



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSER HASTALARINDA ANEMİ SIKLIĞI VE
SEBEPLERİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ARZU ŞAHİN**

DÜZCE – 2016



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSER HASTALARINDA ANEMİ SIKLIĞI VE
SEBEPLERİNİN İNCELENMESİ**

**DR. ARZU ŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

YRD. DOÇ. DR. BİRGÜL ÖNEÇ

DÜZCE – 2016

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Birgül ÖNEÇ'e

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Tansu SAV, değerli hocalarım Doç.Dr. Yusuf AYDIN, Doç.Dr. Onur EŞBAH, Doç.Dr. Fatih ERMİŞ, Yrd.Doç.Dr. Kürşad ÖNEÇ'e, Yrd.Doç.Dr. Türkay Akbaş'a, ihtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalıştığım, Doç.Dr. Enver Sinan ALBAYRAK, Yrd.Doç.Dr. Osman KAYAPINAR, Prof.Dr. Peri Meram ARBAK, Prof.Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Prof.Dr. Öner Abidin Balbay, Doç.Dr. Leyla YILMAZ AYDIN, Doç.Dr. Ege Güleç BALBAY'a, Prof.Dr. Davut ÖZDEMİR'e,

İstatistik çalışmalarında yardımları için Prof.Dr. Handan ANKARALI'ya,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve yoğun bakım hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Çiğdem ŞEN, Gülşah GÜLDAL'a

Desteğini ve sevgisini hep hissettiğim annem, babam, eşim, kardeşim ve Uzm.Dr. Yağmur BAHAR'a

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Arzu ŞAHİN

ÖZET

Giriş: Anemi kanser hastalarında sık görülen hematolojik klinik bir tablodur. Aneminin hastalarda tüm sistemik fonksiyonları, emosyonel ve kognitif fonksiyonları da içeren etkisi, yaşam kalitesine ve sağ kalıma olumsuz etkileri bilinmektedir. Kanser hastalarında anemi etyolojisi çeşitli mekanizmalarla açıklanan kansere sekonder anemi, sistemik kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve kronik hastalıkların eşlik ettiği durumlardan oluşan multifaktöryel nedenlerle açıklanır. Hastalarda hafif halsizlikten günlük rutin aktivitelerini kısıtlayan çeşitli semptomların görüldüğü kanser kliniğine eşlik eden anemi sıklığını, sebeplerini tanımlamak kanserli hastanın yaşam kalitesi, sağ kalımını artırmak ve anemi tedavi yönetimini belirlemek açısından önemlidir.

Gereç Yöntem: Çalışmaya Düzce Üniversitesi Onkoloji Kliniğine Ocak 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü 312 hasta alınmıştır. Biz çalışmamızda retrospektif olarak demografik özellikler, kronik hastalıklar, kanser türü, evresi, kansere yönelik KT ve RT, anemi etiyolojisine yönelik hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri içeren data oluşturduk.

Onsekiz yaş altı hastalar ve klinik, laboratuvar ve görüntüleme gibi dosya bilgi yetersizliği olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hgb değeri <12gr/dl olan hastalar anemik olarak kabul edilmiştir. Başlangıç Hgb değerleri ve tedavi sürecindeki son poliklinik başvuru Hgb değerleri kaydedilmiştir. Anemi etiyolojisine yönelik hemogram parametreleri, serum demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), Mean corpuscular volüme (MCV), transferrin saturasyonu (TS), B12, değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0,05 alınmış ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPPS (ver. PASW 18) programı kullanılmıştır.

Bulgular: Solid tümörü olan kanser hastalarına yönelik 312 hastayla yaptığımız çalışmamızda anemi görülme oranı 38,8% (n=115) saptanmıştır. Anemisi olan kanser hastalarında ortalama Hgb düzeyi 10,6gr/dl olup hafif düzeyde anemik olan olgular (Hgb 10-12gr/dl) çoğunlukta saptanmıştır. Anemi saptanan kanser hastalarında medyan yaş 65 olup anemik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, orta ve derin anemik hastalarda da (Hgb<10gr/dl) ortalama yaş 67 olarak anemik olmayan ve hafif anemisi olan

hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,002$, $p=0,001$). Anemisi olan olgularda tanı anında metastatik olma durumu, KT uygulanma oranı anemisi olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,04$, $p=0,006$, $p=0,01$). KT tedavi sürecinde platin içerikli KT'nin uygulandığı genitoüriner (mesane ve jinekolojik kanser) kanserlerde anemi sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,005$). Anemi etiyolojisine yönelik incelemede kronik hastalık anemisi daha sık görülmekle birlikte (n=65) demir eksikliği anemisi, B12 eksikliği, renal hastalığa bağlı anemi de gözlenmiştir. Meme kanseri tanıli hastalarda demir eksikliği görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Sonuç:

Kanser hastalarında tanı anında ve tedavi sürecinde anemi sıklığı ve sebeplerinin incelenmesine yönelik çalışmamızda; tanı anında yaş ve metastatik olup olmama durumunun, tedavi sürecinde ise kanser tipinin ve kemoterapi alıp almamanın anemi üzerine anlamlı etkisi görülmüştür. Tespit ettiğimiz bu bulguların kanser hastalarında anemi oranlarında farklılıklara sebep olabileceği kanısındayız.

Anemi etiyolojisine yönelik incelememiz sonucunda ise tedavi sürecinde kronik hastalık anemisi tüm kanser hastalarında daha sık olmakla birlikte, demir eksikliği anemisi meme ve gastrointestinal kanserli olgularda genitoüriner ve akciğer maligniteli olgulara göre daha sık bulunmuştur. Anemi gelişiminin önlenmesi ve yönetiminin yapılabilmesi için sadece Hgb düzeylerine göre olan anemi değerlendirmesi yerine demir eksikliğini de kanser hastalarında oluşturduğu olumsuz etkiler nedeni ile etyolojiye yönelik tetkiklerin daha ayrıntılı incelenmesini önermekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Anemi, kanser, prevelans, anemi etyoloji, kemoterapi, demir eksikliği

ABSTRACT

Introduction: Anemia is a hematologic clinical presentation that is frequently observed among cancer patients. The effects of the anemia on all systemic functions, emotional and cognitive functions and its negative effects on the life quality and survival of the patients are established. The etiology of anemia in cancer patients is explained via multifactorial reasons that consist of anemia secondary to cancer, systemic chemotherapy (CT), radiotherapy (RT) and the coexistence of chronic diseases. Determining the frequency and the causes of the anemia that accompanies cancer presentation, which includes various symptoms ranging from mild weakness to restricting daily activities, is important to increase the patient's life quality and survival and to determine the treatment management of the anemia.

Tools and Method: The study includes 312 patients over the age of 18, who was admitted to the Oncology Clinic of Düzce University between January 2014 and June 2015. We have created data that includes demographic features, chronic illnesses, cancer types, stages, CT and RT for cancer, hematologic and biochemical tests for the etiology of anemia retrospectively in our study.

Patients under the age of eighteen and patients with lack of information, such as clinic, laboratory and imaging, were excluded from the study.

Patients who have an Hgb value of <12gr/dl were considered as anemic. Their initial Hgb values and their latest outpatient clinic admittance Hgb values over their treatment processes were recorded. For the etiology of anemia, hemogram parameters, serum iron, ferritin, total iron binding capacity (TIBC), mean corpuscular volume (MCV), transferrin saturation (TS) and B12 were evaluated. For the statistical level of significance, 0,05 was taken, $p<0,05$ was accepted statistically significant and SPSS (ver. PASW 18) program was used for the calculations.

Findings: In our study that we have carried out with 312 patients who have cancer with solid tumor, the rate of incidence of anemia was determined as 38,8% (n=115). Mean Hgb level of cancer patients with anemia was 10,6 gr/dl and the presentations with mild anemia (Hgb 10-12gr/dl) was the majority. While the median age of cancer patients with anemia was 65 and found significantly higher than non-anemic patients, mean age of patients with moderate and deep anemia (Hgb<10gr/dl) was found significantly higher than the patients with mild anemia ($p=0,002$,

$p=0,001$). Among the presentations with anemia, the rate of metastasis and CT treatment at the point of diagnosis were significantly higher than the presentations without anemia ($p=0,04$, $p=0,006$, $p=0,01$). In the CT treatment process, the frequency of anemia with genitourinary cancers (bladder and gynecologic cancers) that are treated with platinum-containing CT was found significantly higher ($p=0,005$). While anemia of chronic disease was more frequently observed ($n=65$) in the screening of the etiology of the anemia, iron deficiency anemia, B12 deficiency and anemia related to renal disease were also observed. The rate of incidence of iron deficiency was found significantly higher in the patients with the diagnosis of breast cancer ($p=0,006$).

Result:

In our study, which mentions about analysis of incidence and causes of anemia in cancer patients during the diagnosis and treatment process, we presented that at the time of diagnosis the age and metastatic status and during the treatment process cancer type and receiving chemotherapy significantly affects the anemia in patients. According to our findings we believe that there may be differences in the incidence of anemia in cancer patients.

As the result of our study of the etiology of anemia, while the anemia of chronic disease was the most frequent among all cancer patients in their treatment processes, iron deficiency anemia was more frequent in breast and gastrointestinal cancer patients than the patients with genitourinary and lung malignities. For the prevention of the development of anemia and its management, instead of the anemia evaluation only based on Hgb levels, we recommend the examination of etiology-based tests in more detail because of the negative effects of iron deficiency on the cancer patients.

KEY WORDS: Anemia, cancer, prevalence, anemia etiology, chemotherapy, iron deficiency

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anemi Tanımı	2
2.2. Anemi Sınıflandırması.....	2
2.3. Kansere İlişkili Anemi	4
2.4. Kansere Bağlı Anemi Nedenleri.....	6
2.5. Kansere Bağlı Anemi Fizyopatolojisi	8
2.6. Kansere İlişkili Anemi Klinik	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR.....	39
8. EKLER.....	48

TABLolar ve ŐEKİLLER

- Tablo 1. Anemi morfolojik sınıflandırması
- Tablo 2. Tanı anındaki Hgb değerine göre anemik olan ve olmayan hastalardaki demografik, hematolojik parametreler, kanser türü ve evresi
- Tablo 3. Olguların hemoglobın düzeylerine göre yaş ortalaması
- Tablo 4. Tanı sırasında anemik olan olgularda kanser türlerine göre Hgb düzeyleri
- Tablo 5. Anemisi olan olgularda ferritin düzeyi
- Tablo 6. Tedavi sırasındaki izleme göre anemi durumu
- Tablo 7. Kemoterapi tedavi sürecinde anemik olan hastaların kanser türlerine göre dağılımı
- Tablo 8. Tedavi sürecinde anemisi olan olgularda ortalama TIBC değerleri
- Tablo 9. Tedavi sürecinde kanser türlerine göre anemik olgularda TS dağılımı
- Tablo 10. Kanser türüne göre tedavi sürecinde anemi etiyoloji dağılımı
- Tablo 11. Anemisi olan olgularda demir eksikliği / kronik hastalık anemisi sıklığı
- Şekil 1. Kanser ilişkili anemi algoritması (1)
- Şekil 2. Kansere bağlı anemi fizyopatolojisi (2)
- Şekil 3. Olguların kanser türlerine göre dağılımı
- Şekil 4. Anemi sıklığı
- Şekil 5. Anemik olguların kanser türlerine göre dağılımı
- Şekil 6. Tanıdaki Anemi derecesine göre dağılım

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACAS	: Avustralya Kanser Anemi Araştırması
BFU-E	: Burst Forming Unit Eritroid
BUN	: Kan Üre Azotu
CFU-E	: Colony Forming Unit Eritroid
CFU-GM	: Burst Forming Unit Granulocyte Macrophage
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECAS	: Avrupa Kanser Anemi Çalışması
fL	: Femtolitre
Hct	: Hematokrit
Hgb	: Hemoglobin
IL-1	: İnterlökin-1
KT	: Kemoterapi
MAHA	: Mikroanjyopatik Hemolitik Anemi
MCV	: Mean Corpuscular Volüme
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
PLT	: Platelet
RT	: Radyoterapi
SD	: Standart Sapma
TGF-Beta	: Transforming Growth Factor Beta
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TS	: Transferrin Satürasyonu
Ort	: Ortalama
γ IF	: İnterferon Gama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ölüme yol açan nedenler arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı almakta ve 2014 Türkiye Halk Sağlığı istatistik verilerine göre tüm ölümlerin yaklaşık 21,3% 'ünü oluşturmaktadır. Kanser insidansı son yıllarda genel olarak artış göstermektedir. Kanser hastalarının 90% 'dan fazlasında hayatlarının bir döneminde anemi oluşur. Kansere bağlı aneminin doğru tespit ve tedavisi ile sadece hastanın yaşam kalitesi artırılmaz, aynı zamanda yaşam süresi de artırılır (3).

Kanser ilişkili anemi prevalansı kanser tipi, aneminin tanımı, hastalık evresi ve hastaların tedavi olup olmadığını içeren birçok faktöre bağlıdır. 2004 yılındaki bir literatür derlemesine göre kanser hastalarında tanımlanan anemi prevalans oranı 30% ile 90% aralığında değişmektedir (4).

Kanser hastalarında sıklıkla anemiye açıklayacak kemik iliği infiltrasyonu, kan kaybı, hemoliz renal, hepatik, endokrin bozukluk ya da beslenme yetersizliği gibi bir neden tespit edilemez. Bazen anemi henüz tespit edilmemiş bir tümörün ilk belirtisi olabileceği gibi hastalık progresyonu veya tedavinin etkisi ile ortaya çıkabilir (5). Kanserde inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresinde kısalma, eritroid progenitor hücrelerde baskılanma, demir kullanımında bozulma, uygunsuz eritropoetin üretimi ile sonuçlanır (6). Bir çalışmada kansere bağlı anemisi olan hastaların 2/3'ü ileri evre iken, anemisi olmayanların 1/3'ü ileri evrede bulunmuştur (7). Kanser ilişkili anemi; kemik iliği infiltrasyonu, malnutrisyon, kanama, renal yetmezlik, KT ya da RT ilişkili toksisite veya kronik hastalığı da içeren multifaktöryel bir durumdur.

Biz çalışmamızda solid tümörü olan kanser hastalarında anemi prevalansını, anemiye sebep olabilecek etkenleri, anemi etyolojisine yönelik hematolojik parametreleri değerlendirerek, kanser türlerine göre anemi etyoloji dağılımını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi Tanımı

Anemi kalitatif ve/veya kantitatif kırmızı küre hastalıklarına bağlı olarak gelişir. Hgb değerlerinin yaş ve cinse göre normal kabul edilen değerlerin altında olması ile anemi varlığı gösterilebilir. Ortalama olarak erkekte Hgb değerinin 13,5gr/dl ya da hematokrit (Hct) 41%'den düşük olması, kadında Hgb değerinin 12gr/dl ya da Hct 36%'dan düşük olması anemiyi gösterir (8). Güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kansere Enstitüsüne göre erkekte Hgb<14gr/dl, kadında Hgb<12gr/dl değeri anemi olarak kabul edilir. Bu değerler malignitesi olan KT alan hastalarda KT komplikasyonu olan anemiyi yönetmek için kullanılmaktadır (9). Anemi prevalansına yönelik birçok geniş çaplı klinik çalışmada Hgb<12gr/dl değeri anemi olarak kabul edilmiştir (10, 11).

2.2. Anemi Sınıflandırması

Anemiler değişik şekillerde sınıflandırılabilirler. Morfolojik ve patolojik sınıflandırma en sık kullanılanlardır. Morfolojik olarak anemiler 3 gruba ayrılır. Bu gruplar makrositer anemi, mikrositer anemi ve normositer anemilerdir (12) (Tablo1).

Tablo 1. Anemi morfolojik sınıflandırması

1	2	3
<p>Makrositer Anemi (MCV >100 fL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamin B12 ve folat eksikliği - Alkol kötüye kullanımı - DNA sentezinin herediter bozuklukları - İlaçlara bağlı DNA sentezi bozuklukları - Eritropoezisin arttığı durumlar (Akut kan kaybı, hemoliz) - Kronik karaciğer hastalıkları - Miyelodisplaziler - Hipoplastik ve aplastik anemiler - Hipotiroidi 	<p>Mikrositik Anemi (MCV < 80 fL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demir eksikliği anemisi - Globin sentezi bozuklukları (Talassemiler) - Hem sentezi bozuklukları (Sideroblastik anemiler) - Kronik hastalık anemileri 	<p>Normositik Anemi (MCV 80-100 fL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut kan kaybı - Plazma volümünün aşırı derecede artması (Gebelik, hidrasyon) - Kronik hastalık anemileri (enfeksiyon, inflamasyon, malignite) - Kemik iliği infiltrasyonları - Kronik böbrek hastalıkları - Kronik karaciğer hastalıkları - Birlikte nutrisyonel anemiler
<p>MCV : Mean corpuscular volume DNA : Deoksiribonükleik asit fL : Femtolitre</p>		

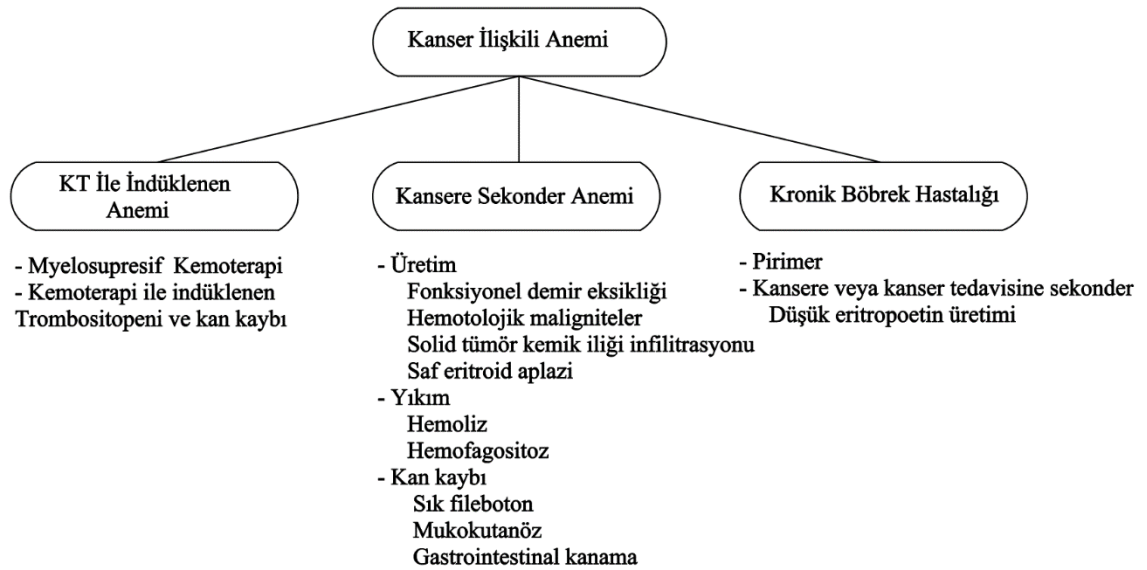
Makrositer anemi MCV 100fL üzeri olarak tanımlanır. Artmış MCV retikülositozun normal bir özelliğidir. MCV 80fL'den az olduğunda mikrositer anemi olarak tanımlanır. MCV 80-100fL aralığında ise normositer anemi olarak tanımlanır.

Patofizyolojik sınıflandırmada ise retikülosit sayısına göre aşağıdaki gibi 3 gruba ayrılır (12).

1. Hipoproliferatif anemiler
2. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları
3. Hiperproliferatif (hemorajik/hemolitik) anemiler

2.3. Kanser İlişkili Anemi

Kanser hastalarında anemi sık görülür ve önemli morbidite nedenidir (13). Anemi malignite bulgusunu gösteriyor olabileceği gibi aynı zamanda antineoplastik tedavi ya da progresif hastalığın sonucu olabilir. Anemi halsizliğin sık olan bir nedeni ve halsizlik de kanser hastalarının günlük aktivitelerini sınırlayan en yaygın semptom olduğu için anemi ve nedenlerini tanımlamak kanser hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmek için en uygun müdahaleyi belirlemek önemlidir (14-18). Kanser hastalarında aneminin nedenleri arasında kemik iliği invazyonu, KT ve RT sayılabilir. Kansere sekonder anemi; kan kaybı, demir eksikliğine sebep olan inflamasyon ve kırmızı kan hücrelerinin üretimini inhibe eden kemik iliği infiltrasyonuna sebep olan normal dokuları ele geçiren malignensi sonucu oluşmaktadır.



Şekil 1. Kanser ilişkili anemi algoritması (1)

Tek başına myelosupresif KT ya da RT ile kombine KT sonucu gelişen anemi, KT'nin indüklediği anemi olarak değerlendirilmektedir (19). Kanser ilişkili anemi prevalansı, kanser tipi, aneminin tanımı, hastalık evresi ve hastaların tedavi olup olmadığını içeren birçok faktöre bağlıdır. 2004 yılındaki bir literatür derlemesine göre tanımlanan prevalans oranları 30% ile 90% aralığındadır (20). 2004 Avrupa Kanser Anemi Çalışması'na (ECAS) göre tedavi öncesinde kanser hastalarının

39%'unun anemik olduğu raporlanmıştır (10). Aneminin sadece hastanın yaşam kalitesi üzerinde zararlı etkileri yoktur, aynı zamanda bazı çalışmalarda mortaliteyi 65%'e kadar artıran sağ kalım üzerinde de etkisi vardır (21-23).

ECAS kanser hastalarında klinik pratikte anemi prevalansı, etkileri ve yönetimi hakkında bilgi toplama amaçlı yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmanın yapıldığı dönemde Hgb<12gr/dl olan hastalar tedavi edilmiştir. Çalışmada Hgb seviyeleri sıklıkla 12gr/dl altında saptanmıştır. Hastaların 39%'u başvuruda anemik, 67%'si ise 6 aylık takipte anemik olmaktadır (19).

Kanser yönetiminde seçilen strateji altta yatan sebebe bağlıdır; tedavi seçenekleri KT ile indüklenen anemi ve non myeloid tümörü olan hastalarda eritropoetin stimüle edici ajan kullanımı, oral ya da intravenöz (iv) demir replasmanı ve kırmızı kan hücresi ya da tam kan transfüzyonlarını içermektedir (24-26). Buna rağmen kanser hastalarında anemi sıklıkla yönetilememiş ya da tam yönetilememiştir (24).

Bu nedenle kansere bağlı aneminin tanımlanan klinik rehberlere göre tedavisi, aneminin sebep ve karakteristiklerinin araştırılmasını gerektirir (27). Hasta anamnezi, fizik muayene ve diğer tetkiklerle anemi orjin ve tipi saptanır.

Öncelikle aneminin normositik, mikrositik veya makrositik olduğu tespit edilir (28). Kronik hastalık anemisi kanserli hastaların 15%'inde gözlenmektedir. Hgb düzeyi 8-11gr/dl arasındadır. Kronik hastalık anemisi normokrom normositer veya hafif mikrositer olabilir (13). Kanser hastalarında anemi genellikle normokrom normositerdir. Aneminin çoğu hiporejeneratiftir (eritroid dizide hipoaktivite ve düşük retikülosit sayısı ile seyreden) (27, 28). Ancak hemoliz ve hemorajisi olan kanserli hastalarda hiperrejeneratif (yüksek retikülosit sayısı ve eritroid dizide hiperaktivite) anemi de görölmektedir (28).

Kanser hastalarında anemi görölme sıklığı; hasta karakteristiklerine, neoplazi tipi ve evresine, kullanılan kemoterapotik ilacın tipi ve yoğunluğuna, hastalığın süresi, cerrahi girişimlere, fırsatçı enfeksiyonlara, RT kullanımına bağlı olarak değişir. Kanada'da yapılan çok merkezli prospektif çalışmada KT gören 616 hastada anemi insidansları kanser grupları arasında çok farklı bulunmuştur(5). Kolorektal (13%) ve meme kanserinde (17%) düşük oranda, over kanseri (51%), akciğer kanseri (52%) ve non –Hodgkin lenfomada (53%) yüksek oranlarda anemi gözlenmiştir. RT

alan 81 hastada yapılan diğerk bir çalışmada hastaların yarısından çoğunda anemi saptanmıştır (29) . Kansere bağlı anemisi olan hastaların 2/3'ü ileri evre iken, anemisi olmayanların ancak 1/3'ü ileri evrede bulunmuştur (30).

Sık KT veya RT, Hgb düzeylerini düşürür veya var olan anemiye arttırır. Platinum içeren KT rejimi ile tedavi olan over kanserlilerde (31) veya küçük hücreli akciğer kanserinde (32) Hgb düzeyleri belirgin olarak düşer. KT'ye bağlı anemide anemi derecesi genellikle tekrarlayan tedavi krleri ile artar. DSÖ/Ulusal kanser enstitüsüne göre anemi derecelendirmesi; hafif (10- anemi alt normal sınırı gr/dl), orta (Hgb 8-9,9gr/dl), ciddi (Hgb 6,5-7,9gr/dl), yaşamı tehdit eden (Hgb < 6,5gr/dl) anemi olarak belirlenmiştir (33).

2.4. Kansere Bağlı Anemi Nedenleri

Kanser hastalarında anemi gelişimi birçok faktöre bağlı olabilir. 880 kanser hastasıyla yapılan geniş prospektif bir çalışmada anemi gelişimine sebep olan birçok faktör (tümör boyutu, evre ve performans durumu) değerlendirilmiştir. Çalışmada 63% hasta anemikti. Her hastada inflamasyon markerları, demir metabolizması, malnutrisyon ve oksidatif stresin yanında Glaskow prognostik skoru, kombine malnutrisyon ve inflamasyon indeksi ve bunların Hgb değerlerini n görmeleri değerlendirildi. Hgb konsantrasyonları inflamatuvar markerlar, hepsidin, ferritin, eritropoetin, reaktif oksijen türleri ve modifiye glaskow skoru ile ters orantılı ve leptin, albümin, kolesterol ve antioksidan enzimler ile pozitif korele saptanmıştır. Kanser ilişkili anemi sonuç olarak anemi ciddiyetini de etkileyen immunit, beslenme ve metabolik komponentleri içeren multifaktöriyel bir problemdir (34). Kansere sekonder anemi, KT ile indüklenen anemi ve kronik böbrek yetmezliğinin predominant mekanizmalarında birçok faktörden kaynaklanan azalmış eritropoez sorumludur.

Bunlar beslenmeyle ilişkili demir, folat ve B12 vitamin eksiklikleri, kemik metastazına sekonder kemik iliği hasarı, myelodisplazi ya da myelosupresif kemoterapiye sekonder azalmış eritropoetin üretimini içermektedir (15, 35).

Kanser hastalarında anemi nedenleri tanımlanırken anemiye genel yaklaşımda 3 ana kategori incelenir (8, 9, 36).

- Kan kaybı,
- Kırmızı kan hücrelerinde yıkımın artışı (hemolitik anemi)
- Maligniteye spesifik mekanizmalar: Kırmızı kan hücrelerinde üretimin azalmasının (hipoproliferatif anemi) dışında neoplazmın direk etkisi, neoplazm ürününün etkisi. Anemi kaynağının saptanmasında özgül aşamalı testler kullanılır.

Bu mekanizmalar neoplazmın direk etkisi ile oluşan neoplazm ürünü ve neoplazma karşı uygulanan tedaviyi içermektedir.

Direk neoplazm etkisi ile anemi oluşumu; intraluminal neoplazmlar (gastrointestinal ya da genitoüriner sistemden kaynaklı ya da bu sistemlere metastaz ile) kan kaybı ile anemi oluşturabilir (37). Demir eksikliği ve B12 eksikliği gibi besinlerin emiliminde bozulmalar da anemi oluşumuna sebep olabilir. Demir eksikliği çoğunlukla kanamadan kaynaklansa da emilim bozukluğu sonucunda da oluşabilir (38-41). Demir emiliminde bozulma aynı zamanda parsiyel ya da total gastrektomi gibi (aklorhidri, dumping sendrom, afferent loop sendrom gibi) operasyonlar sonrası da oluşabilmektedir (40, 41). B12 eksikliği de mide ve terminal ileumu içeren tümörün cerrahi olarak çıkarılması sonucu oluşabilmektedir.

Direkt neoplazm etkisi; akut anemi ile sonuçlanan tümör içine kanama oluşturabilmektedir (42, 43). Hemofagositoz kanser hücreleri ya da makrofajlar tarafından kırmızı kan hücrelerinin sindirimi ile karakterizedir (44). Hemofagositoz; kanser tiplerinden genellikle lösemi ve lenfoma ile ilişkilidir (45, 46) . Solid tümörler nadir olarak hemofagositoz gösterir (47, 48). Direk etki ile kemik iliğinde lösemi, lenfoma ve plazma hücre diskrazileri gibi hematolojik malignitelerde daha yaygın olarak tutulum olsa da solid tümörlerde de metastaz aracılığıyla kemik iliği tutularak anemi oluşmaktadır (49). Solid tümörlerden bu yolla anemiye neden olan yaygın olarak prostatik ve gastrik karsinomlardır (50, 51) .

Neoplazm ürünlerine bağlı anemi;

Primer ya da sekonder amiloid, kemiği de içeren çeşitli organlarda birikmektedir. Hodgkin, non Hodgkin lenfoma, makroglobulinemi, renal hücreli

karsinom, hepatoselülüler karsinom gibi malign hastalıkların sekonder amiloid assosiyasyon protein (AA) oluşturduğu rapor edilmiştir (52-58).

Hemoliz, birçok malignitede meydana gelen kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresinin kısalmasıyla 100 günden az olması olarak tanımlanmıştır. Kırmızı hücre membranlarına karşı gelişen antikorlar otoimmün hemolitik anemiye neden olurken, mikroanjiyopatik değişiklikler fragmentasyon hemolizine yol açmaktadır. Solid tümörler ve hematolojik maligniteler mikroanjiyopatik hemolitik anemiyi (MAHA) doğurmaktadır (59). Solid tümörlerdeki MAHA çoğunlukla müsinöz adenokarsinomlarla (gastrik, meme, pankreas, prostat, akciğer) ilişkilidir (60-62).

Maligniteye yanıt olarak üretilen sitokinler (interferon alfa, beta, gama, tümör nekrozis faktör (TNF), alfa, TNF beta, interleükin-1 (IL-1), IL-6) demir kullanımını engelleyerek, eritropoetin mRNA sentezini inhibe ederek anemiye yol açmaktadır. IL-1, IL-6, TNF alfa makrofajlardaki demiri ayırarak eritropoetinden demiri uzaklaştıran demir düzenleyici hormon olan hepsidini artırmaktadırlar.

Kanser ilişkili saf eritroid aplasi; eritropoetin duyarlı hücrelerin immunglobulin inhibisyonu, eritroblastlara karşı immunglobulin aracılı sitotoksikite ve eritropoetin duyarlı hücrelerin T hücre inhibisyonu gibi mekanizmalarla oluşmaktadır (63-68).

Çoğunlukla kanser hastalarında anemi, kanser tedavisinin sonucunda oluşmaktadır. İyonize radyasyon hemotopoetik kök hücrelerde azalma ile sonuçlanan ilik hemotopoezine neden olmaktadır. Ancak sistemik antineoplastik ajanlar, RT'den daha fazla anemiye katkıda bulunmaktadır (69, 70).

2.5. Kansere Bağlı Anemi Fizyopatolojisi

Eritrosit kitlesi normalde eritrosit yaşam süresi ve eritrosit üretim hızına bağlıdır. Anemi bu iki faktör arasındaki uyumsuzluğu gösterir. Bu iki faktörün önem dereceleri anemiyi oluşturan nedene bağlı olarak değişir. Kansere bağlı anemiden her iki faktörde sorumludur. En önemli faktör, kısalmış eritrosit ömrünü yeterli kompensasyon için kemik iliğinin eritrosit üretimi artışındaki relatif yetersizliktir. Kansere bağlı anemi multifaktöriyeldir (5, 7). Patogenezi başlıca etmenler;

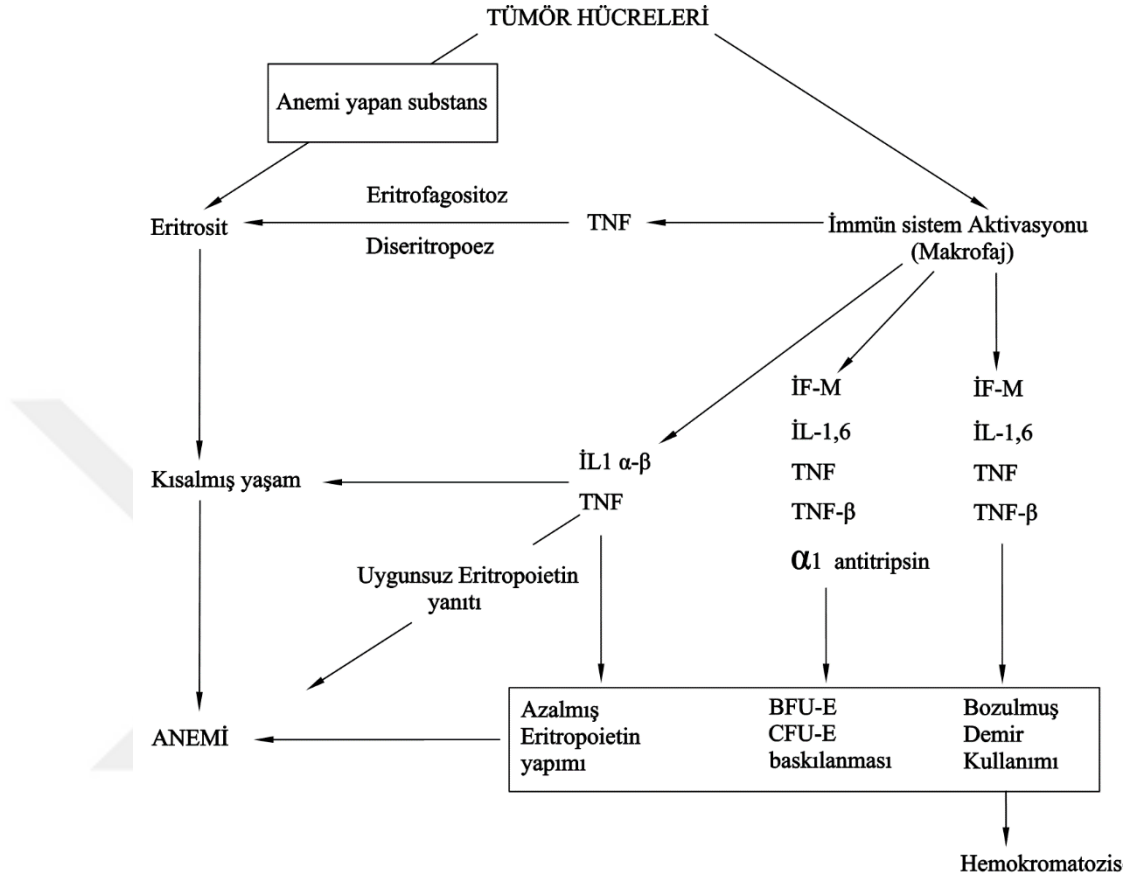
1. Dolaşımdaki eritrosit ömrünün kısalması; sağlıklı bireylerdeki 120 günün yerine genellikle 60-120 gündür (5). Sağlıklı bireylerden ilerlemiş kanseri olan hastalara eritrosit transfüze edildiğinde bu hücrelerin yaşam süreleri kısalır. Bu etkinin IL-1 ve TNF'ye bağımlı olduğunu gösteren klinik ve deneysel veriler vardır.
2. Kemik iliğinin kompanzasyonunda, eritrosit yapım artışında yetersizlik. Eritrosit yapım yetersizliği bağlantılı faktörlerle ilişkilidir. Bunlar;
 - i) R.E.S'teki (Retiküloendotelial sistem) demir depolarının uygunsuz kullanımı
 - ii) Anemiye uygunsuz eritropoetin yanıtı (majör sebeplerden biridir)
 - iii) Eritropoezi inhibe eden sitokinlerin aşırı üretimi

Tümörden veya lokal inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, TNF ve Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta)'yı içeren sitokinler yetersiz düşük eritropoetin seviyeleri ve demirin tekrar kullanımında bozukluğa aracılık eder (71).

IL-1, IL-6 ve TNF- alfa demiri makrofajlarda sekestre eden, demir düzenleyici hormon olan hepsidin seviyelerini artırarak demiri eritropoezden uzaklaştırır (72).

Hematolojik maligniteler ve kansere bağlı anemide interferon gama (γ IF) ve hücrel immunitenin aktivasyon göstergesi olan neopterin düzeyleri belirgin olarak artar. Neopterin düzeyleri γ IF ile belirgin korelasyonuna ilaveten Hgb ve demir düzeyleri ile de ters orantılıdır (73). Bu korelasyon bu hastalardaki anemi ve aktive makrofajlar arasındaki olası bağlantıyı ve hücreye bağlı immunitenin aktivasyonunu gösterir. γ IF konsantrasyonu diğer kronik hastalıklarda da hastalığın aktivitesine bağlı olarak artar (32). Malign hastalıklarda değerleri yükselen diğer makrofaja bağlı sitokin TNF'dir. TNF düzeyleri altta yatan malignitenin tipi ve aktivitesine bağlı olarak değişir. Aktif hastalığı olanlarda hastalık bulguları olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksektir. Bazı klinik ve deneysel çalışmaların sonuçlarına göre TNF'ye kronik maruziyet anemi ile sonuçlanabilir. Faz 1 klinik çalışmalarda TNF ile tedavi edilen hastalarda anemi geliştiği rapor edilmiştir. Daha da ötesi ratlara ve farelere kronik TNF uygulanımı ile kansere bağlı anemiye çok benzer bir anemi olduğu gösterildi (74, 75). IL-1 konsantrasyonu da TNF gibi romatoid artrit ve diğer kronik

hastalık anemisiyle birlikte olan hastalıklarda yüksek bulunmuştur (76). Bu yükselme ilave olarak direk anemi derecesiyle orantılı bulunmuştur.



Şekil 2. Kansere bağlı anemi fizyopatolojisi (2)

Bu sitokinlerin çoğu böbrekte eritropoetin üretimine etkir. Sonuç olarak uygunsuz serum eritropoetin düzeylerine neden olur. Bu solid tümörlerde ve multiple myelomda da sık gözlenir (7). Bazı otörler kanser anemisi yerine “Sitokine bağlı anemi” terimini önermektedir. TNF- α , IL-1 ve γ IF hem invivo hem invitro eritropoezi baskılar (77, 78). TNF; Burst Forming Unit Eritroid (BFU-E)’in özellikle de Colony Forming Unit Eritroid (CFU-E) ve Burst Forming Unit Granulocyte Macrophage (CFU-GM)’nin koloni oluşumunu indirek (79), IL-1; CFU-E oluşumunu indirek, γ IF; CFU-E oluşumunu direk inhibe eder. W.Jelkmann, hepatoma hücre kültürlerinde ve izole olarak perfüze edilmiş rat böbreğinde yaptığı çalışmada IL-1, TNF- α ve TGF- β ’nın eritropoetin üretimini inhibe ettiğini saptadı (80).

2.6. Kansere ilişkili Anemi Klinik

Kansere bağlı anemi birçok semptom oluşturabilir. Bu semptomlar fiziksel ve emosyonel problemleri kapsar (81). Bu semptomlar sıklıkla halsizliğin yanında sersemlik hissi nefes darlığı, çarpıntı, tahammül azlığı, anjinaldır (82) . Kansere bağlı aneminin semptom ve klinik bulgularının ortaya çıkması ve şiddeti, aneminin derecesi, başlangıç hızı, malignite türü, ilgili organların (akciğer, kalp) fonksiyonel kapasitesi, yaş ve araya giren komplikasyonlara bağlı olarak bireysel değişkenlik gösterir (83). Anemik hastalarda halsizlik en önde gelen semptomdur. Günlük yaşamı belirgin etkiler(84). Azalmış Hgb düzeyleri daha fazla halsizlik, daha kötü yaşam kalitesi ve azalmış çalışma kabiliyeti ile birlikte dir. Hastalar irritable olmaya eğilimlidirler. Uyuma ve konsantrasyon zorluğu vardır. Depresiftirler (85). Kadınlarda sıkça amenoreden menorajiye kadar değişen menstrüel problemler gelişir. İştahsızlık, bulantı, halsizlik, düzensiz bağırsak hareketleri gibi gastrointestinal semptomlar gözlenir. Cildin ısısı azalır ve deri, oral kavitedeki muköz zarlar ve konjonktiva soluklaşır. Anemi merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, renal ve toplayıcı sistem gibi hemen tüm fizyolojik sistemler üzerine olumsuz etki gösterebilmektedir (86-88). Nörofizyolojik kapasite azalabilir. Bir kısmında kognitif fonksiyon bozukluğu gözlenir (89). Anemi ile insülin, testesteron gibi birçok hormon sekresyonu etkilenir ve seksüel fonksiyonlar bozulabilir (85).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Düzce Üniversitesi Onkoloji Kliniğine Ocak 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü toplam 450 hasta incelenmiştir. Onsekiz yaş altı hastalar ve klinik, laboratuvar ve görüntüleme gibi dosya bilgi yetersizliği olan, daha önce tanı alıp da tedavi ve takip süreci dış merkezde başlayan, tanı sırasındaki verilerine ulaşamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Toplam 312 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamız gözlemsel, tanımlayıcı ve retrospektif olarak planlanmıştır. 12.02.2015 tarihinde 2015/54 no'su ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya alınan kişilerin verileri klinik başvuruları sırasında alınan anamnez, yapılan fizik muayene, sorgulanan demografik bilgilerin kaydedildiği hasta dosyalarından ve dijital kayıtlardan incelenmiştir. Olgularda yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, kronik hastalık, kanser türü, tümör evresi, sistemik tedavi şekli olarak KT, RT alma durumu, türü ve sayısı, metastaz durumu, başvuruda ve tedavi sürecinde son poliklinik kontrolündeki hemogram parametreleri, biyokimyasal tetkikler, ferritin, demir, TIBC, TS, hormon parametreleri, sedimentasyon, vitamin B12, kayıtlarda sorgulanmıştır.

Biyokimyasal parametreler; kan üre azotu (BUN), kreatinin, üre, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, aspartat transferaz, alanin transferaz, total ve direkt bilirubin, laktat dehidrogenaz, ferritin, demir ve TIBC, hormon parametreleri; B12 laboratuvarımızda bulunan ROCHE COBAS 6000 Hitachi c501 otoanalizör cihazında ticari kitler kullanılarak, hemogram ise BECMAN COULTER LH 780 cihazında ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır. Sedimentasyon VACUPLUS ESR-40 cihazla çalışılmıştır.

Çalışmamızda kanser hastalarında anemi prevalansına yönelik birçok çalışmada kabul edilenle uyumlu olarak Hgb<12gr/dl olan hastalar anemik olarak kabul edildi (10, 11).

Kanser hastaları akciğer, meme, gastrointestinal (kolon kanseri, mide kanseri), genitoüriner (mesane ve jinekolojik kanser) ve diğer (malign melanom, glial tümör, nazofarenks kanser, nöroendokrin tümör, beyin tümör, primeri bilinmeyen kanser, hepatoselüler, kolonjiyoselüler, pankreas, larenks kanser olarak 5 grupta

incelenmiştir. Kanser türlerine göre Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network=NCCN) kılavuz alınarak evreleme yapılmıştır. Çalışmamızda evre 1, evre 2 ve evre 3 kanser hastaları erken ve lokal ileri evre olarak, evre 4 kanser hastaları metastatik olarak sınıflandırılmıştır (90). Tanı anında metastatik olan hastalar ayrıca tespit edilmiştir. KT alan ya da almayan, RT alan ya da almayan kanserli hasta grubu incelenmiştir.

Anemisi olan ve olmayan hastalarda hemogram parametreleri KT almadan önce ve takipteki en son KT'sini aldıktan sonraki değerler incelenmiştir. Anemisi olan hastaların anemi derecelendirmesi hafif anemi Hgb; 10-12gr/dl, orta düzeyde anemi Hgb; 8,0-9,9gr/dl, ciddi anemi Hgb; <8gr/dl olarak yapılmıştır (90).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen niceliksel ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak kategorik ölçümlere ait değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin dağılımları bakımından karşılaştırmalarda Pearson ki-kare ve Fisher Exact ki-kare testi kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılımdan gelip gelmediğini incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Anemisi olan ve olmayan iki hasta grubunun ortalamaları bakımından karşılaştırmalarında İndependent t-testi kullanılmıştır. İki grubun (anemisi olan/olmayan) ortancaları bakımından karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun karşılaştırmalarında One Way ANOVA testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun ortancaları bakımından karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

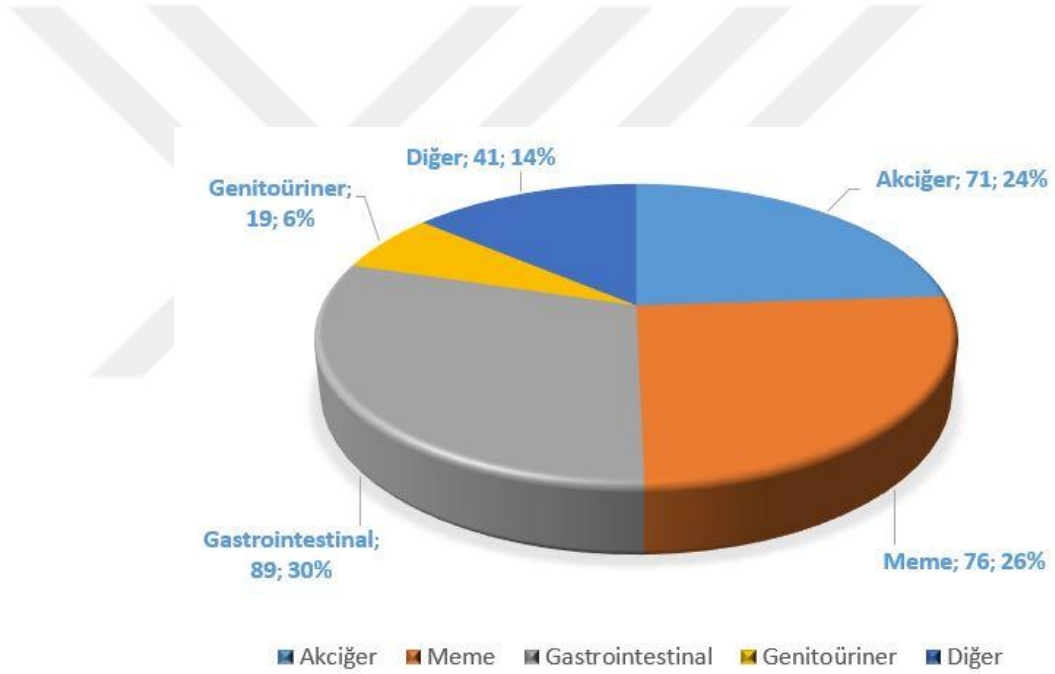
Tablolarda ortalama ve standart sapma değerleri Ort ve SD şeklinde verilmiştir.

İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0,05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (ver. PASW 18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

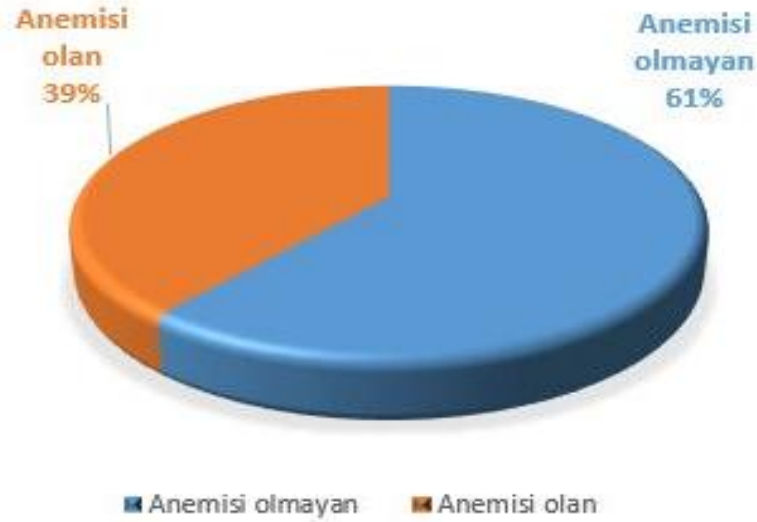
Onkoloji kliniğimizde Ocak 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında 450 hasta değerlendirilmiş ve 312 kanser hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme gibi dosya bilgi yetersizliği olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmamızda 312 kanser olgusunun; 71'inde akciğer (24%), 76'sında meme (26%), 89'unda gastrointestinal (30%), 19'unda genitoüriner (6%), 41'inde diğer (malign melanom, glial tümör, nazofarenks kanser, nöroendokrin tümör, beyin tümör, primeri bilinmeyen kanser, hepatoselüler, kolonjiyoselüler, pankreas, larenks kanser) kanser tanıları mevcuttur (Şekil 3).



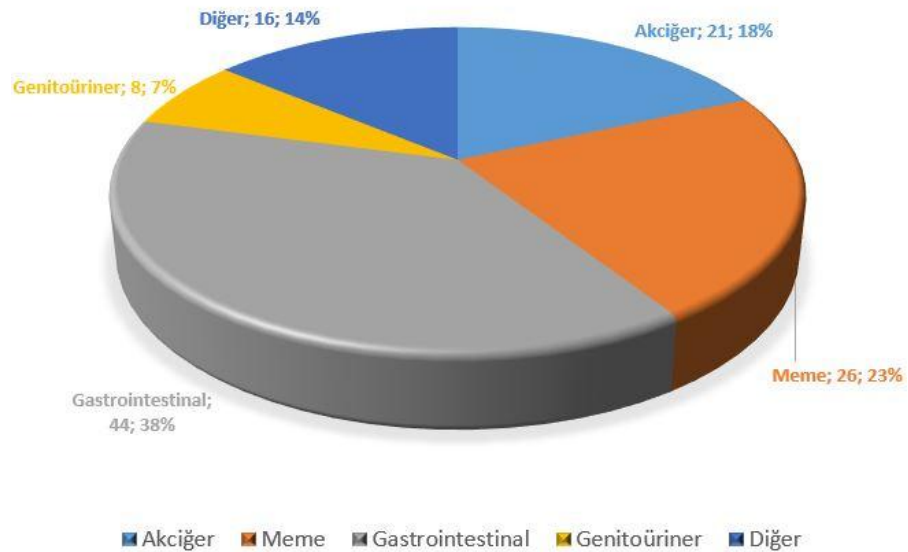
Şekil 3. Olguların kanser türlerine göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 312 kanser hastasının 296'sının ilk başvuru Hgb değerlerine ulaşılabilmiştir. 296 hastanın 115'inde anemi saptanmıştır (38,8%'inde anemi saptanmıştır, 61,1%'inde anemi saptanmamıştır) (Şekil 4).



Şekil 4. Anemi sıklığı

115 anemik hastanın 21'inde akciğer (18,3%), 26'sında meme (22,6%), 44'ünde gastrointestinal (38,3%), 8'inde genitoüriner (7%) ve 16'sında diğer kanser tanıları (13,9%) mevcuttur. Gastrointestinal kanserlerde tanı anında anemi eğilimi daha yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,1$).



Şekil 5. Anemik olguların kanser türlerine göre dağılımı

Tablo 2. Tanı anındaki Hgb değerine göre anemik olan ve olmayan hastalardaki demografik, hematolojik parametreler, kanser türü ve evresi

	Anemi olmayan n=197	Anemi olan n=115	p
Yaş (Medyan) / (Medyan (min-max))	58 / (28-86)	65 / (32-102)	0,002
Cinsiyet - n(%)			
Erkek	103 (64,4)	57 (35,6)	0,21
Kadın	78 (57,4)	58 (42,6)	
Hematolojik Parametreler – Ort (±SD)			
Hgb	13,6 (1,16)	10,6 (1,26)	-
HCT	39,8 (3,16)	32,3 (3,39)	
MCV	86,2 (5,29)	83,4 (8)	
PLT	280 (98,5)	308 (140,9)	
Demir	68,1 (34,69)	41,4 (24,2)	
Ferritin	167 (228,7)	229 (392,2)	
TIBC	331 (71,28)	299 (89,9)	
TS (%)	20,5 (9,1)	15 (11,3)	
Kanser Türü - n(%)			
Akciğer	50 (70,4)	21 (29,6)	0,1
Meme	50 (65,8)	26 (34,2)	
Gastrointestinal	45 (50,6)	44 (49,4)	
Genitoüriner	11 (57,9)	8 (42,1)	
Diğer	25 (61)	16 (39)	
Tanı anında Metastaz - n(%)			
Olan	44 (50)	44 (50)	0,006
Olmayan	131 (67,2)	64 (32,8)	

Çalışmamızda anemisi olan ve olmayan hastalar arasında; cinsiyet ve kanser türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Anemi saptanan

kişilerin medyan yaşı 65 olup anemik olmayan kanser hastalarına göre anlamlı düzeyde yaşlı çıkmıştır ($p=0,002$). Tanı anında metastatik evrede olan 44 hastada (50%) anemi saptanmış olup tanı anında metastatik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). Bu bulgu metastatik hastaların belirgin olarak daha sık anemi ile başvurduğunu ortaya koymuştur.

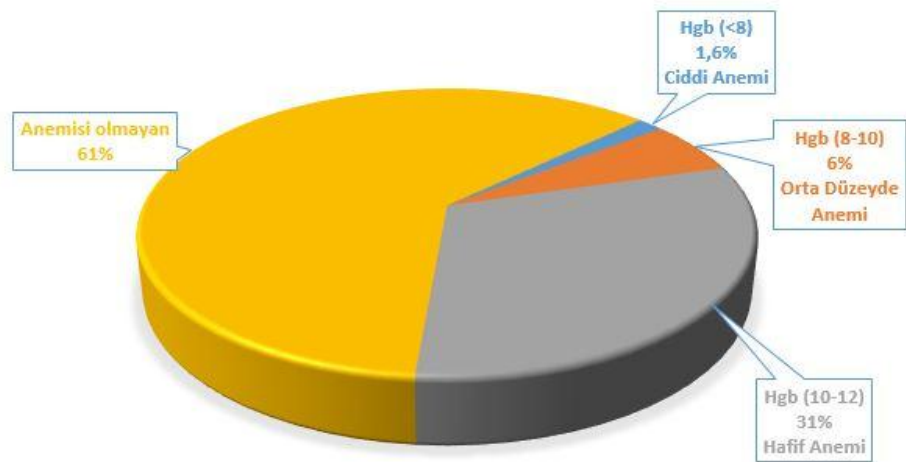
Çalışmamızda kanser hastalarında tanı anındaki ve tedavi sürecindeki anemi durumu ayrı ayrı ele alınmıştır.

Tanı anında Hgb<10gr/dl olan orta ve derin anemisi olan hastalarda ortalama yaş 67 olup anemisi olmayan (Hgb>12gr/dl) ve hafif anemisi olan (Hgb 10-12gr/dl) hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yaşlı bulunmuştur (sırasıyla median yaş 59 ve 62, Tablo 3, Şekil 6, $p=0,001$).

Tablo 3. Olguların hemoglobin düzeylerine göre yaş ortalaması

	Hgb > 12gr/dl		Hgb 10-12gr/dl		Hgb < 10gr/dl		<i>p</i>
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	59	10,7	62	12,4	67	9,4	0,001

296 kanserli olgudan 92'sinde Hgb 10-12gr/dl, 18'inde Hgb 8-10gr/dl, 5'inde Hgb<8gr/dl saptanmıştır. Hafif anemik olgular 31% oranındayken, orta ve ciddi düzeyde anemi görülme sıklığı 7,7% olarak saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Tanıdaki Anemi derecesine göre dağılım

Tanı sırasında anemisi olan kanser hastalarında ortalama Hgb değeri 10,6gr/dl olup ortalama Hct 32,3 bulunmuştur ve normositer anemi daha sık görülmüştür (MCV 80-100 arası, 62%). Ortalama demir düzeyi 41mg, ferritin düzeyi 229ng/ml, TIBC 299µg/dl, TS 15% olarak bulunmuştur. Kanser türüne göre medyan Hgb değerleri akciğer kanserinde 11,02gr/dl, meme kanserinde 11gr/dl, gastrointestinal kanserde 10,9gr/dl, genitoüriner kanserde 10,4gr/dl ve diğer kanser türlerinde 10,8gr/dl olarak bulunmuştur. Kanser türüne göre Hgb medyan değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Tanı sırasında Anemik olan olgularda kanser türlerine göre Hgb düzeyleri

Kanser Türü	Sayı	Hgb (Medyan)	<i>p</i>
Akciğer	21	11,02	0,5
Meme	26	11	
Gastrointestinal	44	10,92	
Genitoüriner	8	10,49	
Diğer	16	10,85	

Demir eksikliği anemisi genellikle ferritin, demir, TIBC ve TS ile araştırılır ve ferritin <15ng/ml veya TS <10% olması demir eksikliği olarak kabul edilir. Tamda anemik kanser hastaları incelendiğinde akciğer kanseri olan 1 hastada, meme kanseri olan 7 hastada, gastrointestinal kanseri olan 3 hastada ferritin değeri <15ng/ml saptanmıştır. Diğer hastalarda ferritin >15ng/ml izlenmiş olup kanser türlerine göre ferritin düzeyi 15 altında veya 15 üstünde olma durumuna göre anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 5). Tanı anında transferrin saturasyonu değerlerine ulaşamamıştır.

Tablo 5. Anemisi olan olgularda ferritin düzeyi

Kanser Türü	Ferritin <15ng/ml n (%)	Ferritin >15ng/ml n (%)	<i>p</i>
Akciğer	1 (5,9)	16 (94)	0,09
Meme	7 (31,8)	15 (68)	
Gis	3 (8,3)	33 (91)	
Genitoüriner	0 (0)	7 (100)	
Diğer	0 (0)	14 (100)	
Toplam	11	85	

Tedavi sürecindeki anemi durumu incelendiğinde, KT alan hastaların yaklaşık yarısında (50,4%) anemi görülürken, KT almayanlarda bu oran yalnızca 28,5 % idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6, $p=0,01$). Anemisi olan kanser hastalarında RT alanlarda 41% oranla anemi izlenirken almayanlarda 51% oranla anemi saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6, $p=0,13$)

Tablo 6. Tedavi sırasındaki izleme göre anemi durumu

Tedavi Şekli	Anemi Olmayan	Anemi Olan	<i>p</i>
Kemoterapi - n(%)			
Alan	100 (49,5)	102 (50,4)	<i>0,01</i>
Almayan	30 (71,4)	12 (28,5)	
Radyoterapi - n(%)			
Alan	54 (58,6)	38 (41,3)	<i>0,13</i>
Almayan	70 (48,6)	74 (51,3)	

Tedavi sürecindeki anemik hastaların kanser türlerine göre dağılımı önemli farklılıklar göstermekteydi (Tablo 7, $p=0,005$). Genitoüriner kanserli 15 olgunun 12'sinde (80%) anemi saptanmış olup genitoüriner maligniteler tedavi sürecinde aneminin en sık görüldüğü kanser türü olmuştur. Akciğer kanserli 55 olgunun 34'ünde (61,8%), ve gastrointestinal kanserli 55 olgunun 28'inde (51%) anemi saptanmış olup genitoüriner kanserli hastalardan sonra anemiye önemli oranda eğilimleri olduğu bulunmuştur. Meme kanserli 56 olgunun 19'unda (34%) anemi görülmüş olup tedavi sürecinde meme kanserli hastalar, genitoüriner ve akciğer maligniteli olgulardan daha az oranda anemik bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer kanser tanı 21 olgunun ise 9'unda 43% oranla anemi görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7. Kemoterapi tedavi sürecinde anemik olan hastaların kanser türlerine göre dağılımı

Kanser Türleri	KT Alan Hasta Sayısı	KT Alan Anemik Olgular n (%)*	<i>p</i>
Akciğer	55	34 (61,8%)	a, c
Meme	56	19 (34%)	d
Gastrointestinal	55	28 (51%)	c, d
Genitoüriner	15	12 (80%)	b
Diğer	21	9 (43%)	a, c, d
Toplam	202	102	0,005
* % değeri; kemoterapi alan anemik olguların kanser türleri içindeki oranını verir.			
Satırda yer alan harfler kemoterapi alan anemik olgularda tanı gruplarının çoklu karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir. a,b,c,d : Tamamen farklı harf içeren tanımlar anlamlı düzeyde birbirinden farklı ($p<0,05$) iken aynı veya ortak harf içeren tanımlar anlamlı düzeyde farklı değildir.			

Tedavi sürecindeki demir eksikliği anemisi komponenti demir, demir bağlama kapasitesi ve TS kullanılarak değerlendirildiğinde (TS<10% olması demir eksikliği olarak kabul edildiğinde), kanser türlerine göre anlamlı düzeyde farklılıklar görüldü (Tablo 8, 9). Meme kanseri olan anemik hastalarda ortalama TIBC değeri 361µg/dl olup diğer kanser türlerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Tablo 8, $p=0,001$).

Transferrin saturasyonu meme ve gastrointestinal kanser türlerinde akciğer ve genitoüriner kanser türlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Meme kanserinde 10 hasta (55,6%), gastrointestinal kanserde 10 hasta (40%), akciğer kanserinde 3 hasta (10,3%) ve genitoüriner kanseride 1 hasta (10%) olmak üzere, (Tablo 9, $p=0,006$)).

Tablo 8. Tedavi sürecinde anemisi olan olgularda ortalama TIBC değerleri

Kanser Türü	Hasta Sayısı (n)	Ortalama (µg/dl)	<i>p</i>
Akciğer	29	281	0,001
Meme	18	362	
Gis	25	305	
Genitoüriner	8	262	
Diğer	14	264	

Tablo 9. Tedavi sürecinde kanser türlerine göre anemik olgularda TS dağılımı

Kanser Türü	TSAT < 10	TSAT > 10	<i>p</i>
Akciğer	3 (10,3)	26 (89,7)	0,006
Meme	10 (55,6)	8 (44,4)	
Gastrointestinal	10 (40)	15 (60)	
Genitoüriner	1 (10)	9 (90)	
Diğer	2 (22,2)	11 (77,8)	

Hastaların Hgb, Ferritin, TS, MCV, TIBC, B12 değerleri, komorbid hastalığı değerlendirilerek anemi etiyoloji dağılımı yapılmıştır. Ferritin <15 ya da ferritin >15, TS<10% veya >10%, hipokromi, normokromi durumu, TIBC < 300 ya da >360 olma durumuna göre olgular değerlendirilmiştir. Anemi parametrelerine eksiksiz olarak 234 hastada ulaşılabilmektedir. Anemi etiyolojisi açısından çalıştığımız parametreler doğrultusunda 102 hasta incelendiğinde 26 hastanın (25,5%) demir eksikliği anemisi, 65 hastanın kronik ve renal hastalığa bağlı anemi (63,7%), 11 hastanın (10,7%) B12 eksikliği olduğu saptandı. Bu hastalar incelendiğinde ise demir eksikliği anemisi olan olguların çoğunluğunu gastrointestinal malignite (n=10, 38,4%) ve meme kanserinin (n=10, 38,4%) oluşturduğu bulundu. Kronik hastalığa bağlı anemi olarak değerlendirilen hastaların çoğunluğunu ise akciğer malignitesi olanların (n=26, 40%) oluşturduğu bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Kanser türüne göre tedavi sürecinde anemi etiyoloji dağılımı

Kanser Türü	Demir Eksikliği anemisi *	Kronik hastalık anemisi *	B12 eksikliği
Akciğer – n (%)	3 (11,5)	26 (40)	2 (18,1)
Meme – n (%)	10 (38,4)	8 (13,3)	5 (45,4)
Gastrointestinal – n (%)	10 (38,4)	15 (23)	1 (9)
Genitoüriner – n (%)	1 (3,8)	9 (13,8)	0 (0)
Diğer – n (%)	2 (7,6)	7 (10,7)	3 (27,2)
Toplam	26	65	11
* Ts<10% veya >10%, TIBC>360 veya <300 değerleri kriter alınmıştır.			

Tedavi sürecinde anemik olan kanser hastalarında genitöriner kanserli olgular anlamlı oranda (80%) daha anemik bulunurken bu kanser türünü akciğer (61,8%) ve gastrointestinal kanserli olgular (51%) anemiye yüksek oranda eğilimli olarak takip etmiştir (Tablo 7). Anemi etyolojisine göre hastalar incelendiğinde ise kanser hastalarımızda daha çok görülen kronik hastalık anemisi kanser türlerine göre akciğer (89,7%) ve genitöriner kanserde (90%) anlamlı olarak daha sık bulunurken. Demir eksikliği anemisi kanser türleri arasında meme kanseri (55,6%) ve gastrointestinal kanserinde (40%) anlamlı oranda daha sık bulunmuştur (Tablo 11, $p=0,006$).

Tablo 11. Anemisi olan olgularda demir eksikliği / kronik hastalık anemisi sıklığı

Kanser Türü	Demir eksikliği anemisi *	Kronik hastalık anemisi *	<i>p</i>
Akciğer (n(%))	3 (10,3)	26 (89,7)	<i>0,006</i>
Meme (n(%))	10 (55,6)	8 (44,4)	
Gis (n(%))	10 (40)	15 (60)	
Genitöriner (n)	1 (10)	9 (90)	
Diğer (n(%))	2 (22,2)	7 (77,8)	
* $Ts < 10\%$ veya $> 10\%$, $TIBC > 360$ veya < 300 değerleri kriter alınmıştır. $Ts < 10\%$ olan anemik hastalar demir eksikliği anemi, $Ts > 10\%$ olan anemik hastalar kronik hastalık anemisi kabul edilmiştir.			

5. TARTIŞMA

Anemi gelişiminde tümörün kendisi ile (kan kaybı, kemik iliği infiltrasyonu, besinsel eksiklikler) ya da kanser tedavisi ilişkili çeşitli faktörlerin etkin olduğu bilinmektedir (91). Anemi kanser hastalarının 40%'ından fazlasında gelişen sık bir bulgudur. 2004 yılındaki bir literatür derlemesine göre kanser hastalarında tanımlanan anemi prevalans oranı 30% ile 90% aralığında değişmektedir(4).

Anemi prevalansının kanser tipine göre değiştiği bilinmektedir (20). Özellikle solid ve hematolojik maligniteler arasında önemli farklar mevcuttur. Solid tümörü olan hastaların 50%'sinde tanı anında anemi saptanırken, hematolojik maligniteli hastalarda örneğin Non-Hodgkin lenfoma hastalarında tanı anında anemi görülme oranı 60%-70% aralığında bulunmuştur (92, 93). Kanser hastalarında anemi prevalansına yönelik en geniş çalışmalardan biri olan 2004 Avrupa Kanser Anemi Araştırmasında (ECAS) 15367 solid ve hematolojik malignitesi olan, Hgb<12gr/dl olan olgular anemik kabul edilmiştir. 6 aylık dönemi kapsayan bu araştırmada başvuru anında anemi prevalansı 39,3% saptanmışken, tüm hastaların 29,3%'ünü hafif düzeyde anemi, 10%'unu orta ve ciddi düzeyde anemi oluşturmuştur (10). Yine solid ve hematolojik maligniteli 694 hastanın dahil olduğu Hgb<12gr/dl olan hastaların anemik olarak tanımlandığı Avustralya Kanser Anemi araştırmasında (ACAS) başvuru Hgb düzeylerine göre anemi prevalansı 35% iken 27,7%'sini hafif düzeyde anemi, 7,7%'sini orta ve ciddi düzeyde anemi oluşturmuştur (94).

Hematolojik malignitelerin dahil olmadığı, solid kanserli olgulardan oluşan, 312 hastanın dahil edildiği çalışmamızda anemi görülme sıklığımız literatürdeki verilerle uyumlu olarak 38,8% bulunmuştur (10, 11, 94) hafif anemi görülme oranı 31% ile ECAS çalışması ile benzer saptansa da orta ve ciddi düzeyde anemi görülme oranı 7,7% olarak daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi ECAS çalışmasındaki hastaların 20,7%'sini oluşturan lösemi, lenfoma, myelom gibi hematolojik malignitelerin çalışmamıza dahil olmaması ile ilişkilendirilebilir. ECAS çalışmasına dahil edilen hasta gruplarına bakıldığında solid tümörlerin en büyük kısmını meme kanserli hastaların oluşturduğu bunu gastrointestinal ve akciğer kanserli olguların izlediği dikkat çekmiştir. Jinekolojik ve baş boyun tümörleri ise daha az sıklıkta dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda da genel hasta popülasyonunda gastrointestinal,

meme ve akciğer kanseri olguları daha sık yer almış (312 hasta sırasıyla 30%, 26%, 24%) genitoüriner ve diğer kanserler daha az oranda dahil olmuştur.

Anemi sıklığına yönelik yapılan çalışmalara hematolojik malignitelerin dahil olup olmaması anemi oranlarını etkilemektedir (10, 94). ACAS çalışması ile anemi sıklığımız benzer oranda olup hafif düzeyde anemi sıklığı bizim çalışmamızda daha yüksek saptanmıştır Orta ve ciddi düzeyde anemik hastaların çoğunluğunu hematolojik, jinekolojik ve ürogenital kanserlerin oluşturduğu ACAS çalışması ile orta ve ciddi düzeyde anemi oranımız benzer bulunmuştur.ACAS çalışmasında aneminin daha sık izlendiği hematolojik maligniteler 27,6% oranla ECAS çalışmasına göre (20,7%) daha sık dahil edilmiştir. Ancak solid tümörlerden aneminin daha sık izlendiği jinekolojik ve ürogenital kanser oranı ACAS çalışmasında (8,6%) bizim çalışmamızla benzer oranda, ECAS çalışmasına göre (17,6%) daha düşüktür. Bu durum ACAS çalışması ile benzer olan orta ve ciddi düzeydeki anemi oranımızın ECAS çalışmasına göre düşüklüğünü açıklayabilir (10, 94). Çalışmamızda kanser türlerinin homojen dağılmaması akciğer, meme, gastrointestinal kanser tanılı hastalarımızın sayısının benzer ancak jinekolojik kanser tanılı hastalarımızın bu kanser türlerine göre düşük sayıda olması kısıtlılık oluşturmuştur.

Farklı coğrafya ve kültürel özellikler anemi görülme sıklığını değiştirebilmektedir. Avrupa'da yapılan ECAS çalışmasında anemi sıklığı 39,3% iken, Avustralya da yapılan ACAS çalışmasında 35% bulunmuştur (10, 94) . Japonya ve Türkiye çalışmalarında KT başlangıcında hastaların 44%'ü anemik saptanmıştır (95, 96). Başaran ve arkadaşlarının solid tümör ve lenfoma tanılı hastaların dahil edildiği 552 hastayla KT ilişkili anemi insidansını incelediği çalışmada KT öncesi hastaların 44%'ü anemik saptanmıştır. DSÖ tarafından belirtilen genel popülasyonda Avrupa anemi prevalansı 14% iken Türkiye'de bu oran 25%'tir. Türkiye'de bölgesel anemi araştırmalarından aneminin DSÖ kriterlerine göre tanımlandığı (erkeklerde Hgb<13gr/dl, kadında Hgb<12gr/dl) Kişioğlu ve arkadaşlarının Toros dağları çevresinde Antalya ve Isparta il sınırında yaşayan dağlık bölge sakinlerinden 336 kişiyle yaptığı çalışmada anemi prevalansı 38,1% olarak ülke ortalamasından daha yüksek bulunurken, Dilek ve arkadaşlarının Van bölgesinde 370 hastayla yaptığı çalışmada anemi prevalansı 15,9%, Çetin ve arkadaşlarının Tokat ili çevresinde 1095

hastayla yapılan başka bir çalışmada da 11,1% olarak ortalamadan daha düşük bulunmuştur (97-101). Anemi prevalansının coğrafik bölgeye göre, gelişmişlik düzeyi, sosyal ve ekonomik faktörlere, beslenme durumuna göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir (102). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde anemi prevalansı sosyal dengesizlikten etkilenmektedir. Batı Karadeniz bölgesinde yer alan Düzce ilindeki medikal onkoloji kliniğimize başvuran hastalarla yaptığımız anemi görülme oranının daha yüksek olarak bilindiği hematolojik malignitelerin dahil edilmediği çalışmamızda kanser hastalarında anemi sıklığı 38,8% olarak Avrupa ve Avustralya literatür verileri ile uyumlu olarak saptanmıştı. Kanser tanısı alan hastaların Türkiye gibi daha anemik ya da anemi sınırındaki bir popülasyonda yaşamasıyla ilişkili olarak tanı anındaki anemi sıklığımızdaki benzerliği açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Genel popülasyondaki anemi dağılımının birçok faktörden etkilendiği ve aneminin kanser hastalarında fiziksel ve psikolojik sağlık durumuna etkisi önceki çalışmalardan da bilindiği üzere (10, 21) kanser hastalarında kılavuzlarda belirtilen anemi tedavi ve profilaksi yaklaşımının yanı sıra coğrafyanın, sosyoekonomik ve kültürel durumun anemi yönetimine etkisi gözardı edilemez.

Aneminin kanser hastalığının yönetiminde etkili olduğu progresyonda risk faktörü olduğu ve sağ kalımı azalttığına yönelik elde edilen veriler düşünüldüğünde (21) kanser hastalarında anemi prevalansına yönelik ülke ya da bölgesel bazda yapılan çalışmalar önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra Natacha Verbeke ve arkadaşlarının yaptığı Belçika çok merkezli çalışmasında 1403 hematolojik ve onkolojik malignite tanılı yaş ortalaması 63 olan tek bir vizitte görülen hastalar incelenmiştir. Belçika çalışmasında anemi prevalansı 55,7% ve 20%'si orta ve ciddi düzeyde anemi olmak üzere bizim çalışmamızdan ve önceki çalışmalardan daha yüksek saptanmıştır (11). Bu durum Belçika çalışmasına 7% oranında myelodisplastik olguların dahil edilmesi ve hastaların tanı anında başvuru Hgb değerlerine göre değil de tek bir vizit sırasında çalışmaya dahil edilmesi ve hastanede yatan ve ayaktan tedavi hastalarının çalışmada birlikte yer alması ile ilişkilendirilebilir (11).

Çalışmamızda cinsiyete göre anemisi olan olgularda çoğu büyük klinik çalışmada olduğu gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır. 2012 yılında 106 onkoloji ve hematoloji merkezinin dahil olduğu Natacha Verbeke ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada anemi riskinde kadın cinsiyette daha yüksek anemi insidansı eğilimi görülmüştür. Anemi tanımını Hgb<12gr/dl olarak yapan çoğu büyük klinik çalışmada yaşa ve cinsiyete göre istatistiksel anlamlılık belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise anemisi olan kanser olgularında medyan yaş 65 olup anemisi olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (103-105). Çalışmamızda ayrıca Hgb<12gr/dl olan orta ve derin anemisi olan kanser hastalarının ortalama yaşı 67 olup anemisi olmayan ve hafif düzeyde anemik hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur. Kanser hastalarında anemi prevalansına yönelik yapılan ECAS çalışmasında alınan hastaların median yaşı 59, ACAS çalışmasında 59 ve Belçika çalışmasında 63 olarak belirtilmiş olmakla beraber bu çalışmalarda anemik olan ve olmayan olgular kıyaslanarak yaş etkeni incelenmemiş ve bununla ilişkili anlamlı veri sunulmamıştır (10, 11).

Yaşla kanser insidans ve prevalansında artış görülmüştür (36). Aynı zamanda yaşla anemi insidans ve prevalansında da artış olduğu bulunmuştur (106). Anemi yaşlılığın bir getirisi değildir ancak deneysel ve klinik veriler yaşlanma ile birlikte hematopoetik rezervin azaldığını ve bunun da anemi gelişmesine yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir (107-109). Anemi hatta hafif düzeyde anemi yaşlı hastalarda çok sayıda olumsuz sonuçla ilişkilidir (106). Yaşlılarda anemi sıklığına yönelik çalışmalardan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışması 1988-1994 yılları arasında DSÖ'nun anemi tanımı kullanılarak 65 yaş üstü toplumda yaşayan nüfusta yapıldı ve anemi sıklığı kadında 10,2% erkekte 11% olarak bulundu (110). Chile'den Olivares ve arkadaşları (111) 2000'de anemi 65 yaş üstü toplumdaki sağlıklı görünen kişilerde anemi sıklığını kadında 4,4%, erkekte 5,4%, Timiras ve arkadaşları (112) Amerika'da 60 yaş üstü kişilerde anemi sıklığını 12%, İtalya'dan Tetlamanti ve arkadaşları (113) 2010 yılında 65 yaş üstü sağlıklı görünen kişilerde anemi sıklığını 14% olarak bildirdi. Helen Gaskell ve arkadaşlarının (114) 2007 yılında yaptığı gözden geçirmede farklı özelliklerdeki yaşlı popülasyonlar derlenmiştir. Anemi tanımında DSÖ ölçütlerinin kullanıldığı 65 yaş üstü toplumdan yapılan 34 çalışmada ortalama anemi sıklığı 12% (3%-25%) bulunmuştur. Türkiye'de ise Çoban ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları Antalya'da 65 yaş üstü polikliniğe başvuran, anemi tanımının DSÖ ölçütlerine göre yapıldığı 2100 hastayla yapılan çalışmada anemi sıklığı 30% ve bu hastaların yaş

ortalaması 68 bulunmuştur (98). Adana’da 2011 yılında yayınlanan 65 yaş üstü 501 hastayla yapılan diğer bir çalışmada ise 32,5% oranında anemi tespit edilmiştir (99). Aydın ve arkadaşlarının 2011’de yayınladığı Melen çalışmasında Düzce ilinde toplumda sağlıklı görünen 65 yaş üstü 430 kişiyle anemi tanımında DSÖ ölçütlerinin kullanıldığı çalışmayı yapmıştır. Melen çalışmasında Düzce ilinde anemi sıklığı 32% oranla benzer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızın yapıldığı bölgede olan Melen çalışması ve toplumda yaşayan sağlıklı görünen hastalarla yapılan benzer çalışmalar ışığında genel popülasyonda yaşlı hastalarda değişen değişen oranlarda anemi sıklığı görülmüştür. Bu durum bize yaşlı kanser hastalarında anemi tedavisi ve önlemi açısından coğrafyaya, sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyine göre bölgesel çalışmaların önem taşıdığını göstermektedir. Yaşlılarda kanser ilişkili aneminin sitotoksik tedavinin komplikasyonlarını artırdığı ve kemoterapötik ilaçların biyoyararlanımını azalttığı ile ilişkili yayınlar mevcuttur (37, 38). Bu bilgiler doğrultusunda kanser hastalarında anemi prevalansı değerlendirilirken yaş ile anemi ve anemi derecesi ilişkisine dair veriler de göz önünde bulundurulmalıdır. Demir eksikliğinin serum demir, ferritin değerleri ve TS<20% olması kriter alınarak tanımlandığı Fransa anemi yönetimi ve demir eksikliği çalışmasında 70 yaş üstünde demir depo değeri 70 yaş altı hastalara göre 3 kat daha az bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğunu erken ve lokal ileri evre hastalar oluşturmuştur. Çalışmamızda tanı anında metastatik evrede olan hastalarda anemi sıklığı tanı anında metastatik olmayanlara göre (sırasıyla 50%, 32%) anlamlı yüksek bulunmuştur. Kanser hastalarında anemi prevalansına yönelik klinik çalışmalarda lokal ileri evre ve metastatik evreye göre kanser hastalarında anemi durumuna dair istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır. Verbeke ve arkadaşlarının yaptığı çoğunluğunu metastatik hastaların oluşturduğu Belçika çalışmasında kanserin yaygınlığı ile anemi arasında anlamlı ilişki görülmüştür ancak metastatik ya da lokal ileri evre kanser hastalarında sadece lokalize solid tümörü olan hastalara göre daha sık orta ve ciddi düzeyde anemi olduğu bulunmuştur (11).

Çalışmamızın diğer bir odak noktası olan tedavi sürecindeki anemi parametreleri incelendiğinde, KT almakta olan hastalarda almayanlarla kıyaslandığında literatürdeki verilerle uyumlu olarak anemi KT’nin uygulandığı

kanser hastalarında KT alanlarda, almayanlara göre anlamlı olarak daha sık izlenmiştir (sırasıyla 50,4%, 28,5%, $p=0,01$). Çalışmamızdaki bu oran literatürdeki verilerle benzer bulunmuştur (10, 11, 82, 115). Bu çalışmalardan biri olan Türken ve arkadaşlarının KT almamış 42 anemik kanser hastası ve KT sonrası değerlendirilen 20 hastayla yaptığı çalışmada kansere bağlı anemi sebepleri araştırılmıştır. Anemisi olan KT almış hastaların eritropoetin düzeyi anemisi olmayan KT almamış hastaların eritropoetin düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup KT alanlarda Hgb değeri de, bizim çalışmamızda olduğu gibi daha düşük bulunmuştur (3).

Solid tümörlü KT alan hastalarda anemi oranları ECAS çalışmasında incelenmiş ve jinekolojik malignite (88,3%) ve akciğer malignitelerinde (83,3%) KT alan diğer kanser türleri ile kıyaslandığında anemi daha sık izlenmiştir (10). Çalışmamızda KT uygulanmış olan hastalarda tedavi sürecinde anemi sıklığı, kanser türlerine göre benzer çalışmalarla uyumlu sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamıza göre anemi en sık genitoüriner malignitelerde gözlenmiş ve bunu akciğer ve gastrointestinal maligniteler takip etmiştir (sırasıyla 80%, 61,8% ve 51%- $p=0,005$). Literatür verilerine göre akciğer, jinekolojik ve meme kanserli hastalarda anemi prevalansı yüksek bulunmuştur (10, 15, 116, 117). Taş ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladığı 552 hastayla yapılan KT ilişkili anemi insidansının araştırıldığı, kadında $Hgb < 12 \text{ gr/dl}$, erkekte $Hgb < 14 \text{ gr/dl}$ anemi olarak tanımlandığı çalışmada solid tümörlerden akciğer kanseri ve genitoüriner kanserlerde en yüksek anemi sıklığı bulunmuştur. Kanada'da 12 merkezde 616 KT alan hastayla yapılan prospektif çalışmada over (51%) ve akciğer (52%) kanserinde yüksek oranda tedavi ilişkili anemi görülürken kolorektal (13,8%) ve meme (15,6) kanserinde en az oranda bulunmuştur (118). Solid tümörlü hastaların 33%'üne KT uygulanmış olan meme ve gastrointestinal kanserlerin daha sık; akciğer (7%), jinekolojik (5,5), ürogenital kanserlerin (3%) daha az oranda dahil olduğu ACAS çalışmasında tedavi sırasında tümör tipine göre anemi gelişme sıklığı akciğer (59%), ürogenital (53%) ve jinekolojik (48%) malignitelerde daha yüksek oranda bulunmuştur. ACAS çalışmasında tedavi başlangıcında da akciğer maligniteli olgular daha anemik bulunmuştu, bu durum KT sonrası bizim çalışmadan farklı olarak genitoüriner kanserlerden daha yüksek oranda anemik akciğer kanserli olguların saptanmasını açıklayabilir. Link ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı 3867 non-myeloid

kanser hastasıyla yaptığı, 86% oranında solid tümör ve primeri bilinmeyen kanserin dahil edildiği anemi tanımının Hgb<12gr/dl olarak kabul edildiği çok merkezli Almanya çalışmasında meme kanseri (34%), gastrointestinal kanser (20%), akciğer 8%, ürogenital ve jinekolojik kanserler 6-8% oranında dahil edilmişti. Almanya çalışmasında hastaların 50,7%'sine KT uygulanmıştı ve tümör tipine göre jinekolojik kanserlerde 67% oranda anemi anlamlı yüksek bulunurken bunu akciğer (54%) ve gastrointestinal kanserler (53%) benzer oranda takip etmiştir. Anemi ilişkili faktörlerden olan yaş bizim çalışmamızda Almanya çalışmasıyla benzer şekilde ortalama 65 olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak KT uygulanma oranının bizim çalışmamızda 64,7% oranla daha yüksek olması jinekolojik ve akciğer maligniteli hastalarımızdaki daha yüksek anemi oranlarını açıklayabilir. Anemi tanımının Hgb<12gr/dl olarak yapıldığı 2010 yılında yayınlanan Belçika çalışmasında solid tümörlerden kolorektal, meme ve akciğer kanserler daha sık dahil edilirken 4-6% oranında jinekolojik, ürogenital ve baş boyun kanserleri daha az oranda yer almıştır. Hematolojik ve onkolojik malignitler dahil 63% oranla KT uygulanan Belçika çalışmasında KT sonrası kanser türüne göre anlamlı farklılık bulunmasa da akciğer ve jinekolojik kanserlerde anemiye eğilim daha sık izlenmiştir. Belçika çalışmasında anemi derecesine göre incelendiğinde ciddi anemi oranı jinekolojik kanserlerde anlamlı oranda daha sık bulunmuştur. Belçika çalışmasında yatan, ayaktan hastalar ve aktif tedavi, takip, destek tedavi dönemindeki hastaların birlikte tek vizit sırasında değerlendirilirken bizim çalışmamızda ayaktan KT alan hastalar çalışmamız süresince tedavi dönemindeki son poliklinik kontrol vizitine göre değerlendirilmişti. ECAS çalışması göstermiştir ki KT siklusu arttıkça anemi insidansı artmakta ve Hgb düzeyleri düşmektedir (10). Çalışmamızda uygulanan KT siklusuna göre anemi sıklığının incelenememesi kısıtlılık oluşturmuştur. Kanser tedavisi anemi gelişiminde majör rol oynamaktadır (15, 91, 94). Literatürdeki bahsedilen çalışmalar ve bizim çalışmamızın verilerine göre KT sonrası anemi gelişiminde en büyük riski taşıyan kanser grupları jinekolojik, ürogenital ve akciğer maligniteleri olarak sıralanabilir. (10, 117, 119, 120). Bu malignitelerde platin bazlı KT'nin sıklıkla kullanılması dikkat çekicidir ve anemi gelişiminde kemoterapi ajanlarının da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

J.L Steegman ve arkadaşlarının İspanya’da 214 sistemik tedavi alan non-myeloid kanserli hastayla yaptığı Hgb<12gr/dl olarak anemi tanımının yapıldığı, 73% oranında solid tümörün dahil edildiği ve median yaşın 63 olduğu çalışmada KT alan 51 hastada (20%) anemi görülmüştür. Kemoterapinin 90% oranında uygulandığı İspanya çalışmasında platin içerikli ajanlarla yapılan KT sonrası anemi sıklığı 47% olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (115). Anemi sıklığına yönelik yapılan çoğu büyük çalışmada hematolojik ve solid tümörü olan hastalar birlikte değerlendirilmiştir. Anemi insidansı ve şiddetinin tümörün tipine bağlı olduğu kadar hastalığın evresine, yaşa, altta yatan bir enfeksiyonun varlığına ve KT’nin tipine bağlı olduğu Thomas ML’nin yaptığı çalışmada da bildirilmiştir (121). Kanserde anemi çoğunlukla altta yatan malignite ve/veya KT ile ilişkilidir (122, 123). Kanser tipi, evresi ya da uygulanan KT türü, yoğunluğunun benzer olduğu geniş çaplı çalışmaların yapılması bize anemi etyolojisine yönelik daha net değerlendirme ve tedaviye yönelik de daha zamanında ve pratik yaklaşımlar kazandırabilir. Bu veriler doğrultusunda çalışmamız sadece solid tümörü olan hastalardan, çoğunluğunun lokal ileri evre ve KT uygulanan hastalardan oluşması açısından daha homojen bir grup sağlayarak bu gruplara dikkat çekebilmiştir ve ileride yapılabilecek daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ışık tutabilir.

Kanser hastalarında kronik hastalık anemisi en sık görülen anemi nedeni olmakla birlikte hastalarda demir veya vitamin eksikliklerine bağlı anemiler de tespit edilmektedir (3). Kronik hastalık anemisi hastanelere başvuran kan kaybı, hemoliz veya hematolojik malignitesi olmayan kanser hastalarının 50-60%’ında saptanmıştır (124). Türken ve arkadaşlarının kanserde anemi nedenlerine yönelik çalışmasında KT almamış anemili 27 hastanın 64,2%’sinde, KT sonrası değerlendirilen 20 hastanın da 85%’inde kronik hastalık anemisi en sık görülmekle birlikte, KT almamış olanların yarıya yakınında ve KT almış olanların da 15%’inde demir, B12 ve folat eksikliği de saptanmıştır (3). Kronik hastalık anemisi oranımız (64%) literatürdeki verilerle uyumludur. Çalışmamızda tedavi sürecinde anemik saptanan kanser hastalarında anemi etyolojisine yönelik incelememiz sonucunda demir eksikliği anemisi meme ve gastrointestinal maligniteli olgularda akciğer ve genitorüriner kanserli olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda meme kanserli hastalarda demir eksikliğinin sık saptanması anemik

olguların çoğunluğunu premenapozal kadın hastaların oluşturması ile açıklanabilir. Premenapozal kadınların anemiye gebelik, menstrüel kanama, uterin hastalıklar nedeniyle daha yatkın olduğu bilinmektedir (125). Anemi meme kanserli hastalarda yaygındır ve prevalansı hastalık derecesi, tipi, antikanser tedavi süresine bağlıdır (126, 127). Lai Tiong ve arkadaşlarının yaptığı 133 hastanın dahil edildiği çoğunluğunu meme (50%) ve jinekolojik (16%) kanserlerin oluşturduğu Fransa çalışmasında jinekolojik kanserli hastalarda dört kat daha fazla demir dengesinde bozulma olduğu belirtilir (128). Ludwig ve arkadaşlarının 1509 kanserli hastadan çoğunluğunu solid tümörlü olguların oluşturduğu kolorektal ve meme kanserinin daha sık dahil edilebildiği, demir eksikliği anemisinin Hgb<12gr/dl ve TS<20% olarak tanımlandığı çalışmasında demir eksikliği anemisinin 33,3% oranında saptanmasıyla birlikte, prevalans pankreatik ve kolorektal kanserde daha sık görülmüştür (129). Çalışmamızda jinekolojik malignitelerin sayısının az olması kısıtlılık oluşturmuştur, ancak Fransa çalışmasında ve Ludwig ve arkadaşlarının çalışmasında da homojen kanser türlerinin olmayışı kısıtlılık oluşturmuştur. Beale ve arkadaşlarının kolorektal kanseri olan ve demir eksikliği anemisini Ferritin<15ng/ml ve/veya TS<14 olarak tanımladığı 130 hastayla yaptığı çalışmada 60% oranında demir eksikliği bulunmuştur (130). Meme kanserinde daha yaygın olarak uygulanan adjuvan 5-Fluourasil, doksorubisin, siklofosfomid, metotreksat içeren protokoller benzer anemi oranlarına (Hgb<12gr/dl) neden olmaktadır (43%-47%) (96). Çalışmamızda uygulanan kemoterapötik ajanların da meme kanserli olgularımızda demir eksikliği anemisi sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Metastatik olmayan ve dört siklus adjuvan, platin içerikli olmayan KT alan 247 meme kanserli hastayla yapılan Avusturya çalışmasında cerrahi sonrası 29% oranında anemi görülürken 42% 'sinde adjuvan KT boyunca anemi gelişmiştir (131). Meme kanserli 3000 hastanın dahil edildiği Avrupa çalışmasında sağ kalım boyunca hastaların 62% 'sinde anemi görülürken hiçbir tedavi almayanların 26% 'sında anemi saptanmıştır (10). Barret Lee ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı çalışmada ECAS çalışmasının sonuçlarından yararlanarak 2070 anemik olmayan (Hgb>12gr/dl), en az iki kür birinci basamak KT alan kanser hastalarında anemi risk faktörleri incelenmiştir. Barret Lee ve arkadaşlarının bu çalışmasında başlangıç Hgb değeri 12,5gr/dl olan meme kanserli hastaların anemi risk skoru başlangıç Hgb

değeri 15,2gr/dl olan akciğer maligniteli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Solid tümörü olan hastalarda daha önce demir eksikliği prevalansına yönelik çalışmalar yapılmıştır (129, 130, 132-134). Çalışmamızda bu çalışmalarda değerlendirilen parametrelerin dışında anemi etyolojisine yönelik serum demir, TIBC, MCV değerleri de incelenmiştir. Çeşitli çalışmalarda kesin demir eksikliği (TS<20%, ferritin<30ng/ml) ya da fonksiyonel demir eksikliği (TS 20-50%, ferritin 30-800) durumlarında iv demir tedavisi anemi düzeltmede etkili ve güvenli bulunmuştur (19). Çalışmamızda ise inflamasyon anemisinde TS 10-20% aralığında değerlendirilmesi, demir eksikliği anemisinde TS<10% kabul edilmesi nedeni ile demir eksikliği kronik hastalık anemi karşılaştırmasında TS 10% değeri kriter alınmıştır (135). J.de Castro ve arkadaşlarının solid tümörlü 295 hastayla yaptığı çalışmada kesin demir eksikliği saptanan hastalarda bazal TS 10%, fonksiyonel demir eksikliği saptanan hastalarda ise TS 12% olarak bulunmuştu. Literatürde kanser hastalarında demir eksikliği sıklığına yönelik yapılan çalışmalarda demir eksikliği tanımının farklı tranferrin saturasyon parametreleri kullanılarak yapılması ve kanser türlerinin homojen dağılım göstermemesi demir eksikliği sıklığında değişen oranları ve kanser türlerine göre değişen sıklığı karşımıza çıkarmıştır. Steinmetz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hgb<11gr/dl, ferritin>500 olan hastalarda iv demir yarar sağlarken, TS düşük (Mean 14%), ferritin>500 olan hastalarda da iv demir tedavisinin anemi yönetiminde yarar sağladığı görülmüştür (132). J.de-Castro ve arkadaşlarının 151 hastanın demir eksikliği parametrelerinin incelendiği, kanser türlerinin gastrointestinal, akciğer, meme ve diğer kanser türleri olarak ayrıldığı, diğer kanser tipleri dışında hasta profilinin homojen dağıldığı çalışmada anemi Hgb<12gr/dl ve kesin demir eksikliği TS<20% ve ferritin<100ng/ml olarak tanımlanmıştı. Bu çalışmada tanı anında kesin demir eksikliği sıklığı 54,2% olarak bulunurken demir parametreleri tedaviden 4 ay sonrasında da değerlendirilmişti ve demir eksikliği olup demir tedavisi almayan hastalarda anemi gelişimi tedavi alan hastalara göre çok daha sık izlenmişti (136). Gerek kansere bağlı inflamatuvar sitokinlerin demir kullanımında bozukluk oluşturması, gerekse kanser tedavisine yönelik uygulanan cerrahilerin, kanser evresinin, hastalık progresyonunun, uygulanan KT'nin demir eksikliği ve anemi için risk oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında kanser hastalarında evre arttıkça, ve persistan, progresif hastalıkta demir eksikliği ve anemi daha sık görülmüştür. Ludwig ve J.De Castro'nun çalışmalarında demir eksikliği prevelansında Hgb, ferritin ve TS değerlendirme için kullanılmıştı ve çoğu hastada inflamasyona sekonder ferritin artışı mevcuttu (129, 136, 137). Ancak kronik hastalık anemisinin değerlendirilebilmesinde, demir eksikliği anemisinden ayırt edilebilmesi için tüm vücut demir tayini de gereklidir. Saf kronik hastalık anemili hastalarla karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği kronik hastalık anemili hastalar daha sıklıkla mikrositik anemili olup anemilerinin daha ciddi olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (138, 139).

Kanser hastalarında kronik hastalık anemisinin yaygın anemi (140, 141) nedenlerinden olması, hastaların demir eksikliği durumlarının yetersiz değerlendirildiğini ve takipte bu eksiklik sonucu anemi geliştiğini düşünmekteyiz. 2012 yılında 5 farklı çalışmadan yapılan derlemede kanser hastalarında demir eksikliği prevelansı 29-60% aralığında saptanmıştır (137). Bu saptanan yüksek prevelansla çalışmamızda elde edilen demir eksikliğine yönelik bulgular paralellik göstermektedir. Özellikle bu verilerle hafif anemik semptomatik hastalara yönelik demir tedavisi pratiğinin önemine ve anemi tedavi yönetiminde Hgb düzeylerinin yetersiz kaldığına dikkat çekmekteyiz.

Çalışmamızda prevelans hesabı için kayıtlı verilerine ulaşılabilen hasta sayısının yetersiz kalması başlıca kısıtlılıktı. KT sonrası Hgb değerlerinin KT siklusu değişkenine göre değerlendirilememesinin, KT ilişkili anemi verilerimize etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kansere sekonder anemi etyolojisi nedenlerinden olan kayıp anemisi, hemoliz, solid tümör ve hematolojik malignitelerde gelişebilecek mikroanjyopatik hemolitik anemi (66) açısından hastalar coombs testi, periferik yayma bulguları, koagülasyon parametreleri açısından değerlendirilememiştir. Ayrıca saf kronik hastalık anemisini demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği kronik hastalık anemisinden ayırımında önemli yer tutan soluble transferrin reseptör tayini (142) yapılamamıştır. Kanser ilişkili anemi de üretim mekanizması ile ilişkilendirilen demir eksikliği incelenebilmiş ancak B12 düzeyleri sadece 46 hastada elde edilebilmiş, 11 hastada B12 eksikliği değerlendirilebilmiştir. Solid tümörlerde daha yaygın olarak prostat ve gastrik karsinomlarda kemik iliği tutulumunun neden olduğu

anemi durumuna, sekonder myelofibroza (50, 51) yönelik kemik iliği incelemesi yapılamamıştır.



6. SONUÇLAR

Avrupa kanser hastalarında anemi çalışmasının yayınlandığı 2001 yılından bu yana, bu hasta grubunda tedavi edilmeyen anemi oranlarında artış dikkati çekmektedir. Yaş, cinsiyet, kanser türü, kanser tedavi şekli ve sosyoekonomik etmenler anemi sıklığına etki ediyor olabilir. Anemi varlığı hastaların performans durumlarını kötüleştirerek tedavilerini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Düzce ili ve çevresinde, onkoloji kliniğimize başvuran kanser hastalarında tanı anında ve tedavi sürecinde anemi sıklığı ve sebeplerinin incelenmesine yönelik çalışmamızda; tanı anında yaş ve metastatik olup olmama durumunun, tedavi sürecinde ise kanser tipinin ve kemoterapi alıp almamanın anemi üzerine anlamlı etkisi görülmüştür (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,006$, $p<0,05$, $p=0,01$).

Kanser hastalarında anemi sıklığına ilişkin olarak yapılan çoğu geniş çaplı klinik çalışmada yaş faktörünün anemi durumu ile ilişkisi irdelenmemiştir. Bizim çalışmamızda anemik hastalarımızın medyan yaşı 65 olup anemik olmayanlara göre daha ileridir. Yine orta ve ağır düzeyde anemik olgularımızın median yaşı 67 olup hafif düzeyde anemik ve anemik olmayan olgulara göre daha ileri bulunmuştur. Hafif düzeyde aneminin dahi yaşlı hastalarda olumsuz sonuçlara yol açtığı düşünüldüğünde çalışmamızın tespit edilen orta ve ağır düzeyde anemik kanser hastalarında medyan yaşın daha yüksek olmasının anemi sıklığına etkisi ve kanser hastalarında anemi yönetimi açısından önem taşıdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda tanı anında metastatik evrede olan hastalar metastatik evrede olmayanlara göre anlamlı olarak daha anemik bulunmuştur ancak kanser tipi, cinsiyet, anemi ile ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamızda tedavi sürecindeki anemi incelendiğinde ise kanser türlerinde anemi sıklığının ve etyolojisinin anlamlı farklılıklar içerdiği görüldü. Kemoterapi alan hastalarda anemi en sık genitöriner malignitelerde izlenirken bunu anemiye önemli oranda eğilimi gösteren akciğer ve gastrointestinal maligniteler takip etmiştir ($p=0,005$). Kanser hastalarında anemi etyolojisine yönelik incelememiz sonucunda kronik hastalık anemisi tüm kanser hastalarında en sık sebep olarak saptandı. Bunu takip eden demir eksikliği anemisinin sıklığı ise kanser tiplerine göre değişmekteydi. Meme ve gastrointestinal kanserli olgularda genitöriner ve akciğer kanserli olgulara göre daha sık demir eksikliği anemisi tespit edildi.

Anemi gelişimin önlenmesi ve yönetiminin yapılabilmesi için özellikle KT öncesinde veya sürecinde demir, B12 eksikliği gibi anemi gelişimine predispozan durumların değerlendirilmesini önermekteyiz. Ayrıca hastanın yaşı, metastatik olup olmama durumu tanı anındaki değerlendirmelerde anemi açısından bir risk faktörü olarak görülebilir. Tedavi sürecinde ise özellikle kanser tiplerinin ve almakta oldukları tedavilerin hastalarda anemi gelişimin etkisi olduğu akılda tutulmalıdır bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalar hastalarda anemiye yönelik destek tedavilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anemi gelişiminin önlenmesi ve yönetiminin yapılabilmesi için sadece Hgb düzeylerine göre olan anemi değerlendirmesi yerine demir eksikliğinin de kanser hastalarında oluşturduğu olumsuz etkiler nedeni ile etyolojiye yönelik tetkiklerin daha ayrıntılı incelenmesini önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hedenus M, Adriansson M, Miguel JS, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British journal of haematology*. 2003;122(3):394-403.
2. Ludwig H, belle sv. The European cancer anemia survey. *European journal of cancer*. 2004.
3. Türken O, Kandemir G, Yaylacı M, Solmazgöl E, Öztürk A, Deniz F, et al. Kanserde Anemi Nedenleri Ve Kemoterapinin Eritropoetin Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Türk onkoloji dergisi* 16:168-72.
4. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004;116:11-26.
5. S. Z. Anemia in cancer. *Cancer investigation*. 1985;3(3):249-60.
6. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68(Suppl. 1):3-11.
7. Ludwig H, Fritz E. Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Seminars in oncology*. 1998;25(3 Suppl 7):35-8.
8. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-50.
9. Rodgers GM 3rd BP, Bennett CL(1), et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6:536.
10. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(15):2293-306.
11. Verbeke N, Beguin Y, Wildiers H, Canon JL, Bries G, Bosly A, et al. High prevalence of anaemia and limited use of therapy in cancer patients: a Belgian survey (Anaemia Day 2008). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20:23-8.
12. Sayınalp N. Anemilere genel yaklaşım. Ed:İliçin B. Bibereoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç hastalıkları. pp. 1592-1593, Güneş Kitabevleri 2012.
13. B. Ö. Ed:İliçin B. Bibereoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç hastalıkları. pp. 1886-1887, Güneş Kitabevleri 2012.
14. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Seminars in hematology*. 1997;34:4.
15. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(19):1616-34.
16. Littlewood T, Bajetta E, Nortier J, Vercaemmen E, Rapoport B, Group EAS. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2865-74.
17. Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy

- patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2875-82.
18. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselblad V, Armitage JO, Bennett CL, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(16):1204-14.
 19. Rodgers GM BP, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer-and chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10:628-53.
 20. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004;116(7):11-26.
 21. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
 22. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 2):2-7.
 23. Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncology*. 2011;7(4):507-17.
 24. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *The Oncologist*. 2008;13(Supplement 3):33-6.
 25. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v244-v7.
 26. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The oncologist*. 2011;16(suppl 3):12-8.
 27. Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer related anemia. *Pharmacotherapy*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;18(1):156-69.
 28. Cortes-Funes H, Mayordoma, J.I. Pathophysiology of anemia in cancer patients. Correction Of anemia by r-HuEPO. Potential for Improved Cancer Therapy Management Monograph of the 15 th International Cancer Congress, Hamburg: 2-13, 1990.
 29. Reed WR, Hussey DH, DeGowin RL. Implications of the anemia of chronic disorders in patients anticipating radiotherapy. *The American journal of the medical sciences*. 1994;308(1):9-15.
 30. Ludwig H, Fritz E, editors. Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Seminars in oncology*; 1998.
 31. Markman M, Reichman B, Hakes T, Rubin S, Jones W, Lewis JL, et al. The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia. *Gynecologic oncology*. 1993;49(2):172-6.
 32. de Campos E, Radford J, Steward W, Milroy R, Dougal M, Swindell R, et al. Clinical and in vitro effects of recombinant human erythropoietin in patients receiving intensive chemotherapy for small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(7):1623-31.
 33. Okamoto H, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, et al. Chemotherapy-induced anemia in patients with primary lung cancer. *Annals of oncology*. 1992;3(10):819-24.

34. Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, Floris C, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large prospective observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124-32.
35. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, Traish D, Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiotherapy and oncology*. 1998;48(1):23-7.
36. Organization WH. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. Geneva Switzerland. 1968.
37. Escobar MA. Bleeding in the patient with a malignancy. *Cancer*. 2012;118(2):312-20.
38. REid TJ 3rd, stamm CP, Duning DM, 3rd RJ. Iron malabsorption in a patient with large cell lymphoma involving the duodenum. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1478.
39. DAUTH J, et al. . Unusual presentation of multiple myeloma. *S Afr Med J*. 1984;65:968-71.
40. Sutton D, Baird I, Stewart J, Croft D, Coghill N. Gastrointestinal iron losses in atrophic gastritis, postgastrectomy states and adult coeliac disease. *Gut*. 1971;12(10):869.
41. Kimber C, Patterson JF, Weintraub LR. The pathogenesis of iron deficiency anemia following partial gastrectomy: a study of iron balance. *JAMA*. 1967;202(10):935-8.
42. Dewar G, Griffin S, Ku K, Lau W, Li A. Management of bleeding liver tumours in Hong Kong. *British journal of surgery*. 1991;78(4):463-6.
43. Srivastava D, Gandhi D, Julka P, Tandon R. Gastrointestinal hemorrhage in hepatocellular carcinoma: management with transhepatic arterioembolization. *Abdominal imaging*. 2000;25(4):380-4.
44. Gaffey MJ, Frierson HF, Medeiros LJ, Weiss LM. The relationship of Epstein-Barr virus to infection-related (sporadic) and familial hemophagocytic syndrome and secondary (lymphoma-related) hemophagocytosis: an in situ hybridization study. *Human pathology*. 1993;24(6):657-67.
45. Aung W, Koslosky W, Chin NW, Pincus MR. Diffuse large cell lymphoma of B-cell type associated with reactive hemophagocytosis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1996;26(5):433-6.
46. Kobayashi Y, Uehara S, Inamori K, Shirato R, Ozawa K, Sklar J, et al. Hemophagocytosis as a para-neoplastic syndrome in NK cell leukemia. *International journal of hematology*. 1996;64(2):135-42.
47. Tsoi WC, Feng CS. Hemophagocytosis by rhabdomyosarcoma cells in bone marrow. *American journal of hematology*. 1997;54(4):340-2.
48. Molad Y, Stark P, Prokocimer M, Joshua H, Pinkhas J, Sidi Y. Hemophagocytosis by small cell lung carcinoma. *American journal of hematology*. 1991;36(2):154-6.
49. Rubins JM. The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. *Cancer*. 1983;51(2):308-11.
50. Delsol G, Guiu-Godfrin B, Guiu M, Pris J, Corberand J, Fabre J. Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance. *Cancer*. 1979;44(3):1009-13.

51. Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, Ritchie JM. Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone-refractory disease. *Cancer*. 1993;71(11):3594-600.
52. Lanjewar DN, Raghuwanshi SR, Paresh D, Arvind J, Valand G. Systemic amyloidosis in Hodgkin's disease. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 1998;41:169-72.
53. Equiza EP, Arguiñano JM, Gastarena J. Successful treatment of AA amyloidosis secondary to Hodgkin's disease with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin. *Haematologica*. 1999;84(1):93-4.
54. Simmonds P, Cottrell B, Mead G, Wright D, Whitehouse J. Lymphadenopathy due to amyloid deposition in non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology*. 1997;8(3):267-70.
55. Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(5):914-20.
56. Coakley F, Hricak H, Presti Jr J, Small E. Diffuse retroperitoneal amyloidosis due to renal cell carcinoma. *The British journal of radiology*. 1999;72(856):412-3.
57. Delgado M, Liu J, Meleg-Smith S. Systemic amyloidosis associated with hepatocellular carcinoma. Case report and literature review. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 1999;151(9):474-8.
58. Terrier B, Jaccard A, Harousseau J-L, Delarue R, Tournilhac O, Hunault-Berger M, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine*. 2008;87(2):99-109.
59. Rytting M, Worth L, Jaffe N. Hemolytic disorders associated with cancer. *Heamtol Oncol Clin North Am*. 1996;10:365.
60. Sheldon R, Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer*. 1986;58(7):1428-36.
61. Laffay DL, Tubbs RR, Valenzuela R, Hall PM, McCormack LJ. Chronic glomerular microangiopathy and metastatic carcinoma. *Human pathology*. 1979;10(4):433-8.
62. Lockhart, A. Craig. Microangiopathic haemolytic anaemia in metastatic malignancy. *Hospital Medicine* 62,4. 2001:244-6.
63. Dessypris EN. Pure red cell aplasia: Johns Hopkins University Press; 1988.
64. Krantz SB, Zaentz SD. Pure red cell aplasia. *N Engl J Med* 1974;291:345.
65. Abkowitz JL, Kadin ME, Powell JS, Adamson JW. Pure red cell aplasia: lymphocyte inhibition of erythropoiesis. *British journal of haematology*. 1986;63(1):59-67.
66. Taniguchi S, Shibuya T, Morioka E, Okamura T, Okamura S, Niho Y. Demonstration of three distinct immunological disorders on erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia associated with thymoma. *British journal of haematology*. 1988;68(4):473-7.
67. Masuda M, Arai Y, Okamura T, Mizoguchi H. Pure red cell aplasia with thymoma: Evidence of T-cell clonal disorder. *American journal of hematology*. 1997;54(4):324-8.
68. Yamada O, Yun-Hua W, Motoji T, Mizoguchi H. Clonal T-cell proliferation causing pure red cell aplasia in chronic B-cell lymphocytic leukaemia: successful

- treatment with cyclosporine following in vitro abrogation of erythroid colony-suppressing activity. *British journal of haematology*. 1998;101(2):335-7.
69. Asbell S, Leon S, Tester W, Brereton H, Ago C, Rotman M. Development of anemia and recovery in prostate cancer patients treated with combined androgen blockade and radiotherapy. *The Prostate*. 1996;29(4):243-8.
 70. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy-and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leukemia research*. 1992;16(1):61-5.
 71. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The oncologist*. 2011;16:12-8.
 72. Ciccarelli BT, Patterson CJ, Hunter ZR, Hanzis C, Ioakimidis L, Manning R, et al. Heparin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11(1):160-3.
 73. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer*. 1983;51(6):1101-6.
 74. Nordström B, Strang P. Microangiopathic hemolytic anemias (MAHA) in cancer. A case report and review. *Anticancer research*. 1992;13(5C):1845-9.
 75. Snyder, H.W., Jr, Mittelman, A., Oral, A., Messerschmidt, G.L., Henry, D.H., Korec, S.:Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer*, 71:1882-92, . 1993.
 76. Koury MJ, Bondurant MC. Maintenance by erythropoietin of viability and maturation of murine erythroid precursor cells. *Journal of cellular physiology*. 1988;137(1):65-74.
 77. Henry D, Rudnick S, Bryant E, Abels R, Danna R, Staddon A, et al. Preliminary report of two double blind, placebo controlled studies using recombinant human erythropoietin in the anemia associated with cancer. *Blood*. 1989;73(6).
 78. Tracey K, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *The Journal of experimental medicine*. 1988;167(3):1211-27.
 79. Johnson C, Cook C, Furmanski P. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha): reversal with exogenous erythropoietin (EPO). *Experimental hematology*. 1990;18(2):109-13.
 80. Jelkmann W, Wiedemann G. Serum erythropoietin level: relationships to blood hemoglobin concentration and erythrocytic activity of the bone marrow. *Klinische Wochenschrift*. 1990;68(8):403-7.
 81. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Seminars in oncology*. 1998;25(3 Suppl 7):43-6.
 82. Hill J, Cong Z, Hess G, McGarvey N, Nordyke R. Hemoglobin decline in chemotherapy patients prior to and after policy changes affecting use of erythropoiesis-stimulating agents: 2006–2009. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(4):1532-45.
 83. Tesarova, P., Kvasnicka, J.:Treatment of anemia in patients with tumors. *Cas Lek Cesk*, 134(20): 647-502. 1995.

84. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Seminars in hematology*. 1997;34(3 Suppl 2):13-9.
85. Delano B. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1989;14(2 Suppl 1):14-8.
86. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Seminars in oncology*. 2001;28:7-14.
87. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist*. 2000;5(5):353-60.
88. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer*. 2001;92(S6):1678-83.
89. Nissenson A. Epoetin and cognitive function. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;20(1 Suppl 1):21-4.
90. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015;25(2):185-97.
91. Dicato M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects. *The Oncologist*. 2003;8(Supplement 1):19-21.
92. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New England Journal of Medicine*. 1990;322:1689-92.
93. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91:1616-34.
94. Seshadri T, Prince H, Bell D, Coughlin P, James P, Richardson G, et al. The Australian Cancer Anaemia Survey: a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. *Medical journal of Australia*. 2005;182(9):453-7.
95. Kitano T, Tada H, Nishimura T, Teramukai S, Kanai M, Nishimura T, et al. Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *International journal of hematology*. 2007;86:37-41.
96. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A, et al. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *American journal of clinical oncology*. 2002;25:371-9.
97. Kişioğlu AN, Uskun E, Kırbıyık S, Uzun E, Polat M, Canatan D. Bir dağlık bölge sakinlerinde anemi çalışması: Kekik işçileri. *Sted*. 2004;13:253-5.
98. Çoban E, Akın M, Aykut A, Timurağaoğlu A. Yaşlı hastalarda anemi sıklığı ve morfolojik olarak dağılımı. *Türk Geriatri Dergisi*. 2004;7(3):131-2.
99. Erkan E, Muslu M, Sandıkçı S. Yaşlı hastalarda anemi prevalansı ve klinik özellikleri. *Akad Geriatri*. 2011;3:29-34.
100. Dilek İ, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alici S, Türkdöğün K, et al. Van ili merkez ve kırsal kesimde yaşayan sağlıklı erişkin bireylerde hemogram ve ferritin düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*. 2002;9:52-5.
101. Çetin İ, Bulut Y, Yıldırım B, Öztürk B, Yenişehirli G, Etikan I. The investigation of some hematological values and anemia prevalence in adult population of Tokat province. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2009;19(3):166-74.
102. Organization WH. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008.

103. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2486-94.
104. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15:1218-34.
105. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16:3412-25.
106. Balducci L, Cella D, Tsimberidou A-M, Estey EH. Cancer-related anemia: special considerations in the elderly. *Oncology*. 2007;21(1):81-.
107. Lichtman MA, Williams JW. Hematology in the aged. in: Beutler E. Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology* 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies. 2001;8:93-102.
108. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3s):2-9(Review).
109. Yıldızhan E, Aydın Y. Yaşlılarda Anemi ve Klinik Etkileri. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2014(3):67-71.
110. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-8.
111. Olivares M, Hertrampf E, Capurro M, Wegner D. Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *European journal of clinical nutrition*. 2000;54(11):834-9.
112. Timiras ML, Brownstein H. Prevalence of anemia and correlation of hemoglobin with age in a geriatric screening clinic population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1987;35(7):639-43.
113. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study. *haematologica*. 2010;95(11):1849-56.
114. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC geriatrics*. 2008;8(1):1.
115. Steegmann JL, Sanchez Torres JM, Colomer R, Vaz A, Lopez J, Jalon I, et al. Prevalence and management of anaemia in patients with non-myeloid cancer undergoing systemic therapy: a Spanish survey. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2013;15:477-83.
116. Guardiola E, Morschhauser F, Zambrowski J-J, Antoine E-C. Prise en charge de l'anémie chez les patients présentant une pathologie maligne: résultats de l'étude F-ACT (French Anaemia Cancer Treatment). *Bulletin du Cancer*. 2007;94(10):907-14.
117. Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis PA, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34-48.

118. Skillings J, Rogers-Melamed I, Nabholtz J-M, Sawka C, Gwadry-Sridhar F, Moquin J-P, et al. 879 An epidemiological review of anaemia in cancer chemotherapy in Canada. *European Journal of Cancer*. 1995;31:S183.
119. Seshadri T, Prince H, Bell D, Coughlin P, James P, Richardson G, et al. The Australian Cancer Anaemia Survey: a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. *Medical journal of Australia*. 2005;182:453-7.
120. Link H, Schmitz S. Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie*. 2013;36(5):266-72.
121. Thomas M. Impact of anemia and fatigue on quality of life in cancer patients: a brief review. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 1998;15:S3-7.
122. Bokemeyer C, Aapro M, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *European journal of cancer*. 2007;43(2):258-70.
123. Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT. Anaemia in cancer patients: pathophysiology, incidence and treatment. *European journal of clinical investigation*. 2005;35(s3):26-31.
124. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *The American journal of medicine*. 1989;87(6):638-44.
125. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000;118(1):201-21.
126. Lawless, G. D., and J. M. Ford. "Cumulative prevalence of anemia in early-stage breast cancer (ESBC) patients." *Blood*. Vol. 96. No. 11. 1900 M STREET, NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA: AMER SOC HEMATOLOGY, . 2000.
127. Kirshner J, Hatch M, Hennessy DD, Fridman M, Tannous RE. Anemia in stage II and III breast cancer patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *The Oncologist*. 2004;9(1):25-32.
128. Lai-Tiong F, Brami C, Dubroeuq O, Scotte F, Cure H, Jovenin N. Management of anemia and iron deficiency in a cancer center in France. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(3):1091-6.
129. Ludwig H, Muldur E, Endler G, Hubl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol*. 2013;24:1886-92.
130. L Beale A, Penney M, Allison M. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2005;7(4):398-402.
131. Denison U, Baumann J, Peters-Engl C, Samonigg H, Krippel P, Lang A, et al. Incidence of anaemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2003;79(3):347-53.
132. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S, Wiegand J, Rohrberg R, Eggert J, et al. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(2):261-9.
133. Beguin Y, Lybaert W, Bosly A. A prospective observational study exploring the impact of iron status on response to darbepoetin alfa in patients with chemotherapy induced anemia. *Blood*. 2009;114(22):792-3.

134. Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. *Journal of the National Medical Association*. 2004;96(5):641.
135. Braundwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Part 7; Ch:126 New York: McGraw-Hill; 2015:628-30.
136. de Castro J, Gascon P, Casas A, Munoz-Langa J, Alberola V, Cucala M, et al. Iron deficiency in patients with solid tumours: prevalence and management in clinical practice. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2014;16:823-8.
137. Apro M, Osterborg A, Gascon P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012;23(8):1954-62.
138. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89(3):1052-7.
139. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry*. 2003;49(10):1573-8.
140. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011-23.
141. Grotto H. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Medical Oncology*. 2008;25(1):12-21.
142. Kaplan M, Solmazgöl E, Nalbant S. Kronik hastalık anemisi ve hepsidin. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2006;26(5):538-44.

8. EKLER

