağlama kapasitesinde artma görülür. Trombositoz çoğunukla vardır. Demir depolarının göstergesi olan serum ferritini düşüktür. Ancak bir akut faz reaktanı olan ferritinin malignitelerde arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Eritrosit protoporfirin ve serum transferrin reseptör düzeyleri de artabilir.

Eritrositlerde fragmantasyonla kendini gösteren intravaskuler hemolitik durum olan **mikroanjiopatik hemolitik anemiler** invaziv kanserli hastaların %5'inde izlenir. Gastrointestinal sistem (özellikle müsin üreten mide adenokarsinomunda), prostat, mesane, meme ve akciğer adenokarsinomlarında ve anjiosarkomda görülür. Şiddetli hemolitik anemi ve böbrek yetersizliği izlenir. Hemolitik olay kan damarlarında fibrin depositine bağlı olarak gelişebileceği gibi malign hücrelerin ya da sitokinlerin endoteli zedelemesine bağlı ortaya çıkar. Eritrositlerde normositoz-normokromi, şistositler, mikrosferositoz, normoblastlar, retikülositoz, trombositopeni, LDH artışı ve indirekt bilirubinemi, ürobilinojen artışı, hemoglobinüri, haptoglobulinde azalma saptanır.

Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfoma, kronik lenfositik lösemili hastalarda daha sık görülen **oto-immun hemolitik anemiler** Kaposi sarkomalı ve özellikle serviks, over karsinomalı hastalarda da ortaya çıkabilir. Sıcak antikorlara bağlı olarak gastrointestinal sistem, meme, akciğer ve renal hücreli kanserlerde nadirken, karsinoid tümörlerde soğuk antikorlara bağlı da oluşabilir. Sarılık ve böbrek yetersizliği izlenebilir. Eritrositlerde normositoz-normokromi, sfreositoz, polikromazi, normoblastlar, retikülositoz, indirekt bilirubinemi, LDH artışı, ürobilinojen artışı, direkt ve indirekt Coombs (antiglobulin testleri) pozitifliği laboratuar testlerinde saptanabilir.

Kanser hücrelerinin kemik iliği metastazına bağlı olarak ortaya çıkan **myelofitizik anemiler** özellikle akciğer, meme ve prostat karsinomalarında, sarkomlarda sıktır. Küçük hücreli akciğer karsinomunda %20-30 kemik iliği metastazı görülür. Eritrositlerde anizopoikilositoz, lökoeritroblastik kan tablosu (eritroid ve myeloid serinin öncü ve olgun hücrelerinin görülmesi), karsinositemia (periferik kanda kanser hücreleri), lökositoz, trombositoz ya da pansitopeni görülebilir. En önemli tanı yöntemi kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir.

Radyoterapi ve kemoterapi **kemik iliği supresyonu ve aplastik anemiye** neden olmaktadır. 1-2.5 Gy total vücut ışınlaması geriye dönüşümlü lökopeniye neden olabilmekte iken 4.5 Gy ve üzeri radyoterapi kemik iliği yetersizliğine bağlı ölümle sonuçlanabilmektedir. Alkilleyiciler, antimetabolitler, antrasiklinler gibi antineoplastik ilaçların etkisi çoğunlukla 2 hafta içerisinde ortaya çıkan ve 3-4 hafta içerisinde geriye dönüşümlü sitopenilere yol açsa da bazen ilaçların kesilmesinden 2-5 yıl sonra da aplastik anemi görülebilir. Hastalarda sitopenilere bağlı olarak anemi semptomları, kanamaya eğilim ve enfeksiyonlar ortaya çıkar.

Yine gerek radyoterapi gerekse de özellikle alkilleyici antineoplastik ilaçlar ve topoizomeraz inhibitörleri **myelodisplaziye** yol açarak anemiye katkıda bulunur. Myelodisplazide periferik yaymada ovalomakrositoz, anio-poikilositoz, bazofilik noktalanma, polikromazi, normoblastlar, nötrofillerde hiposegmentasyon (Pelger-Huet anomalisi), hipogranülasyon, yüzük şeklinde nötrofiller, anizotrombositoz, megakaryosit fragmantları görülür. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanıda önem taşımaktadır. Eritroid seride megaloblastik değişiklikler, nükleositoplazmik dissosiasyon, karyoreksis, Howell-Jolly cisimleri, normoblastlarda bi-multinüklearite, internükleer bridging, nükleer fragmantlar, myleodi seride hipogranülasyon, dev-garip myeloid hücreler, blastlar, Pelger-Huet, megakaryositer seride ise mikro-makromegakaryositler, ploiditede azalma, garip ve dev megakaryositler izlenir.

Saf eritroid seri aplazisi, kemik iliğinde eritroblastların azalması (<%5) ya da yokluğu, retikülositopeni, normositer-normokrom anemi ile seyirlidir. Timoma, meme, safra yolları, mide, tiroid, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları, Kaposi sarkomu, akciğer ve derinin epidermoid karsinomları, renal hücreli karsinomlarda görülür.

Kronik hastalık anemisi hastaneye yatan hastalarda en sık görülen anemi tipidir. Azalmış serum demiri ve demir bağlama kapasitesi ve artmış demir depoları ile karakterizedir. Kronik inflamasyon, enfeksiyon ve malignitelerde görülmektedir. Kronik hastalık anemili hastaların %20-30'unda ekstrakorporal olarak eritrosit yıkımı, eritrosit yaşam süresinde kısalma ve demirin reutilizasyonunda bozukluk söz konusudur. Deneysel çalışmalarda inflamasyon ve enfeksiyon sonrasında demir düzeylerinde ortaya çıkan azalmanın, demirin makrofaj ve karaciğer hücrelerindeki demir depolarından dolaşan transferrine dönüşümünün bozulduğu saptanmıştır. Serum demiri düşük iken artmış demir depoları ferritinin akut faz reaktanı olmasına bağlı olabilir. İnflamasyon, enfeksiyon ve malignitelerde, makrofaj ve inflamatuar hücreler ile malign hücrelerden salgılanan interlökin-1 ve 6, TNF-α (tumor necrosis factor), TGF-β (transforming growth factor) ve interferon-gama gibi sitokinler hem eritropoietin (EPO) sentezini baskılamakta hem de eritropoietine direnç meydana getirmektedir. Yapılan çaılşmalarda kanserli hastalarda EPO düzeyi normal bireylerden düşük bulunmuştur. Kemoterapötiklerin ve radyoterapinin EPO oluşturan hücreler üzerinde de yıkıcı etkileri de saptanmıştır. Yine sitokinler demir ve demir bağlayıcı proteinlerin makrofajlarda sekestrasyonuna ve eritrositlerin dalakta aşırı yıkılmasına yol açabilir. İnterferongamanın yine direkt hematopoez üzerine inhibitör etkisi de vardır. Hastalarda %60-70 normositer-normokrom anemi, %30-40 hipokrom-mikrositer anemi izlenir. Hipokromi mikrositoza göre daha egemendir. Demir depoları çoğunlukla artmıştır. CRP, sedimantasyon hızı artmış olabilir. Protoporfirin, tranferrin reseptörü ve RDW normaldir. Kemik iliği aspirasyonunda demir boyamasında makrofajlarda demir içeriğinde artma ve sideroblastlarda ise azalma vardır.

Megaloblastik anemi kanserde nadirdir. Alım yetersizliği ve DHFR enzim inhibitörleri folat eksikliğine, serviks bölgesine uygulanan radyoterapi nedeni ile terminal ileumdan B_{12} vitamini emilimi bozulması ve gastrik karsinoma bağlı intrensek faktör salgılama bozukluğu nedeniyle B_{12} vitamini eksikliği olur. Makrositoz, anizopoikilositoz, bazofilik noktalanma, Cabot halkası, normoblastlar, nötrofillerde hipersegmentasyon periferik yaymada görülür. Kemik iliği aspirasyonunda ise megaloblastik değişiklikler, nükleositoplazmik dissosiasyon, matürasyon defekti, Howell-Jolly cisimleri, eritrosit seride displastik değişiklikler izlenir.

Kanserli hastalarda **aneminin tedavisi tanıya yöneliktir.** Demir eksikliği anemisinde kan kaybının saptanması, oral ya da parenteral demir tedavisi gerekir. Hemolitik anemi gelişen hastalarda steroid 1 mg/kg, siklofosfamid, azothiopürin, yüksek doz immunglobulin ve splenektomi uygulanabilir. Megaloblastik anemilerde tedaviye B_{12} vitamini ve folik asit eklenebilir. Saf eritroid seri aplazili timoma olgularında timektomi yapılır iken steroid, yüksek doz immunglobulin, antitimositik globulin, danazol, sitotoksik ilaçlar da bazı hastalara uygulanabilir. Kemoterapi alan kanser hastalarının %20'si transfüzyon gereksinimi duymaktadır. Kanserli hastalarda hemoglobin düzeyinin 11-12 g/dL üzerinde tutulmasının hem yaşam kalitesini yükselttiği hem de yaşam süresi üzerine olumlu etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu konuda henüz bir görüş birliği yoktur. Kalp sorunları olan hastalarda hemoglobin düzeyinin 10 g/dL diğer hastalarda ise 8 g/dL altında olunca eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Yineleyen eritrosit transfüzyonlarının endojen EPO düzeylerini baskılayarak anemiyi kötüleştirdiği saptanmıştır. Kronik hastalık anemili, myelodisplazili ve ilaçlarla ilişkili kanser hastalarında ise rekombinan EPO tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmaktadır. 150 Ünite /kg (4000-10000 Ü) haftada 3 kez SC EPO kullanımı hemoglobin düzeyi 10 g/dL altında olan hastalarda 8 hafta için verilmelidir. Transfüzyonsuz dört haftada 1 g/dL, 8 hafta içerisinde 2 g/dL yükselme, retikülosit sayısında 40000/mm^3 artış yanıt olarak kabul edilmelidir. Yanıt elde edilemeyen hastalarda doz 300 Ü/kg (20000 Ü) haftada 3 keze çıkılabilmektedir. Haftada tek doz 40000-60000 Ü diğer bir alternatif rejimdir. Son zamanlarda tek enjeksiyonluk haftalık EPO preparatları (30000 Ü) kullanıma girmektedir. EPO'e %40-85 yanıt elde edilirken yaşam kalitesi yükselmekte aynı zamanda transfüzyon gereksinimi %9-45 azalmaktadır. 12 haftada yanıtsız olgularda ilaç kesilmelidir. Anemi gelişme olasılığı olan akciğer ve over karsinomlu hastalarda kemoterapi ile birlikte EPO kullanımı bazı çalışmalarda anemi gelişmesini önlemiş ve transfüzyon gereksinimini azaltmıştır. Tedavinin en önemli sınırlayıcı faktörü yüksek ekonomik maliyettir. Hemoglobin düzeyi 12 g/dL çıkınca doz ayarlanmalı ve demir replasmanı da yapılmalıdır. EPO düzeyi 100 mÜ/ml altında olan hastalarda EPO tedavisine verilen yanıtlar daha yüksek iken 500 mÜ/ml üzerinde yanıt elde edilememektedir. Son yıllarda bir EPO analogu olan

Anemiye neden olan antineoplastik ilaçlar

Alkilleyiciler (Busulfan, siklofosfamid, melfalan, nitrojen mustard) Antimetabolitler (Metotrexate, flourourasil, merkaptopürin) Antrasiklinler (Daunorubusin, mitoxantrone, doksorubusin) İnterferon alfa	Kemik iliği supresyonu ve Aplastik anemi
Adenozin deaminaz inhibitörleri (fludarabin, cladribin) Antimetabolitler (Flourourasil, metotrexate) Ağır metaller (Cisplatin, oxaliplatin) Alkilleyiciler (Melfalan) İnterferon alfa Topoizomeraz inhibitörleri (Teniposid)	Oto-immun hemolitik anemi
Mitomisin-C Carboplatin Daunorubusin ve sitozin arabinozid kombinasyonu Nitrozüreler İnterferon alfa Adenozin deaminaz inhibitörleri (Pentostatin) Tamoxifen	Mikroanjiopatik hemolitik anemi
Antimetabolitler (Flourourasil, metotrexate,merkaptopürin,tioguanin, sitozin arabinozid, hidroksiüre)	Megaloblastik anemi
Adenozin deaminaz inhibitörleri (fludarabin,cladribin) İnterferon alfa	Saf eritroid seri aplazisi

darbopoietin hastalarda SC 2.25 micg/kg (150 micg) haftada başlanarak 6-8 haftada 1 g/dL yükselme olmayan hastalarda doz 4.5 micg/kg (300 micg) hafta arttırılmaktadır. Hematolojik yanıt %50-100 iken kan transfüzyon gereksinimi %50 azalmıştır.

Kanser ve polistemi

Sekonder polisitemi benign ve malign tümörlerde izlenebilir. Uterus myoma, deri leomyoma, sol atrial miksoma, karaciğer hemartoma ve anjioma, cerebral **hemanjioblastoma (%15),** nöroblastoma ve menenjioma, renal adenoma gibi benign tümörlerin yanında **renal hücreli karsinoma (%1-3),** sarkoma, Wilms tümörü, pankreas karsinoid tümörleri, seminoma, **hepatosellüler karsinoma (%2.5-10),** karaciğer metastazları, hepatik anjiosarkomada görülür. Renal ya da ekstrarenal EPO üretimi, Wilms tümöründe olduğu gibi komşu böbrek parankimine bası sonucu renal hipoksi ve androjen benzeri metabolitlerin yıkımının azalması polisitiemi gelişiminde sorumludur. Genellikle hastalar asemptomatik iken baş ağrısı, sersemlik hissi ve dengesizlik olabilir. Plethore, ekstremitelerde, dilde ve kulakta siyanoz saptanabilir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri yüksek iken Polisitemia veralı hastalarda olduğu gibi splenomegali, lökositoz, trombositoz, B_{12} vitamini ve lökosit alkalen fosfataz düzeylerinde artış görülmez. EPO düzeyi %60 yüksektir (100 mÜ/mL üzerinde), Cr51 ile eritrosit kitle ölçümü normaldir. Tedavi primer hastalığa yönelik olup tümörün çıkarılması da gerekebilir.

Kanser ve trombositopeni

Kanserde trombositopeni azalmış üretime (kemik iliği metastazı, kemoterapi ve radyoterapi), hipersplenizm (portal hipertansiyon) ve artmış yıkıma (yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, oto-immun) bağlı gelişir. Kemik iliği supresyonu ve aplastik anemiye neden olan antineoplastik ilaçlar ve radyoterapi genellikle 2 hafta içersinde trombositopeniye yol açar. Akciğer, meme ve prostat karsinomlarının kemik iliği metastazları nedeniyle trombositopeni ortaya çıkar. Pankreas karsinomuna bağlı hepatik, portal ve splenik ven trombozuna bağlı hipersplenizm gelişebilir. Meme, testis, akciğer ve over karsinomlarında immun trombositopeni görülebilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu pankreas, mide, akciğer, kolon, meme ve prostat adenokarsinomlarında saptanır. Trombositopenili hastalarda peteşi, purpura gibi deri kanamaları yanında gastrointestinal, genitoüriner ve intraserebral kanamalar izlenebilir. Kullanılan kemoterapötik ilaçlara ve süresine, radyoterapinin süre ve dozuna, kemik iliği aplazisi, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve altta yatan hastalığa bağlı olarak klinik değişiklik göstermektedir. Tedavi etiyolojiye yönelik olmakla birlikte kanamalı hastalarda trombosit süspansiyonları ve oto-immun trombositopenide steroid ve immunusupressif ilaçlar kullanılabilir.

Kanser ve trombositoz

Malignite, akut ve kronik enfeksiyon, inflamasyonda reaktif (sekonder) trombositoz görülebilir. Megakaryosit ve öncü hücrelerini interlökin-1 ve 6, lösemi inhibitör faktör, stem hücre faktörü, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) /GM-CSF (granulocyte-monocyte colony stimulating factor), TNF-(gibi sitokin ve büyüme faktörleri uyarmaktadır. İnflamatuar ve malign hastalıklarda, travma sonrasında interlökin-6 düzeylerinde artış sonrasında megakaryosit kitlesi ve trombosit sayısında artma saptanmıştır. Ancak interlökin-6 düzeyleri ile trombosit sayısı arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bir çalışmada reaktif trombositozlu hastaların %14'ünde neden olarak malignite bulunmuştur. Kanserli hastalarda trombosit sayısı myeloproliferatif hastalıklarda nadir de olsa 1.000.000/mm^3'ün üzerine çıkabilir. Kanama, tromboz ve venookluzif fenomenler %5'den az hastada görülür. Trombositozlu hastaların tedavisi hastalığa bağlıdır ancak semptomatik ve 1.500.000/mm^3 üzerindeki hastalarda terapötik tromboferezis ve hidroksiüre uygulanabilir.

Kanser ve lökopeni

Kanserli hastalarda lökopeni ve nötropeni kemik iliği metastazı, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı kemik iliği supresyonu nedeniyle ortaya çıkar. Antineoplastik ilaçlara bağlı nadir dönemi 10-14.günlerde ve kemik iliğinin düzelmesi 21-28.günlerde olmaktadır. Ancak kullanılan ilaca, süreye, kemik iliği metastazı ve rezervine bağlı olarak bu süre değişebilmektedir. Metotrexate ve sitozin arabinozid gibi hücre özgül kemoterapötik ilaçlarda kemik iliği düzelmesi 7-14 günde iken karmustin ve busulfan gibi G_0 fazına etkili ilaçlarda nadir dönemi 4-5 haftaya ve düzelme 6 haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu hastalarda febril nötropenik ataklar mortaliteyi etkilemektedir. SC kullanılan G-CSF (5-10 μg/kg) ve GM-CSF (10-40 μg/m^2) gibi glikoprotein yapısındaki büyüme faktörleri daha önceki kemoterapilerinde ağır febril nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <100/mm^3 ve ateş >38 ^{0}C) gelişen, yoğun ve salvage kemoterapisi alan, invaziv fungal enfeksiyolu, ağır doku enfeksiyonu (pnömoni,, sellülit), sepsis ve hipotansiyon, 7 günden uzun nötropeni, febril nötropeniyi tolere edemeyecek yaşlı (>65 yaş) ya da performans durumu düşük hastalarda kemoterapi öncesinde ya da birlikte kemoterapiye bağlı ortaya çıkan nötropenilerde kullanılmaktadır. Büyüme faktörlerinin kemoterapi ile birlikte ya da sonrasında kullanımı ile febril nötropeni ataklarını %40-50 azalttığı çeştili klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Myeloid ve monositik öncü hücreleri uyararak nötrofil düzelme süresini kısaltmaktadır. Hastanede kalış süresi, enfeksiyon sıklığını azaltır iken yaşam süresi, enfeksiyöz mortalite, yanıt oranları üzerine bir etkisi bulunmamıştır.

Kanser ve lökositoz

Hızlı büyüyen malignitelerde lökositoz ve nötrofili nekroza ve inflamasyona bağlı gelişebilir. Bunlar TNF-α ile ilişkili nekroz ve T lenfosit ve mononükleer fagositik hücrelerin artışıyla ilişkili inflmasyon olarak düşünülmektedir. Kanser hücreleri direkt lökositoz yapabilir. Akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve renal hücreli kanserlerde ve kemik iliği metastazı olan kanserlerde GM-CSF ve G-CSF gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile lökositoz ortaya çıkmaktadır. Kanama ve büyüme faktörlerinin kullanımı da lökositoz yol açabilir. Kanserli hastalarda genellikle hafif-orta derecede lökositoz (<20.000/mm^3) izlenir iken bazen 50.000-200.000/mm^3'e yükselebilir. Lökomoid reaksiyon lösemi ile karışabilir. Eozinofili (interlökin-5 salınımıyla ilişkili ve özellikle akciğer karsinomasında) ve monositoz karsinomalarda görülebilir.

Kanser ve tromboz

Malignitelerin %50'sinde ve metastazlı hastaların %90'nında koagülasyon bozuklukları görülmektedir. Kanser tek başına tromboz riskini 4, kemoterapiyle birlikte ise 6 kat arttırmaktadır. Kanserde yıllık tromboz insidensi 1/200'dür. Klinik olarak akut venöz tromboembolizm ise %10-20'sinde görülmekle birlikte çeşitli çalışmalarda %3,8-32 arasında

oranlar bildirilmektedir.. İdiopatik venöz tromboembolizmli hastaların %12-30'unda ve pulmoner emboliden ölen hastaların %60'ında lokalize ya da sınırlı metastatik kanser saptanmıştır. İlk yılda 3-4 kat trombotik olayların yineleme riski taşımaktadır. Tromboz saptanan kanserli hastalarda trombozu olmayanlara göre bir yıllık yaşam süresi daha kötü (%12'ye karşı %36) ve mortalitesi de 2.5 kat daha fazladır. Tromboz sıklığı kanser tiplerine ve metastazlara göre değişiklik göstermekle birlikte özellikle müsinöz adenokarsinomlar olan pankreas, kolorektal, özofagus gibi gastrointestinal sistem kanserlerinde , over, testis ve baş-boyun, akciğer kanserlerinde ve beyin tümörlerinde sık izlenmektedir. Kanserli hastalarda trombotik olaylarda klinikte; derin ven trombozu, pulmoner emboli, gezici yüzeyel tromboflebit (Trousseau sendromu), yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, nonbakteriyel trombotik endokardit (NBTE), trombotik mikroanjiopatiler, arteriyel tromboz ve emboliler, tümör embolileri yanı sıra, Budd-Chiari sendromu, portal, retinal ven gibi atipik venlerde trombozlar şeklinde kendini göstermektedirler. Bazen de bir kanser belirtisi olmadan tromboz kliniğin ilk bulgusu olabilir. Derin ven trombozu en sık görülen tablo olup çoğunlukla alt ekstremitelerde, bilateral, tekrarlayıcı ve yüzeyeldir. Trousseau sendromu ise üst ekstremitelerdedir.Trombotik mikroanjiopatide ise TTP, böbrek yetersizliği, hemolitik üremik sendrom görülebilir. Mikrovaskuler sistemde trombotik olaylar, hemoliz, trombositopeni eşlik eder. NBTE'li hastaların %75'inde kanser (özellikle adenokarsinom) saptanmıştır. Kalp kapaklarında fibrin ve trombositten oluşan steril vejetasyonlar sonucunda dalak, ekstremite, koroner, serebral venlerde ve böbreklerde emboliler, mitral ve aort kapak yetersizlikleri görülür. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu kanserli hastaların %7-15'inde görülmekte olup 3. en sık nedenidir. Mikrovaskuler trombozlar ve kanama görülür. Kanserde tromboz çeşitli nedenlere bağlı görülmektedir.

1- **Staz** (immobilizasyon, operasyon, kateter, invazyon, hiperviskozite, anormal dolaşım),
2- **Endotel zedelenmesi** (ileri yaş, kateter, invazyon, kemoterapi, radyoterapi, hipoksi, anjiogenez, cerrahi ve sitokinler),
3- **Koagülasyonun uyarımı** (trombin, F-VII/doku faktörü,FX, doku faktörü, doku faktörü benzeri maddeler, tümör prokoagülanı, interlökin-1,6 ve 8, TNF-α, PDGF (platelet derived growth factor), PF-4 (platelet factor-4), VEGF (vascular endothelial growth factor), adenokarsinomlarda müsinler, matriks metaloprpteinazlar gibi maddelerin salınımı,, vWF, E ve P-selektin, nükleer faktör kappa-B, trombin-antirombin kompleksi, plazminojen aktivatör inhibitör-1, protrombin fragmanları 1+2 artışı, fibrinolitik sistemin baskılanması, ilaçlar, enfeksiyonlar, trombositoz ve trombosit aktivasyonu, lökostaz, tümör embolileri),
4- **Trombofili** (Faktör-V Leiden, protrombin gen mutasyonları, antifosfolipid antikorlar, aktive protein C direnci, antitrombin-III, protein S ve C düşüklüğü, trombomodulin ekspresyonu ve protein C yolu ekspresyonunun baskılanması),
5- **İlaçlar** (Tamoksifen, flourourasil, CAF protokolü, L-asparaginaz, thalidomid, vinkristin, siklofosfamid, trans retinoik asit, bleomisin, sisplatin, karmustin, mitomisin).

Kanserli hastalarda akut tromboembolizm saptandığında heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile tedavi edilmeli, 24 saat içinde oral antikoagülan başlanmalı ve idame olarak en az 6 ay süre ile genellikle de aktif kanser devam ettiği sürece verilmelidir. DMAH'ler hastane dışında kolay ve subkutan kullanımı, monitorizasyonun gerekmemesi nedeni ile tercih edilmektedir. Cerrahi, kemoterapi gören, immobilize, kateteri olan ve aktif kanserli hastalarda DMAH/1 mg oral antikoagülan proflaksisi tromboz sıklığını belirgin derecede azaltmaktadır. Tedaviye bağlı kanama, heparine bağlı trombositopeni ve tromboz, heparin direnci ve warfarin yetersizliği kanser hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Yineleyen trombozlarda vena kava inferiora filtre uygulaması yapılabilir.

İnflamasyon ve anemi

İnflamatuar hastalıklarda çeşitli faktörlere bağlı olarak anemi görülebilir. Bunlar;

1- **Kronik hastalıklar,**
2- **Demir eksikliği,**
3- **Hemolitik anemi (immun, non-immun,**
4- **Saf eritroid seri aplazisi,**
5- **Megaloblastik,**
6- **Sideroblastik,**
7- **İlaçlara bağlı anemilerdir.**

Kronik hastalık anemisi kanserli hastalarda olduğu gibi romatoid artrit (RA), akut romatizmal ateş, sistemik lupus eritematozis (SLE), inflamatuar barsak hastalıkları (İBH) gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Patogenezinde eritrosit yaşam süresinde kısalma, demirin reutilazasyonunda bozulma, İnterlökin-1 ve 6, TNF-α ve TGF-β gibi sitokinlerin kemik iliği supresyonu ile EPO salgılanmasının inhibisyonu ya da EPO'ne duyarsızlık ve interlökin-6'nın plazma volümünü arttırarak dilüsyonel anemiye yol açması suçlanmaktadır. Kanserli hastalarda değinildiği gibi inflamatuar hastalıklarda da aynı tanısal yöntemler kullanılmaktadır.

Demir eksikliği anemisi çoğunlukla kollagen doku hastalıklarında kullanılan non-steroid antienflamatuar ilaçlara ve İBH'da kan kaybına bağlı ortaya çıkmaktadır.

Hemolitik anemiler SLE, RA, skleroderma, mikst bağ dokusu hastalıkları, Wegener granülomatozis, İBH'da otoimmun hemolitik anemi gelişebildiği gibi non-immun olarak SLE'da trombotik trombositopenik purpura (TTP) da görülebilir. TTP'da mikrosirkülasyonda yaygın trombotik tıkaçlar, hemolitik anemi, ateş, böbrek yetersizliği, nörolojik bulgular izlenirken periferik yaymada trombositopeni polikromazi, şistositler, bazofilik noktalanma ve normoblastlar, retikülositoz, lökositoz, kanda LDH artışı ve indirekt bilirubinemi, haptoglobulinde azalma, proteinüri, hematüri, üremi, kemik iliğinde eritroid ve megakaryositer hiperplazi izlenir. **Saf eritroid seri aplazisi** özellikle SLE'da ortaya çıkar. Ancak RA, Sjögren sendromu ve mikst bağ dokus hastalıklarında da ortaya çıkar.

Megalolbastik anemi nutrisyonel olduğu gibi metotrexate, salazopirin gibi ilaçlar ve İBH'da folik asit ve B_{12} vitamini malabsorbsiyonu nedeniyle görülür. Sideroblastik anemi RA, SLE, Sjögren sendromunda izlenebilir.

Felty sendromunda splenomegali ve **hipesplenizme** bağlı olarak anemi izlenebilir.

İnflamasyona bağlı anemilerde tedavi hastalığa yöneliktir. Demir eksikliği anemisinde kan kaybının araştırılması ve oral/parenteral demir tedavisi gereklidir. Megaloblastik anemiler B_{12} vitamin ve folik asit tedaviye eklenir. Saf

eritroid seri aplazilide steroid, yüksek doz immunglobulin, antitimositik globulin, danazol, sitotoksik ilaçlar uygulanabilir. Hemolitik anemi gelişen hastalarda steroid 1 mg/kg, siklofosfamid, azothiopürin, yüksek doz immunglobulin ve splenektomi yapılabilir. TTP'li hastalarda agressif plazmaferezis en etkin tedavidir. Kronik hastalık anemisinde ise EPO tedavisi özellikle kollagen doku hastalığı ve RA'li olgularda etkili olabilmektedir.

İnflamasyon ve trombositopeni

RA, SLE (%25), dermatomyozitde trombositopeni izlenebilir. Oto-immun olarak ortaya çıkmaktadır. SLE'lu hastalarda TTP'ya ve antifosfolipid sendromuna bağlı, Felty sendromlu hastalarda hipersplenizm ve kollagen doku hastalıklarında yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu nedeniyle trombositopeni olmaktadır. Kullanılan ilaçlar kemik iliği supresyonu ve oto-immun mekanizmalarla (analjezikler, klorokin, non-steroid antienflamatuarlar, meselazin, sülfasalazin, altın tuzları) trombositopeniye neden olur. Oto-immun trombositopenide steroid, siklofosfamid, vinkristin, azothiopürin, danazol, siklosporin ve yüksek doz immunglobulin etkili iken splenektomi etkisizdir.

İnflamasyon ve trombositoz

İBH, ankilozan spondylit, RA (%50), SLE, temporal arterit ve diğer vaskulitlerde reaktif olarak çeşitli sitokinlerin salınımına bağlı olarak trombositoz görülür. Özellikle interlökin-6 trombositoz gelişiminde suçlanmaktadır. Trombosit sayısı genellikle 400-700.000/mm^3 arasında değişmektedir ve çok nadiren kanama ve pıhtılaşma bozukluklarına yol açmaktadır. Trombositozun özgül bir tedavisi olmayıp terapötik tromboferezis ve hidroksiüre >1.500.000/mm^3 trombositoz varlığında ve semptomatik olgularda uygulanabilir.

İnflamasyon ve lökopeni

SLE'lu hastaların yaklaşık yarısında nötropeni izlenirken sıklıkla ağır değildir ve enfeksiyonlara yol açmamaktadır. Kemik iliği öncü hücrelerinin ve olgun nötrofillerin immun yıkımına ve hipersplenizme bağlı gelişir. RA ve SLE'lu hastalarda hastalığın aktivasyonu ile ilgili olarak lenfopeni de görülür. RA'li hastaların %1'inde görülen Felty sendromu splenomegali ve nötropeniyle karakterizedir. Yineleyen enfeksiyonlar, ayak ülserleri, romatoid nodüller, lenfadenopati izlenebilir. Nötropeni, antinötrofil antikorlar, immun kompleksler, T hücrelerinin nötrofil üretimini baskılaması ve hipersplenizm nedeniyle oluşmaktadır. Antinötrofil antikorlar hastaların yarısında görülür. Nötrofil sayısı genellikle 500-2500/mm^3 arasındadır. Felty sendromunun tedavisini steroid, immunosupressif ilaçlar, siklosporin, D-penisillamin, plazmaferezis, altın tuzları, dalağa radyasyon ve splenektomi oluşturmaktadır. İndometazin, diklofenak, ibubrufen, asetil salisilik asit, dipiron, fenasetin, fenilbutazon, parasetamol gibi analjezik, non-steroid antienflamatuar, immunosupressif ilaçlar, D-penisillamin, sülfasalazin, meselazin, anti-TNF blokerleri, altın, klorokin, kolşisin, intravenöz immunglobulin gibi ilaçlar kemik iliği supresyonu ve aplastik anemi yanı sıra immunolojik olarak nötropeniye yol açabilmektedir. Nötropeninin tedavisi primer hastalığa yönelik olmalıdır. İlaca bağlı düşünülüyor ise ilaçlar kesilmelidir. G-CSF ve lökosit süspansiyonlarının kullanımı ise tartışmalıdır.

İnflamasyon ve lökositoz

Tüm inflamatuar hastalıklarda lökositoz ve nötrofili izlenebilir. Akut lökositoz ağrı, inflamasyon, gut, vaskulit, doku nekrozu, antijen-antikor kompleksleri, kompleman nedeniyle, kronik lökositoz ise İBH, ilaç reaksiyonları, RA, Sweet sendromu, vaskulit, romatizmal ateş, gut gibi durumlarda görülmektedir. Akut inflamasyonda kemik iliği ve marjinal nötrofil havuzundan salınan nötrofiller ve çomak dolaşıma geçer ve lökomoid reaksiyona yol açabilir. Oysa kronik inflamasyonda lökositoz granülosit üretiminin uyarımı nedeniyle görülür, ılımlı bir lökositoz vardır ve çoğunlukla monositoz söz konusudur. İBH, RA, Churg-Strauss sendromu, hipersensitivite vaskuliti, poliarteritis nodosa, Sjögren sendromu ve eozinofilik fasciitiste eozinofili saptanabilir. SLE, RA, poliarteritis nodosa, temporal arterit, hipersensitivite vaskuliti, İBH'da monositoz karşımıza çıkabilir.Steroidler bazen lökomoid reaksiyonlara neden olabilecek kadar lökositoz, monositoz ve eozinopeniye yol açabilir.

İnflamasyon ve tromboz

Tüm inflamatuar hastalıklrda görülen trombositoz trombotik olayalara katkıda bulunmaktadır. Yine SLE,Sjögren sendromu, Behçet sendromu, vaskulitlerde, kollagen doku hastalıklarında, RA'de TTP ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu izlenir. Tüm vaskulitlerde damar duvarında inflamasyon ve nekroz söz konusudur ve trombozda etkisi vardır. İBH, Behçet sendromu, RA'de hiperhomositeinemi, antitrombin-III eksikliği, protrombin ve metilen tetrahidrofolat redüktaz, F-V Leiden mutasyonları, aktive protein C direnci görülebilir. Vaskulitler, İBH, RA'de vWF, F-Va, F-VIIa, lipoprotein (a), trombin-antitrombin kompleskinde, PAI-1'de artış, t-PA'de azalma katkıda bulunur. Tüm kollagen doku hastalıklarında P-selektin artışı vardır. Anti-TNF blokerleri, COX-2 inhibitörleri ve deformite ya da fraktürler nedeniyle uygulanan bağlı cerrahi de tromboza katkıda bulunmaktadır. NBTE kollagen doku hastalıkları, RA, SLE'de görülür. RA, skleroderma, Sjögren sendromunda yineleyen pulmoner tromboemboli izlenir. Hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli yanı sıra portal, hepatik, serebral, mezenter, vena kava, üst ekstremite, retinal venler gibi olağan dışı venlerde tromboembolizm yanı sıra koroner, serebral, retinal arterlerde arteriel trombozlar görülmektedir. Özellikle SLE'da olmak üzere tüm kollagen doku hastalıklarında antifosfolipid antikor sendromuna (AFAS) bağlı venöz ve arteriel trombozlar, bebek kayıpları izlenir. AFAS'da trombozun mekanizması tam olarak açık olmamakla birlikte çeşitli faktörler söz konusudur. Antikorlar endotel hücrelerinde, trombositlerde ve protrombin, protein C ve S gibi pıhtılaşma faktörlerinde bulunan anyonik proteinlere bağlanarak fonksiyonları bozmaktadır. Endotelial prostasiklin, t-PA salınımını, protein C aktivasyonunu, antitrombin-III aktivitesini bozmaktadır. Aktive protein C direnci, trombomodüline ve antitrombin-III'e karşı antikor gelişimi ortaya çıkmaktadır. Yine fibrinolizin azalması, trombosit aktivasyonu, tromboxan-A_2 artışı ve antikorların β_2 GPI ile etkileşerek prokoagülan etkide bulunması da tromboza katkıda bulunmaktadır. Akut venöz tromboembolizmde heparin/DMAH uygulanmalı ve en az 6 ay süre oral antikoagülan tedavi verilmelidir. Arteriel trombozların profilaksisinde aspirin önerilmektedir. Multiorgan yetersizliği olan katastrofik AFAS'da plazmaferezis, heparin, yüksek doz pulse metil prednizlon ve siklofosfamid uygulanabilir. AFAS'lu gebelerde düşükleri önlemek amacı ile DMAH ve aspirin tüm gebelikte ve püerperiumda 6 hafta süresince ve daha sonra da oral antikoagülan verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hematology, Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P (eds). 3rd. Edition 2000.
2. Faioni EM, Ferrero S, Fontana G, et al. Expression of endothelial protein C receptor and thrombomodulin in the intestinal tissue of patients with inflammatory bowel disease. Crit Care Med 2004;32:S266-70.
3. van Bodegraven AA. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: clinical relevance. Scand J Gastroenterol 2003:51-62.
4. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ,et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004;99:97-101.
5. Magro F, Dinis-Ribeiro M, Araujo FM, et al. High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:1157-63.
6. Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2003;98: 939-40.
7. Wallberg-Jonsson S, Dahlen GH, Nilsson TK, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1993;12:318-24.
8. Somer T. Thrombo-embolic and vascular complications in vasculitis syndromes. Eur Heart J 1993;14:24-9.
9. Takeda I, Kaise S, Nishimaki T, et al. Soluble P-selectin in the plasma of patients with connective tissue diseases. Int Arch Allergy Immunol 1994;105:128-34.
10. Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, et al. Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol 1995;34:873-81.
11. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. Arthritis Rheum 2000;43:1891-6.
12. Regeczy N, Balogh I, Lakos G,et al. Hypercoagulability in various autoimmune diseases: no association with factor V Leiden mutation. Haematologia 2000;30:35-9.
13. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD,et al. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. Mayo Clin Proc. 2001;76:1204-12
14. Bokemeyer C, Foubert J. Anemia impact and management: focus on patient needs and the use of erythropoietic agents. Semin Oncol 2004;31:4-11.
15. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med 2004;116 Suppl 7A:11S-26S.
16. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. Am J Hematol. 2004;76:92-3.
17. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1301-7.
18. Bloomfield M, Jaresko G, Zarek J,et al. Guidelines for using darbepoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia. Pharmacotherapy 2003;23:110S-118S.
19. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, et al. Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. 2003 ASH Education Book.
20. Geng J,Interaction of vascular endohelial cells with leukocytesi platelets and cancer cells in inflammation, thrombosis and cancer growth and metastasis. Acta Pharamcol Sin 2003;24:1297-1300.
21. Kakkar ak. An expanding role for antithrombotic therapy in cancer patients. Cancer Treat Rev 2003;29:23-6.
22. Chang JC, Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosisi in cancer. Oncologist 2003;8:375-80.
23. Spell DW, Jones DV, Harper WF, et al. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. Cancer Detection and Prevention 2004;28:37-42.
24. Mercadante S, Gebbia V, Marazzo A, et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000;26: 313-11.
25. Knight K, Wade S, Balducci L.Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systemic review of the literature. Am J Med 2004;116:11S-26S.
26. Tombuloğlu M. Kanser ve tromboz.Onkologlara yönelik hematoloji kursu kitabı 2004.
27. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH,et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology.J Clin Oncol 2002;20:4083-4104.
28. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. EORTC Cancer in the elderly task force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. Eur J Cancer 2003;39:2264-72.
29. Patton J, Kuzur M, Liggett W, et al. Epoetin alfa 60000 U once weekly followed by 120000 U every 3 weeks increases and maintains hemoglobin levels in anemic cancer patients undergoing chemotherapy. Oncologist 2004;9:90-6.
30. Williams Hematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligshon U (eds). 6th.edition, 2001.
31. Postgraduate Haematology. Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD (eds). 4th.edition, 1999.
32. Wintrobe's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). 11th. edition, 2004.