



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KANSER HASTALARINDA ANEMİ TEDAVİSİNDE ETKİN ERİTROSİT
SÜSPANSİYONU MİKTARININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İdil PEKPERGEL

Antalya, 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KANSER HASTALARINDA ANEMİ TEDAVİSİNDE ETKİN ERİTROSİT
SÜSPANSİYONU MİKTARININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İdil PEKPERGEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımda değerli fikirleriyle bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili anneme ve babama,

Zorlu uzmanlık eğitimim başta olmak üzere hayatımın her alanında varlığı ve sevgisiyle bana her zaman güç veren ve destek olan yol arkadaşım Dr. Yunus Emre ŞEKER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anemiye Genel Yaklaşım	3
2.2. Kanser Hastasında Anemi	3
2.2.1. Kronik Hastalık Anemisi	4
2.2.2. Kemik İliği Tutulumuna Bağlı Anemi.....	6
2.2.3. Kanser Tedavisine Bağlı Anemi	6
2.2.4. Saf Kırmızı Hücre Aplazisi.....	7
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisi	7
2.2.6. Folik Asit ve B12 Vitamin Eksikliğine Bağlı Anemi	8
2.2.7. Hemolitik Anemi	8
2.3. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu.....	9
2.4. Kanser Hastalarında Anemi Tedavisinde Eritropoietin Kullanımı	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. ÖZET.....	49
8. ABSTRACT.....	51
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BEP	Bleomisin, Etoposid, Sisplatin
CRP	C-Reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ES	Eritrosit Süspansiyonu
FOLFIRI	Folinik asit, Fluorourasil, İrinotekan
FOLFIRINOX	Folinik asit, Fluorourasil, İrinotekan, Okzaliplatin
FOLFOX	Folinik asit, Fluorourasil, Okzaliplatin
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümör
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
IFN-γ	İnterferon Gama
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
LDH	Laktat Dehidrogenaz

MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Eritrosit Hemoglobini)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)
MCV	Mean Corpuscular Volume (Ortalama eritrosit hacmi)
MDCF	Sisplatin, Doseetaksel, Kalsiyum folinat, Fluorourasil
MDS	Myelodisplastik Sendrom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
PLT	Platelet
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktörü Alfa
XELOX	Kapesitabin, Okzaliplatin
25-OH-D	25 Hidroksi D vitamini

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kadınlar ve erkeklerdeki normal referans aralıkları	3
4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı	14
4.2. Hastaların kanser türlerine göre dağılımı	16
4.3. Hastalık evresi	17
4.4. Yapılan toplam eritrosit süspansiyonu transfüzyon miktarları	17
4.5. Kemoterapi protokolleri	18
4.6. Hastaların aldıkları kemoterapi kür ve sıra sayısı	19
4.7. İlk eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığında hastalara verilen toplam eritrosit süspansiyonu ünite sayısı ve hemoglobin değişim miktarları	19
4.8. Üçüncü aydan önce eritrosit süspansiyonu ihtiyaç durumu, üçüncü aydan önce ilk transfüzyon ihtiyaç günü ve sağ kalım durumu	20
4.9. Nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda derecelendirme	21
4.10. Hastaların hemogram ve biyokimyasal belirteçleri	22
4.11. Hastaların uzun dönemdeki eritrosit süspansiyonu ihtiyaç verileri	23
4.12. Hastaların genel klinik özelliklerine göre sağ kalım analizleri	25
4.13. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımları	29
4.14. Cinsiyet ve evreye göre transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri	30
4.15. Cinsiyet ve evreye göre transfüzyon sonrası hemoglobin değerleri	31
4.16. Cinsiyet ve evreye göre hemoglobin değişim miktarı	33
4.17. Tanıya göre hemoglobin değişim miktarı	34

4.18.	Kemotorepi protokollerine göre hemoglobin değişim miktarı	36
4.19.	Karboplatin, sisplatin ve diğer kemoterapi protokollerini alan hastalarda transfüzyon öncesindeki hemoglobin değerleri karşılaştırması	37
4.20.	Karboplatin, sisplatin ve diğer kemoterapi protokollerini alan hastaların aldıkları toplam ve medyan eritrosit süspansiyonu ünite değeri karşılaştırması	37
4.21.	Karboplatin, sisplatin ve diğer kemoterapi protokollerini alan hastalarda ilk transfüzyon sonrasındaki hemoglobin değişim miktarı karşılaştırması	38
4.22.	Hastalık evresine göre hemoglobin değişim miktarı	38
4.23.	Üçüncü aydan önce eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve klinik duruma göre hemoglobin değişim miktarı	39
4.24.	Hemoglobin değişim miktarı ile bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon analizi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Hastaların kanser türlerine göre dağılımı	15
4.2.	Transfüzyon ilişkili genel sağ kalım grafiği	26
4.3.	Üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastaların sağ kalım grafiği	27
4.4.	Cinsiyete göre transfüzyon ilişkili sağ kalım grafiği	28
4.5.	Hastalık evresine göre transfüzyon ilişkili sağ kalım grafiği	29
4.6.	Kadın ve erkeklerdeki hemoglobin değişim miktarı	32
4.7.	Tanıya göre hemoglobin değişim miktarı	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, kanser hastalarında en sık görülen hematolojik sorundur (1). Anemi, hastanın fiziksel ve fonksiyonel durumunu etkileyen çeşitli semptomlara neden olarak hastaların yaşam kalitesini negatif etkiler (2). Anemi ayrıca kanser tedavisinin başarısını da etkileyebilmektedir (3).

Kanser hastalarında anemi görülme sıklığı hasta yaşı, kanser türü, kanser evresi, hastanın aldığı kemoterapi rejimi, kemoterapi kür sayı ve sırası gibi birçok faktöre bağlıdır. Kanser hastaları arasında anemi görülme sıklığı, 2004 yılında bir literatür çalışmasında incelenmiştir ve anemi prevalansının %30 ila %90 arasında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (4).

Kanser ilişkili anemi genellikle multifaktöriyeldir. Kanser ilişkili anemi nedenleri arasında; beslenme yetersizliği, kemik iliği tutulumu, kanama, kemoterapi/radyoterapi ilişkili toksisite, kronik hastalık anemisi bulunmaktadır (5). Anemi, henüz tanı konulmamış bir malignitenin ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (6). Kanser hastalarında proinflatuar ve inflammatuar sitokinlerin aşırı salınımı sonucunda, vücut demir homeostazında bozulma, eritrositer seri hücrelerinin yaşam süresinde kısalma, eritroid progenitör hücrelerde supresyon ve eritropoetin üretiminde bozulma oluşmaktadır (7).

Anemi için mevcut tedavi seçenekleri; kan transfüzyonu, demir eksikliği mevcut ise demir preparatları ile replasman veya eritropoezi uyarıcı ajanlardır. Transfüzyonun başlıca amacı; anemi nedenli gelişen semptom veya bulguları hızlıca iyileştirmektir (8).

Bu çalışmamızda kliniğimizde takipli solid tümörü olan anemili kanser hastalarına yapılan eritrosit süspansiyonu(ES) transfüzyonlarında; transfüzyon öncesindeki ve sonrasındaki hemoglobin değerlerini karşılaştırarak etkin hedef hemoglobin değerine ulaşmak için gerekli ES miktarını optimize etmeyi amaçladık. Her bir transfüzyon öncesindeki hemoglobin değeri ve sonuçta ulaşılan hemoglobin değeri ve bu değerler üzerinde etkili olabilecek; hastanın yaşı, cinsiyeti, kanser türü, aktif kemoterapi alması/alınmaması, aktif kemoterapi alıyor ise kaçınıcı sıra ve kaçınıcı kür tedaviyi aldığı, aldığı kemoterapi türü, C reaktif protein(CRP) , laktat dehidrogenaz(LDH), albümin değerleri, transfüzyon öncesindeki son 3 aylık

dönemde saptanan ferritin, vitamin B12, folat, transferrin satürasyonu, 25-Hidroksi D(25-OH-D) vitamini gibi faktörleri analiz etmeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemiye Genel Yaklaşım

Anemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre hemoglobin düzeylerinin kadınlarda 12 gr/dl ve erkeklerde 13 gr/dl' nin altında olması olarak tanımlanmıştır (9).

Dolaşımdaki eritrositer seri hücrelerine ait; hemoglobin, hematokrit yüzdesi, eritrosit sayısı gibi biyokimyasal ölçümlerde azalma olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Normal aralık olarak kabul edilen hemoglobin ve hematokrit referans aralıkları cinsiyete ve yaşa göre değişim göstermektedir. Referans aralıkları, sağlıklı insan gruplarındaki hemoglobin ve hematokrit değerlerine göre oluşturulmuş ve toplumun %95'ini kapsayacak şekilde değerlerin bulunduğu aralıktır (10) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kadınlar ve erkeklerdeki normal referans aralıkları (10)

Parametre	Erişkin erkek	Erişkin kadın
Hemoglobin (g/dl)	15.7 ± 1.7	13.8 ± 1.5
Hematokrit (%)	46.0 ± 4.0	40.0 ± 4.0
Kırmızı küre sayısı (milyon/ μ l)	5.2 ± 0.7	4.6 ± 0.5
Retikülosit (%)	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5

2.2. Kanser Hastasında Anemi

Kanser hastalarında anemi, görülme sıklığı en fazla olan hematolojik bozukluktur (11). Anemi prevelansı kanser hastalarında %30 ila %90 sıklıktadır (4). Anemi nedenleri multifaktöriyel olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser hastalarında sıklıkla karşılaşılmakta olan anemi çeşitleri; kronik hastalık anemisi, kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen anemi ve kemoterapi ya da radyoterapi sonucu oluşan anemidir (11).

Kanser hastalarında anemi prevalansı; hasta yaşına ve cinsiyetine, ek komorbiditelerin varlığına, malignitenin tipi ve evresine, kullanılan kemoterapi rejimi çeşidine, kemoterapi kür sayısı ve sırasına, hastalığın süresine, geçirilen enfeksiyonlara, cerrahi operasyon öyküsüne, radyoterapi kullanımına bağlı olarak değişim göstermektedir (12).

2.2.1. Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisinde görülen laboratuvar parametrelerine bakacak olursak; serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi azalmıştır, ferritin değeri ise normal ya da artmış olabilir. Ortalama eritrosit hacmi azalmış ya da normal olabilmektedir.

Kronik hastalık anemisi immün sistem komponentleri tarafından yönlendirilir; sitokinler ve retiküloendotelyal sistem hücreleri demir homeostazındaki değişiklikleri indüklemeye, eritroid progenitor hücrelerin proliferasyonunda, eritropoetin üretiminde ve kırmızı hücrelerin yaşam süresinde değişikliklere neden olur. Tüm bunlar anemi patogenezinde katkıda bulunur (13, 14).

Eritropoez, altta yatan kronik hastalığın direkt kemik iliği infiltrasyonu yapmasıyla etkilenebilmektedir. (14-16). Ayrıca tümör hücreleri eritroid progenitor hücrelere zarar veren serbest radikaller ve proinflamatuvar sitokinler üretebilmektedir (17-19). Hastada kanama olması, vitamin eksiklikleri, otoimmün hemoliz, hipersplenizm, böbrek fonksiyon bozukluğu ve radyoterapötik ve kemoterapötik müdahaleler anemiye şiddetlendirebilmektedir (20, 21).

Kronik böbrek hastalığındaki(KBH) anemi kronik hastalık anemisi ile benzer karakteristikleri taşımaktadır, bununla birlikte KBH’da renal yetmezlik aracılı eritropoetin üretimindeki azalma ve biriken üremik toksinlerin antiproliferatif etkileri anemiye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (22).

Kronik hastalık anemisinde eritrositer seri hücrelerinin yaşam süresi kısalmıştır ve eritropoetine verilen yanıtta da azalma mevcuttur. Vücuttaki demir regülasyonunda bozukluk oluşmuştur. Kanserli hastalarda enfeksiyon ve

inflamasyona sıkça rastlandığından tümör nekrozis faktör alfa(TNF- α) ve interlökin gibi sitokin aracılı mekanizmaların da anemiye katkısı mevcuttur (11).

Tümörden veya lokal inflamatuvar hücrelerden salınan interlökin-1(IL-1), TNF- α ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-Beta)'yı içeren sitokinler yetersiz düşük eritropoetin seviyelerine yol açmakta ve demir kullanımında bozukluğa neden olmaktadır (23). IL-1, interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α demiri makrofajlarda sekestre eden, demir düzenleyici hormon olan hepsidin seviyelerini artırarak demiri eritropoezden uzaklaştırır (24). Bu sitokinlerin çoğu böbrekte eritropoetin üretimi üzerine etki etmektedir. Sonuç olarak uygunsuz serum eritropoetin düzeylerine neden olmaktadır (25). TNF- α , IL-1 ve interferon gama(γ IF) gibi sitokinlerin hem invivo hem invitro eritropoezi baskıladığı gösterilmiştir (26).

Retiküloendotelyal hücrelerdeki artmış demir alımı ve demir retansiyonu sonucu demir homeostaz bozukluklarının gelişmesi kronik hastalık anemisinde belirleyici özelliktir. Kronik hastalık anemisinde demir, dolaşımdan retiküloendotelyal sistemdeki birikim alanlarına saptmaktadır. Dolaşımdaki demirin azalmasını takiben eritroid progenitör hücreler için demire ulaşımında kısıtlılık oluşur ve demirden kısıtlı eritropoez gerçekleşir (27).

Dolaşımda demir azalması ve anemi gelişiminin; hepatositlerde ve makrofajlarda sitokinle indüklenen ferritin (demir doplanmasında majör protein) sentez artışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (28). Demir transportu, makrofajlarda divalan metal transporter(DMT-1) aracılığıyla sağlanmaktadır (29, 30).

IFN- γ , TNF- α ve lipopolisakkaritler DMT-1 ekspresyon regülasyonunu arttırmırlar. Sonuç olarak aktive makrofajlarda demir alımı artar (31). Ayrıca bu proinflamatuvar sitokinler ferroportin ekspresyon regülasyonunu azaltarak makrofajlardaki demir retansiyonunu indüklerler. Ferroportin sentezinin azalması demir salınımını bloke eder (31). Ferroportin, demiri doudenal enterositlerin bazolateral tarafından dolaşıma taşıyan bir transmembran proteindir (32).

2.2.2 Kemik İliği Tutulumuna Bağlı Anemi

Kanser hastalarında kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen anemi, lökoeritroblastoz tablosu ile birlikte olabilir. Bu tabloda hem eritroid hem de lökositler serinin olgunlaşmamış hücrelerinin periferik kan yaymasında görülmesi demektir. Hastalarda kemik iliği tutulum derecesi şiddetli ise anemiye ek olarak lökopeni ve trombositopeni de görülebilmektedir. Yani şiddetli kemik iliği tutulumlarında pansitopeni sıklıkla görülmektedir. Klinik pratikte kemik iliği tutulumunun en sık görüldüğü maligniteler; küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri ve prostat kanseridir. İleri derecede kemik iliği fibrozisi gelişen hastalarda hastanın kan tablosu ve klinik durumu daha da ağırlaşmaktadır. Kanser hastalarında kemik iliği nekrozu da gelişebilmektedir. Nekroz durumunda da anemi veya pansitopeni tabloları görülebilmektedir (11).

2.2.3. Kanser Tedavisine Bağlı Anemi

Tek başına myelosupresif kemoterapi ya da radyoterapi ile kombine kemoterapi sonucu gelişen anemi, kemoterapinin indüklediği anemi olarak değerlendirilmektedir (33). Kemoterapiye bağlı anemide anemi derecesi genellikle tekrarlayan tedavi kurları ile artar (34). Sistemik antineoplastik ajanlar, radyoterapiden daha fazla anemiye yol açmaktadır (35, 36).

Hastalarda kemoterapi sonrasında nötropeni ve trombositopeni, tedaviyi takiben 7 ila 14 gün içerisinde genellikle düzeldiği halde anemi tablosunda kronik bir seyir görülebilmektedir. Periferik kanda makrositoz ve kemik iliğinde megaloblastik displazi sıklıkla görülmektedir (11).

Kemoterapi ve radyoterapiye sekonder olarak gelişen anemide temel faktör kemik iliğinin baskılanmasıdır. Kemoterapötik ajanlar, kemik iliğinde kırmızı kan hücresi prekürsörlerinin sentezi de dahil olmak üzere hematopoezi doğrudan bozarak anemiyi indükler (37). Ek olarak belirli sitotoksik ajanların (örneğin platin bazı ajanlar) nefrotoksik etkileri de renal eritropoetin üretimini azaltarak anemiye yol açabilir (33). Çalışmalar, akciğer kanseri ve jinekolojik maligniteleri olan

hastaların kemoterapiye bağı anemi insidansının çok yüksek olduğunu saptamıştır (21, 38).

Kanser hastalarında, kemoterapi veya radyoterapi tedavileriyle ilişkili olarak zaman içerisinde Myelodisplastik Sendrom (MDS) gelişebilmektedir (39). MDS’de hematopoetik hücrelerde displazi gelişmesi sonucu sitopeniler görülmektedir (40). Kanser tedavisine sekonder olarak gelişen MDS, tüm MDS’lerin %10 ila %20 sini oluşturmaktadır (39, 41, 42). Kanser sıklığının ve kemoterapi/radyoterapi kullanım sıklığının artmasının sonucu olarak tedaviye sekonder gelişen MDS insidanda yıllık %2 oranında artış olduğu tahmin edilmektedir (43).

2.2.4 Saf Kırmızı Hücre Aplazisi

Saf kırmızı hücre aplazisi kanser hastalarında anemi nedeni olarak nadiren de olsa görülebilmektedir. En sık timoma ile birlikte karşımıza çıkmaktadır. Daha az sıklıkla lenfoid tümörler ve diğer solid tümör maligniteleriyle de birlikte bulunabilmektedir.

Kırmızı hücre aplazisi bulunan hastalarda eritropoez baskılanmıştır. Kemik iliğinde eritroid seri prekürsörlerinde azalma mevcuttur. Hastalarda timomayla birlikte kırmızı hücre aplazisi görüldüğünde ise klinik tabloya hipogamaglobulinemi de eşlik eder. Timektomi operasyonu sonrasında olguların bazılarında pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Rezeksiyon sonrasında diğer malignitelerde de olumlu sonuçlar alınmıştır (11).

2.2.5 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği, vücutta hemoglobin yapımı ve birçok enzimatik reaksiyon için yeterli miktarda demir bulunmamasıdır (44). Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin eş anlamlı olmadığına dikkat edilmelidir. Pek çok insanın depo demir değerleri normalden düşük olmasına rağmen, bu insanlar anemik değildirler.

Anemi demir eksikliğinin geç bir bulgusudur. Kemik iliği demir depoları tamamen boşaldıktan sonra hemoglobin düşmeye başlar. Ortalama eritrosit hacmi(MCV) ise daha geç düşer. Ancak MCV normalin altına inmeden önce

periferik yaymada mikrositer eritrositler görülebilir. Mikrositozun yokluğu demir eksikliği anemisini dışlamaz (45).

Kanser hastalarında demir eksikliği çoğunlukla kronik kanamalardan kaynaklansa da emilim bozukluğu sonucunda da oluşabilmektedir (46-49).

Gastrointestinal kanserlerin genellikle ilk belirtisi demir eksikliğidir. Mesane karsinomu ve renal karsinomlarda hematüri sonucunda demir eksikliği gelişebilmektedir. Gastrektomi operasyonu geçiren hastalarda marjinal ülserler gelişebilmekte ve bu ülserlerden kaynaklı rekürren kanamalar demir eksikliğine yol açabilmektedir. Ayrıca bu vakalarda aklorhidri gelişmesi sonucu demir emilimi de azalarak anemiye derinleştirebilir.

Demir eksikliği anemisi laboratuvar bulgularına bakacak olursak; serum demiri ve ferritini düşmüş, total demir bağlama kapasitesi ise yükselmiştir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin birlikte bulunduğu hastalarda laboratuvar verileri sonucu net bir anemi ayrımı yapılamayabilir. Ferritin değerinin 10 mg/L'den az olması genellikle demir eksikliğine bağlıdır (11).

2.2.6 Folik Asit ve B12 Vitamin Eksikliğine Bağlı Anemi

Kanser hastalarında yetersiz beslenme sonucu folat eksikliği görülebilir. Gastrektomi operasyonu yapılan vakalarda aklorhidri sonucu demir eksikliğine ek olarak B12 vitamin eksikliği de gelişir. B12 vitamini eksikliği sonucunda gelişen anemi kronik seyirlidir ve yıllar içerisinde ortaya çıkar.

B12 vitamini ve folik asit eksikliğine bağlı olarak gelişen anemi makrositer tipte anemi olup kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler görülmektedir (11).

2.2.7 Hemolitik Anemi

Kanser hastalarında otoimmün hemolitik anemi, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve medikasyona sekonder hemolitik anemi görülebilmektedir. Hemoliz sonucu indirekt hiperbilirubinemi gelişir. Biluribin seviyelerindeki artış sonucunda önce skleralarda sonra ciltte sarılık görülür. Kronik süreçte splenomegali

gelişebilmektedir. İdrarla hemoglobin ve hemosiderin atılımı meydana gelir. Retikülositoz sıklıkla görülmektedir.

Otoimmün hemolitik anemi; hematolojik malignite olan kronik lenfositik lösemi ve lenfomalarda sıklıkla görülmektedir. Solid tümörlü hastalarda ise otoimmün kaynaklı anemi nadiren görülmektedir. Hastalık seyri sürecinde otoimmün hemolitik anemi gelişebilen kanserler arasında; serviks, akciğer, gastrointestinal sistem ve meme kanserleri sayılabilir. Hemolizin tedavi edilebilmesi için altta yatan kanserin tedavi edilmesi gerekmektedir. Kortikosteroid, intravenöz immünglobulin tedavileri ve splenektomi tümör yükünün ortadan kaldırılamadığı vakalarda fayda sağlayabilmektedir.

Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, eritrositlerin arteriyol ve kapillerlerde mekanik olarak yıkılması sonucu meydana gelmektedir (11). Sıklıkla görüldüğü kanserler arasında; mide, meme, prostat ve akciğer kanserleri sayılabilir (50-53). Müsin salgılayan adenokarsinom türünde olan tümörlerde sıklıkla görülmektedir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi tanısı çoğunlukla klinik olarak konulmaktadır. Periferik kan yayması incelendiğinde parçalanmış eritrositler ve şistositler görülmektedir (54). Mikroanjiyopatik hemolitik anemi kliniği çok şiddetli seyir göstermekte ve genellikle de hastanın yaşamını kaybetmesine neden olmaktadır (11).

2.3. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu

Kanser hastalarında eritrositleri, trombositleri ve kan proteinlerini etkileyen hematolojik patolojiler sıklıkla görülmektedir (55). Bu patolojiler arasında anemi en sık görülenidir (56). Aneminin nedeni genellikle çok faktörlüdür. Kanser hastalarında kanama, nutrisyonel, hemoliz, otoimmün hemoliz, eritroid aplazi, kronik hastalık, kemoterapi veya radyoterapi kaynaklı anemi gelişebilmektedir (57). Bu nedenle kanser hastalarının tedavisinin desteklenmesinde kan ürünü transfüzyonu esastır. Transfüzyonlar, semptomları çok hızlı bir şekilde iyileştirmektedir (58).

Anemi için mevcut tedavi seçenekleri; kan transfüzyonu, demir eksikliği mevcut ise demir preparatları ve eritropoezi uyarıcı ajanlardır.

Kanser hastalarında anemiği düzeltmek için kan transfüzyonları klinik pratikte sıklıkla kullanılmasına rağmen bununla ilgili literatür verisi sınırlıdır. Transfüzyonun temel amacı anemiden kaynaklanan semptom ve bulguları hızlıca düzeltmektir (8). Palyatif bakımda aneminin tedavisi önemli bir konudur (59). Doktor görüşleri ve klavuzlarda kan transfüzyonu yapmak için hemoglobin eşik değeri belirlenmemiştir ve değişkenlik göstermektedir (60). Klavuzlarda hemoglobin <9 gr/dl olan hastaların transfüzyon ihtiyacı açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir. Hastaların semptomlarına ve kardiyak durumuna göre eşik değeri daha düşük bir değer olarak belirlenebilmektedir (61).

ES; bağışlanan kan ünitesinden plazmanın çıkarılmasıyla elde edilen bir komponenttir. Bir ünite ES genellikle hemoglobin seviyesini 1g/dl, hemotokrit değerini ise %3 oranında arttırmaktadır (62-64).

Depolanmış ES; akyuvarlar, trombositler ve fibrinden oluşmuş birçok agregat içermektedir. Agregatlar, kanın depolanma süresi uzadıkça artmaktadır. Bu agregatları uzaklaştırmak için kanın filtre edilmesi gerekmektedir. Standart filtreler 120-170 mikrometre olacak şekilde örülmüştür. Bu filtreler ile lökositler filtre edilememektedir (lökosit filtre genişliği 4 mikrometredir). ES’de bulunan lökositler; immün düşkün hastalarda graft-versus-host hastalığına veya mikrokimerizm nedeniyle immünmodülasyona yol açabilirler. Kanser hastalarında ES’ler lökosit filtresinden geçirildikten sonra transfüzyon işlemi yapılması önerilmektedir (11).

ES’ler, transfüzyon yapılmadan önce otomatik kan ısıtıcılarında veya termostatlı banyolarda 37 santigrat dereceye kadar ısıtılmalıdır. Isıtılan kan kullanılmadı ise yeniden soğutulamaz.

ES’ler 2-6 santigrat derece arasında 21 gün muhafaza edildikten sonra canlılık oranı %75-80’e kadar düşmektedir. Bu nedenle ES hazırlandığı günden itibaren 21 gün içerisinde kullanılmalıdır (11).

2.4. Kanser Hastalarında Anemi Tedavisinde Eritropoietin Kullanımı

Kanser hastalarında eritropoietin(EPO) kullanım konusu tartışmalıdır. 2000’li yılların sonunda metaanaliz verileri sonucunda EPO tedavisinin kanser hastalarında mortaliteyi arttırabileceği gösterildikten sonra EPO’ların güvenilirliği tartışılmaya başlanmıştır (65-67). EPO kullanımının ES transfüzyonu miktarını azaltması pozitif bir özelliği (67-71) olarak karşımıza çıkmakta iken negatif yönleri ve klinik kullanımda oluşturduğu kısıtlamaları daha fazladır.

EPO kullanımının riskleri ve kısıtlamaları arasında; trombotik olaylarda artışa yol açması, kemoterapi almayan veya sadece radyoterapi alan hastalarda mortalite artışı yaratması, hastaların sadece %60’ında efektif olması ve zamanla EPO’ya yanıtın azalması bulunmaktadır (65,67, 72). Bazı çalışmaların sonucunda tümör hücrelerinde EPO reseptörü bulunduğu ve EPO kullanımının bu reseptörlere bağlı olarak tümör progresyonuna yol açabileceği gösterilmiştir (67, 73-75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 1 Ocak 2015 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, anemi nedeniyle ES transfüzyonu yapılan 1295 hasta incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1- 18 yaşından küçük hastalar
- 2- Son 3 ay içerisinde hemoraji öyküsü (hematemez, melena, masif epistaksis, masif hemoptizi, masif menoraji) olan hastalar
- 3- Anamnez arşivi, klinik bulguları, laboratuvar ve görüntüleme gibi dosya bilgi yetersizliği olan, tedavi ve takip süreci dış merkezde başlayan, tanı sırasındaki verilerine ulaşılamayan hastalar

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12.2021 tarihli KAEK-922 sayılı kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri, hastalardan alınan anamnez bilgileri, yapılan fizik muayene bulguları, uygulanan radyolojik görüntülemelerin raporları, patolojik tanı raporları hastane elektronik bilgi arşivi kullanılarak incelenmiştir. Hastaların cinsiyeti, yaşı, malignite türü, hastalık evresi, kemoterapi ve/veya radyoterapi alma durumu, transfüzyon yapıldığı sırada almakta olduğu kemoterapi protokolü, toplam aldığı kemoterapi sayısı ve sırası, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu öncesi, sonrası ve üçüncü aydaki hemoglobin değeri, transfüzyon öncesindeki hemogram parametreleri ve biyokimyasal labarotuvan verileri, son üç aydaki ferritin, vitamin B12, folat, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, 25-OH-D vitamini verileri incelenmiştir.

Hastaların ilk ES transfüzyonundan sonra ilk 90 gün içerisinde tekrar transfüzyon ihtiyacı gelişme durumu ve ihtiyaç gelişti ise ilk transfüzyon sonrası kaçınıcı günde ihtiyaç geliştiği belirlendi. Ayrıca hastaların takipleri süresince ilk transfüzyondan

90 gün sonrasındaki süreçte aldıkları ilk 3 ES transfüzyonu miktarı ve ilk transfüzyondan sonra kaçınıcı ayda aldıkları incelendi.

Çalışmamızda anemiyi DSÖ klasifikasyonuna göre; kadınlarda hgb < 12g/dl ve erkeklerde hgb < 13g/dl' nin altı değerler olarak tanımladık.

3.1. İstatiksel Analiz Yöntemleri

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (minimum – maksimum) değerleri ile sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis H testi kullanılmış ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

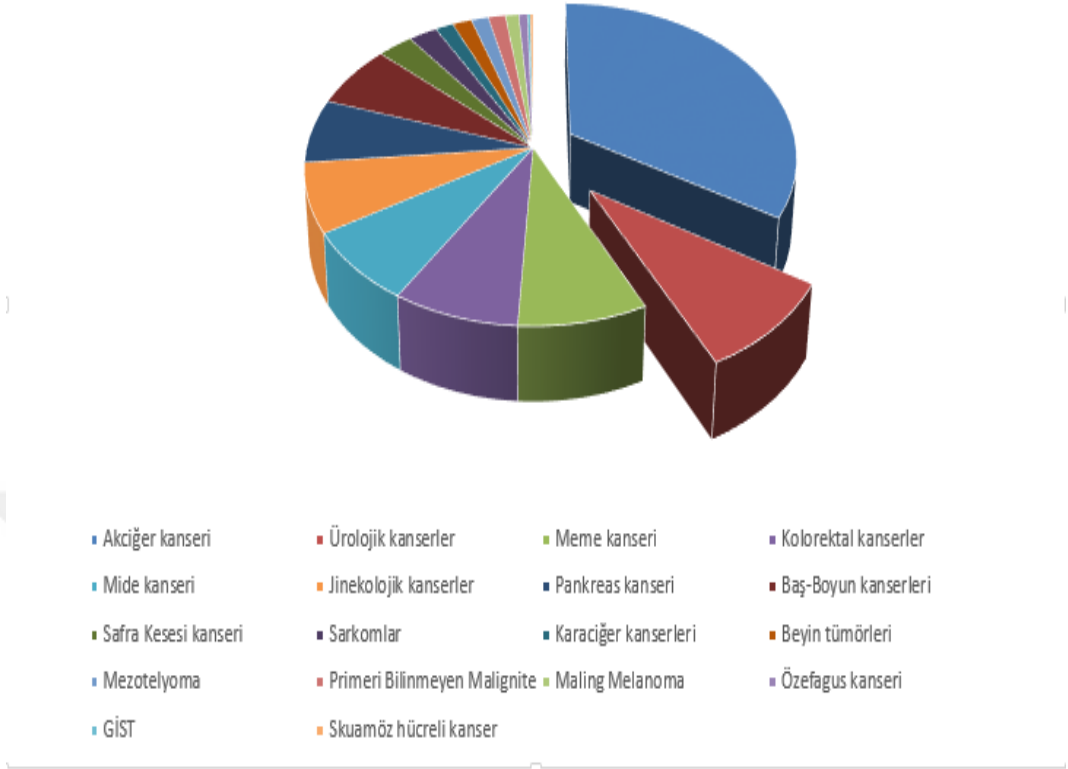
4. BULGULAR

Çalışmamızda onkoloji kliniğimizin Ocak 2015 – Ocak 2021 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, anemi nedeniyle ES transfüzyonu yapılan 1295 hasta incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 1295 hastanın medyan yaş değeri 67 (sınır değerleri; 20 - 94) olarak hesaplandı. Hastaların 522'si (% 40,3) kadın, 773'ü (%59,7) ise erkek olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Değişkenler (n=1295)	
Yaş (yıl), Medyan(sınır değerler)	67(20 - 94)
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	522(40,3)
Erkek	773(59,7)



Şekil 4.1. Hastaların kanser türlerine göre dağılımı

Çalışma kohortunda en çok görülen tanı 437 hasta sayısı ile akciğer kanseri olduğu saptanmıştır. Bunu sırası ile ürolojik kanserler, meme kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, jinekolojik kanserler, pankreas ve baş boyun kanserleri izlemektedir (Tablo 4.2 , Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Hastaların kanser türlerine göre dağılımı

Tanı	Sayı	Yüzde(%)
Akciğer kanseri	437	33,8
Ürolojik kanserler	118	9,1
Meme kanseri	104	8,0
Kolorektal kanserler	102	7,9
Mide kanseri	97	7,5
Jinekolojik kanserler	93	7,2
Pankreas kanseri	86	6,6
Baş-Boyun kanserleri	86	6,6
Safra Kesesi kanseri	37	2,9
Sarkomlar	30	2,3
Karaciğer kanserleri	19	1,5
Beyin tümörleri	20	1,5
Mezotelyoma	18	1,4
Primeri Bilinmeyen Malignite	18	1,4
Malign Melanoma	14	1,1
Özefagus kanseri	9	,7
GİST	3	,2
Skuamöz hücreli kanser	3	,2

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

Çalışmamızda kanser evrelemeleri, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network=NCCN) kılavuz alınarak yapılmıştır. Hastalar bu kılavuz temel alınarak erken evre ve ileri evre olarak tanımlanmıştır. Hastalığı erken evrede olan 159 (%12,4) ve ileri evrede olan 1121 (%87,6) hasta olduğu saptanmıştır. Kadın ve erkek cinsiyette hastalık evreleri incelendiğinde; 517 kadın hastanın %16,8'i erken evre, %83,2'si ileri evredeyken 763 erkek hastanın %9,4'ü erken, %90,6'sı ileri evrede olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalık evresi

Değişkenler (n=1280)	n	%
Tüm hastalar (n=1280)		
Erken evre	159	12,4
İleri evre	1121	87,6
Kadın (n=517)		
Erken evre	87	16,8
İleri evre	430	83,2
Erkek (n=763)		
Erken evre	72	9,4
İleri evre	691	90,6

Toplam yapılan ES transfüzyon miktarı; 5715 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına göre; kadınlarda 2422, erkeklerde 3293 ünite ES transfüzyonu yapıldığı saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Yapılan toplam ES transfüzyon miktarları

Değişkenler (n=1295)	ES miktarı(ünite)
Kadın	2422
Erkek	3293
Toplam	5715

ES: Eritrosit Süspansiyonu

Çalışmamızda 1002 hastanın ES transfüzyonu yapıldığı sırada almakta olduğu kemoterapi protokolleri incelendi. En sık uygulanan kemoterapi protokolünün karboplatin – paklitaksel olduğu saptandı (n:199 (%19,9)). Bunun dışında uygulanan tüm kemoterapi protokolleri ve oranları tablo 4.5 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kemoterapi protokolleri

Değişkenler (n=1002)	n	%
Karboplatin - Paklitaksel	199	19,9
Sisplatin - Etoposid	67	6,7
Sisplatin - Gemsitabin	57	5,7
mDCF	55	5,5
Taksan grubu	52	5,2
FOLFİRİ	45	4,5
Plantin grubu	41	4,1
FOLFOX	30	3,0
FOLFİRİNOX	28	2,8
Doksurobisin - Siklofosfamid	26	2,6
Hormonoterapi	24	2,4
Sisplatin - Dosetaksel	22	2,2
Sisplatin - Pemetreksed	21	2,1
Karboplatin - Gemsitabin	15	1,5
Mikrotübül İnhibitörleri	14	1,4
XELOX	10	1,0
BEP	5	,5
Karboplatin - Etoposid	1	,1
Diğerleri	290	28,9

mDCF: Dosetaksel, Sisplatin, Fluorourasil, **FOLFİRİ:** İrinotekan, Lökoverin, Fluorourasil, **FOLFOX:** Lökoverin, Fluorourasil, Okzaliptatin, **FOLFİRİNOX:** Lökoverin, Fluorourasil, Okzaliptatin, İrinotekan, **XELOX:** Kapesitabin, Okzaliptatin, **BEP:** Bleomisin, Etoposid, Sisplatin

946 hastanın, ilk ES transfüzyonu yapıldığı sırada aldıkları kemoterapi kür sayıları medyan değeri 2 (sınır değerler:1 – 30) ve 979 hastanın kür sırası medyan değeri 1 (1 -8) saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların aldıkları kemoterapi kür sayısı ve sıra sayısı

Değişkenler	n	Medyan	Sınır Değerler
Kemoterapi kür sayısı	946	2	1-30
Kemoterapi sıra sayısı	979	1	1-8

1295 hastaya ilk kez ES transfüzyonu yapıldığında yapılan toplam ES miktarı ortalama olarak 2,01 ünite, medyan olarak 2 ünite (sınır değerler; 1–5) olarak saptanmıştır. Transfüzyon öncesi hemoglobin medyan değeri 8,2 gr/dl (sınır değerler; 5,1–10,7) ve transfüzyon sonrası hemoglobin medyan değeri 10,6 gr/dl (sınır değerler; 8,2–16,3) olarak saptanmıştır. 506 hastanın üçüncü aydaki hemoglobin değeri verilerine ulaşılabilmış ve medyan değeri 10,6 gr/dl (sınır değerler; 6,2–16,3) olarak saptanmıştır. 1295 hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin değişim miktarı medyan değeri 2,5 gr/dl (sınır değerler; 0,2–6,4) olarak saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İlk ES transfüzyonu yapıldığında verilen toplam ES ünite sayısı ve hemoglobin değişim miktarları

Değişkenler	n	Medyan	Sınır değerler
ES miktarı	1295	2	1-5
Transfüzyon öncesi hemoglobin	1295	8,2	5,1 - 10,7
Transfüzyon sonrası hemoglobin	1295	10,6	8,2 - 15,1
Üçüncü aydaki hemoglobin	506	10,6	6,2 – 16,3
Hemoglobin değişim miktarı	1295	2,5	0,2 – 6,4

ES: Eritrosit süspansiyonu

1288 hastanın ilk ES transfüzyon sonrasındaki üç aylık dönemde transfüzyon ihtiyaçları incelendiğinde 522 (%42,9) hastanın üçüncü aydan önce tekrar transfüzyon ihtiyacı geliştiği saptanmıştır. Bu 522 hastanın ilk transfüzyondan sonra ikinci transfüzyona kadar geçen medyan süre 23 gün (sınır değerler; 1 – 89) olarak saptanmıştır. 736 (%57,1) hastanın ise üçüncü aydan önce ES transfüzyon

ihtiyacı gelişmemiştir. 995 hastanın ilk ES transfüzyonu sonrasındaki üç aylık dönemde sağ kalım/exitus durumları incelendiğinde ise 623 (%62,6) hastanın üçüncü ayda sağ olduğu, 372 (%37,4) hastanın ise üçüncü aydan önce exitus olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Üçüncü aydan önce ES ihtiyaç durumu, üçüncü aydan önce ilk transfüzyon ihtiyacı günü ve sağ kalım durumu

Değişkenler	n	
Üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı	1288	
Yok	736	%57,1
Var	552	%42,9
Üçüncü aydan önce ilk transfüzyon günü, Medyan(sınır değerler)	552	23(1 - 89)
Üçüncü aydan önce exitus	995	
Sağ	623	%62,6
Exitus	372	%37,4

Hastaların hemogram değerleri incelendiğinde 434 hastanın trombositopenisi olduğu saptandı ve bu hastaların trombositopeni düzeyleri üç gruba ayrılarak analiz edildiğinde 154 (% 35,5) hastanın trombosit değeri 100.000/mm³ – 150.000/ mm³ aralığında, 185 (%42,6) hastanın 50.000/mm³ – 99.000/mm³ aralığında ve 95 (%21,9) hastanın trombosit değerinin ise 50.000/mm³'nin altında olduğu görülmüştür.

277 hastada nötropeni olduğu görülmüştür ve bu hastaların nötropeni düzeyleri ise dört gruba ayrılarak analiz edilmiştir. Yapılan analizlere göre nötropeni değeri 1500/mm³ – 2000/mm³ aralığında olan 50 (%18,1), 1000/mm³ – 1500/mm³ aralığında olan 57 (%20,6), 500/mm³ – 1000/mm³ aralığında olan 57 (%20,6) ve 500/mm³' ün altında olan 113 (%40,8) hasta olduğu tespit edilmiştir.

ES transfüzyonu yapılan 1295 hasta incelendiğinde trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hasta sayısı ise 191 (%14,8) olarak bulunmuştur. Bu hastalara ilk ES transfüzyonu yapıldığından itibaren takipli oldukları süre boyunca yapılan toplam trombosit miktarı medyan değeri 2 ünite (sınır değerler; 1-26) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda derecelendirme

Değişkenler	n	%
Trombositopeni(bin/mm3)	434	
100-150	154	35,5
50-99	185	42,6
<50	95	21,9
Nötropeni(/mm3)	277	
1500-2000	50	18,1
1000-1500	57	20,6
500-1000	57	20,6
<500	113	40,8
Trombosit transfüzyonu	1295	
Yok	1104	85,2
Var	191	14,8
Trombosit transfüzyonu yapılan hasta sayısı, trombosit ünite miktarı medyan(min-maks)	191	2 (1-26)

Hastaların hemogram ve biyokimyasal belirteçleri incelenmiştir. Yapılan analizlere göre medyan hematokrit değeri %25, lökosit değeri 265/mm³, MCV değeri 86 fl, ortalama eritrosit hemoglobini(MCH) değeri 27 pg/hücre , ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu(MCHC) değeri 32 g/dl, trombosit değeri 220.000/mm³, nötrofil değeri 4850/mm³, kreatinin değeri 0,6 mg/dl, alanin aminotransferaz(ALT) değeri 17 U/L, aspartat aminotransferaz(AST) değeri 23 U/L, sodyum değeri 136 mmol/L, potasyum değeri 4 mmol/L, kalsiyum değeri 8,1 mg/dl, total bilirubin değeri 0,5 mg/dl, direkt bilirubin değeri 0,2 mg/dl, CRP değeri

9 mg/dl, albümin değeri 3 g/L, LDH değeri 265 U/L, ferritin değeri 548 µg/L, transferrin saturasyonu %14, vitamin B12 değeri 480 ng/L, folat değeri 6 µg/L, 25-OH-D vitamini değeri 15 µg/L olarak hesaplanmıştır. Medyan değerler ve sınır değerler tablo 4.10'de sunulmuştur.

Tablo 4.10. Hastaların hemogram ve biyokimyasal belirteçleri

Değişkenler	n	Medyan	Sınır değerler
Hematokrit (%)	1295	25	11-34
Lökosit (/mm ³)	1295	265	82-11650
MCV (fl)	1295	86	56-121
MCH (pg/hücre)	1295	27	15-56
MCHC (g/dl)	1295	32	19-86
Trombosit (bin/mm ³)	1295	220	5 - 1.083
Nötrofil (/mm ³)	1295	4850	0-75.110
Kreatinin (mg/dl)	1295	0,6	0,1-9,5
ALT (U/L)	1295	17	2-2534
AST (U/L)	1295	23	6-2443
Sodyum (mmol/L)	1295	136	115-157
Potasyum (mmol/L)	1295	4	2-7
Kalsiyum (mg/dl)	1295	8,1	5,2-15
Total bilirubin (mg/dl)	1243	0,5	0-26
Direkt bilirubin (mg/dl)	1242	0,2	0-18
CRP (mg/dl)	1295	9	0-41
Albümin (g/L)	1295	3	1,2-4,6
LDH (U/L)	1259	265	82-11650
Ferritin (µg/L)	363	548	8-35211
Transferrin batürasyonu (%)	183	14	1-591
Vitamin B12 (ng/L)	305	480	118-2000
Folat (µg/L)	181	6	0,2-24
D vitamini (µg/L)	232	15	2-112

MCV: Ortalama eritrosit hacmi. **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini. **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu. **ALT:** Alanin aminotransferaz. **AST:** Aspartat aminotransferaz. **CRP:** C reaktif protein. **LDH:** Laktat dehidrogenaz.

Hastaların ilk ES transfüzyonu yapıldıktan sonra takipleri boyunca ES ve platelet (PLT) transfüzyon ihtiyaçları incelenmiştir. Hastaların kliniğimizde takipli olduğu süre boyunca aldıkları toplam ES ve aldılar ise PLT ünite sayılarını inceledik. Hastaların ilk ES transfüzyonundan sonra ikinci transfüzyon ihtiyacına kadar geçen süre medyan süresi 23. gün (sınır değerler;1-89) idi. Hastaların ilk transfüzyon tarihinden üç ay sonrasında başlamak üzere takipli oldukları süre boyunca aldıkları ilk 3 ES transfüzyonu miktarı ve hasta sayısı incelendi. Toplam 1295 hastanın 298'inde (%23,01) ilk transfüzyondan üç ay sonra tekrar ES ihtiyacı gelişmiştir. Bu ihtiyaç ortalama 5. ayda gelişmiş ve ortalama 2,03 ünite ES transfüzyonu yapılmıştır. 177 (%13,67) hastanın ilk transfüzyondan üç ay sonra ikinci kez ES ihtiyacı gelişmiştir. Bu ihtiyaç ortalama 7. ayda gelişmiş ve ortalama 2,12 ünite ES transfüzyonu yapılmıştır. 95 (%7,34) hastanın ilk transfüzyondan 3 ay sonrasında üçüncü kez ES ihtiyacı gelişmiştir. Bu ihtiyaç ortalama 10. ayda gelişmiş ve ortalama 2,10 ünite ES transfüzyonu yapılmıştır. 1241 (%95,83) hastaya toplamda ortalama 4,61 ünite ES transfüzyonu yapılmıştır (tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların uzun dönemdeki eritrosit süspansiyonu ihtiyaç verileri

Değişkenler	Hasta sayısı,yüzdesi ve ay		İhtiyaç gelişenlerde ES ünite sayısı		
	N(%)	Ay	Mean	Medyan	Min-maks
İlk ES'ten üç ay sonra 1. ES	298(%23)	5	2,03	2	1-6
İlk ES'ten üç ay sonra 2. ES	177(%13,6)	7	2,12	2	1-6
İlk ES'ten üç ay sonra 3. ES	95(%7,3)	10	2,10	2	1-5
Toplam ES ünite sayısı	1241		4,61	3	1-41

Çalışmaya dahil edilen hastaların transfüzyon ilişkili sağ kalımları incelendi. Anamnez arşivleri taranarak exitus oldular ise exitus tarihi bilgisine ulaşıldı.

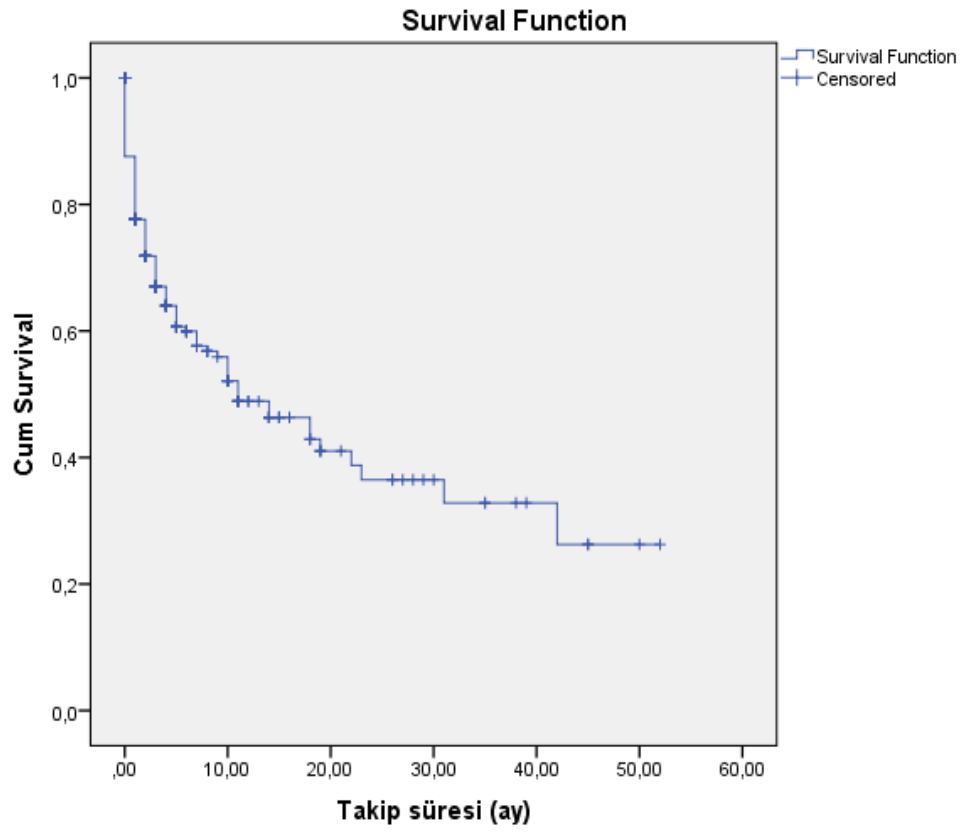
Kliniğimizde takipli oldukları süre boyunca ilk ES transfüzyonundan exitus oldukları tarihe kadar geçen süre boyunca aldıkları toplam ES ünite sayıları ve kaç kez ES transfüzyonu ihtiyacı geliştiği incelendi. Exitus bilgisine ulaşamayan hastalarda ise ilk ES transfüzyonundan itibaren, son veri girişi tarihine kadar olan zaman dilimi incelendi. Hastaların takipli olduğu bu süreçlerde toplam kaç kez ES transfüzyonu yapıldığını inceledik.

Hastaların ilk ES transfüzyonundan sonra kaçınıcı ayda exitus olduğunu inceledik. 487 hastanın exitus tarihi bilgisine ulaşabildik ve medyan değeri 2. Ay (1-63) olarak saptadık. Exitus bilgisine ulaşamayan hastalarda ise son veri girişi tarihini kullandık. 752 hastanın İlk ES transfüzyonundan sonraki son veri girişi tarihi medyan değeri ise 4. ay (1-95) olarak saptanmıştır.

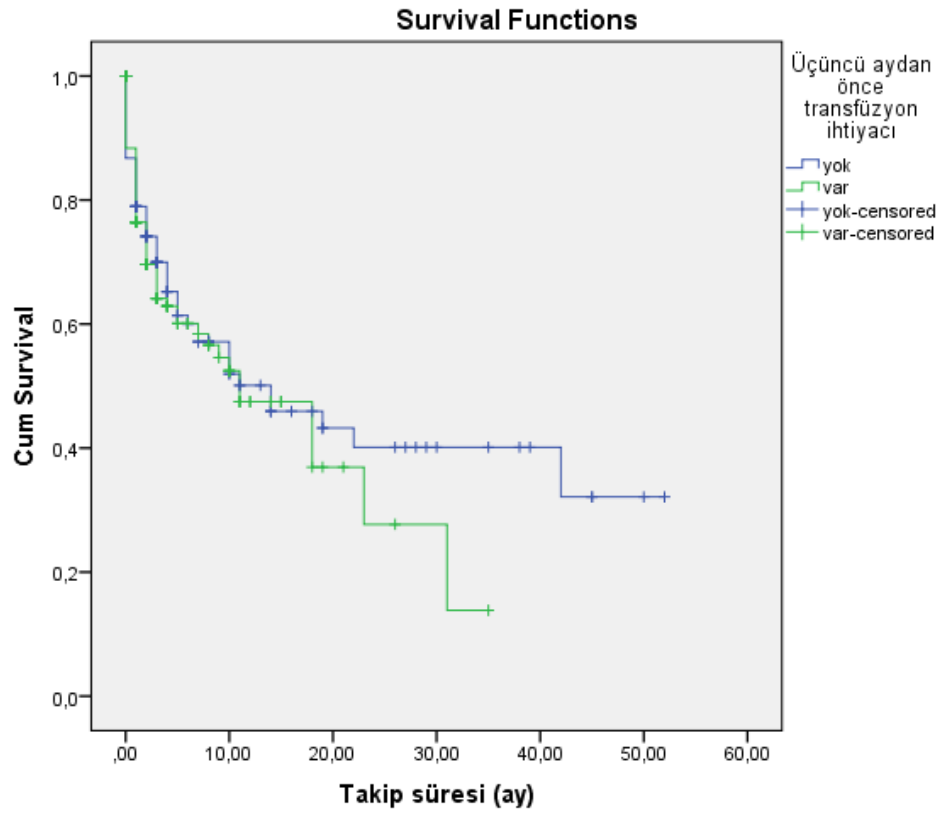
Hastaların genel klinik özelliklerine göre sağ kalım analizlerini inceledik. Genel sağ kalım süresi 21,63 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1). Sağ kalım süresi kadınlarda 23,55 ay, erkeklerde 15,84 aydır ($p=0,231$) (Şekil 4.2). Yaş gruplarına göre yapılan analizlerde sağ kalım süresi 65 yaşın altındaki hastalarda 20,69 ay, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 22,92 ay olarak bulunmuştur ($p=0,496$). Cinsiyet ve yaşa göre anlamlı bir farklılık saptanmadı ancak hastalık evresi ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalarda genel sağ kalım süresi 23,5 ay; üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda ise 14,9 ay olarak saptanmıştır ($p=0,509$). Erken evre hastalarda sağ kalım süresi 35,10 ay iken ileri evre hastalarda 14,19 aydır ($p<0,001$) (Şekil 4.3) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Hastaların genel klinik özelliklerine göre sağ kalım analizleri

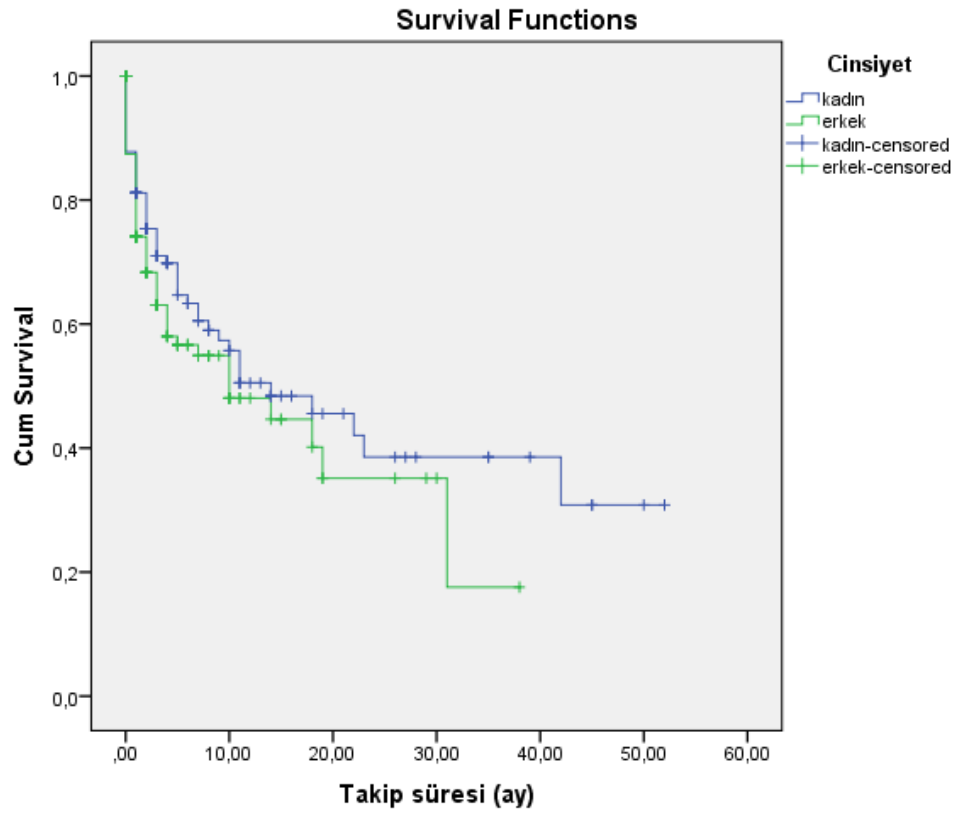
	Ortalama sağ kalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p
Genel sağ kalım	21,63	2,08	17,55	25,71	-
Cinsiyet					
Kadın	23,55	2,74	18,17	28,94	0,231
Erkek	15,84	2,02	11,87	19,81	
Yaş (yıl)					
< 65	20,69	2,76	15,28	26,10	0,496
≥ 65	22,92	2,86	17,30	28,54	
Evre					
Erken evre	35,10	3,65	27,95	42,26	<0,001
İleri evre	14,19	3,13	8,04	20,33	
Üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı					
Yok	23,53	2,70	18,23	28,83	0,509
Var	14,97	1,81	11,42	18,52	



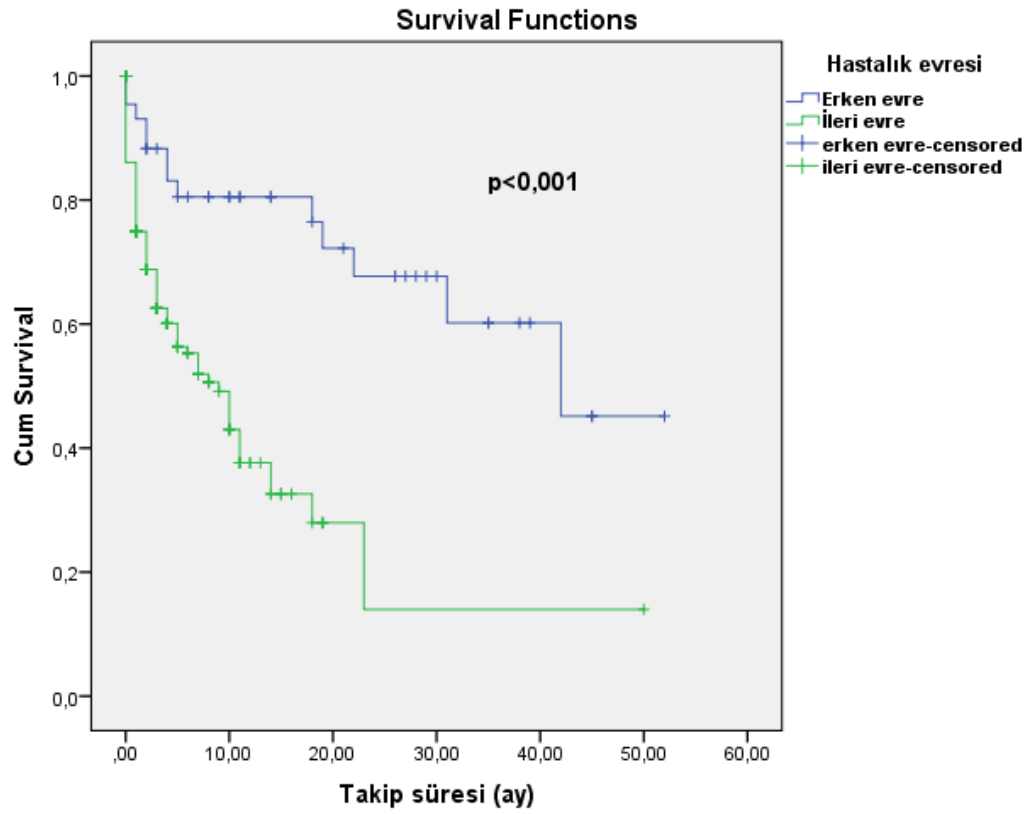
Şekil 4.2. Transfüzyon ilişkili genel sağ kalım grafiği



Şekil 4.3. Üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastaların sağ kalım grafiği



Şekil 4.4. Cinsiyete göre transfüzyon ilişkili sağ kalım grafiği



Şekil 4.4. Hastalık evresine göre transfüzyon ilişkili sağ kalım grafiği

Hastaların yaşları cinsiyetlerine göre analiz edildiğinde ortalanca yaş kadınlarda 64 (20-94), erkeklerde 68 (21-90) olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kadınların yaşları erkeklerin yaşlarından anlamlı olarak daha küçüktür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Değişkenler, n(%)	Yaş (yıl)	
	Medyan	Sınır değerler
Cinsiyet		
Kadın (n=522)	64	20-94
Erkek (n=773)	68	21-90

Transfüzyon öncesi hemoglobin değeri kadınlarda 8,1 gr/dl (5,3- 10,5) , erkeklerde 8,2 gr/dl (5,1- 10,7) olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (p=0,693). Hastalığı erken evre olanların transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 8,2 gr/dl (5,8-10,7), ileri evre olanların 8,2 gr/dl (5,1-10,5) olarak hesaplanmıştır ve bu değerler de istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p=0,524) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Cinsiyet ve evreye göre transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri

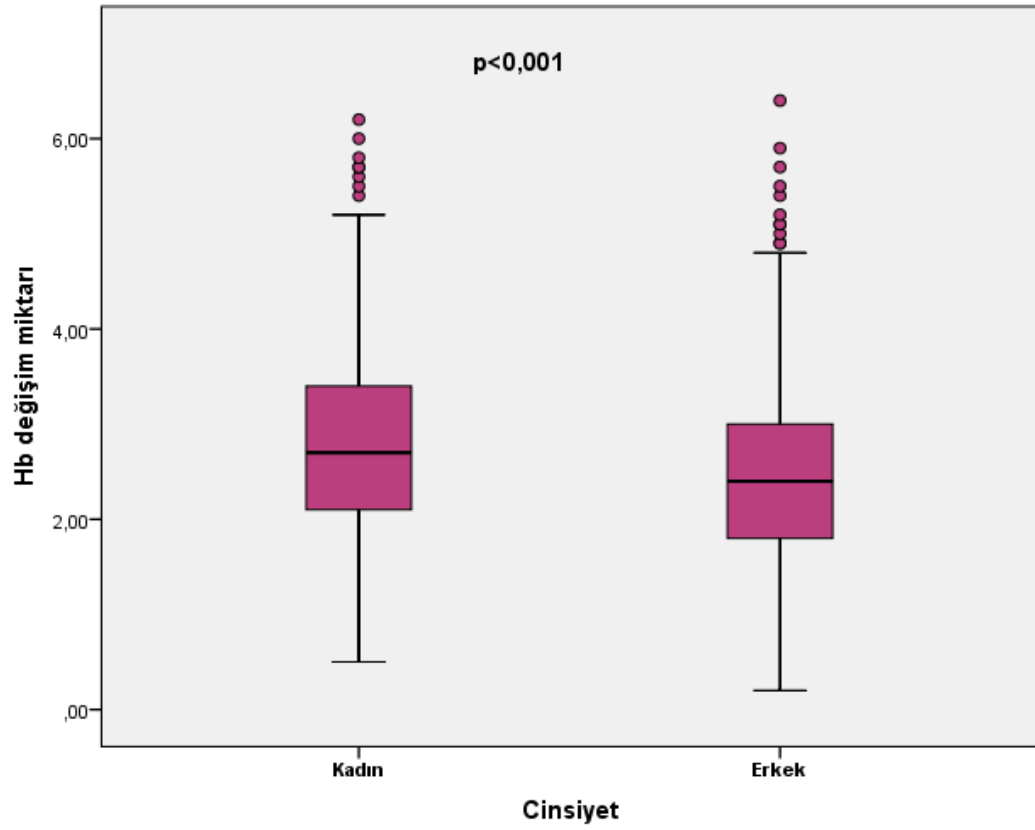
Değişkenler, n(%)	Transfüzyon öncesi hemoglobin(gr/dl)		p
	Medyan	Min-maks	
Cinsiyet	(n=522)	(n=773)	
Kadın	8,1	5,3-10,5	0,693
Erkek	8,2	5,1-10,7	
Hastalık evresi	(n=159)	(n=1121)	
Erken evre	8,2	5,8-10,7	0,524
İleri evre	8,2	5,1-10,5	

Transfüzyon sonrası hemoglobin değeri kadınlarda 10,8 gr/dl (8,2-15,1), erkeklerde 10,5 gr/dl (8,2-13,7) olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel açıdan farklı bulunmuştur (p<0,001) . Hastalığı erken evre olanların transfüzyon sonrası hemoglobin değeri 10,6 gr/dl (8,7-13,1), ileri evre olanların 10,6 gr/dl (8,2-15,1) olarak hesaplanmıştır ve bu değerler istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p=0,512) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Cinsiyet ve evreye göre transfüzyon sonrası hemoglobin değerleri

Değişkenler, n(%)	Transfüzyon sonrası hemoglobin(gr/dl)		p
	Medyan	Sınır değerler	
Cinsiyet	(n=522)	(n=773)	
Kadın	10,8	8,2-15,1	<0,001
Erkek	10,5	8,2-13,7	
Hastalık evresi	(n=159)	(n=1121)	
Erken evre	10,6	8,7-13,1	0,512
İleri evre	10,6	8,2-15,1	

Kadınlarda transfüzyon sonrası hemoglobin değişim miktarı 2,7 gr/dl (0,5-6,2) iken erkeklerde 2,4 gr/dl (0,2-6,4) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.5, Tablo 4.12).



Şekil 4.6. Kadın ve erkeklerdeki hemoglobin değışim miktarları

Kadın ve erkek hastaların hastalık evrelerine göre hemoglobin değışim miktarları analiz edildiğinde ise anlamlı bir fark olmadığı anlaşılmıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.16).

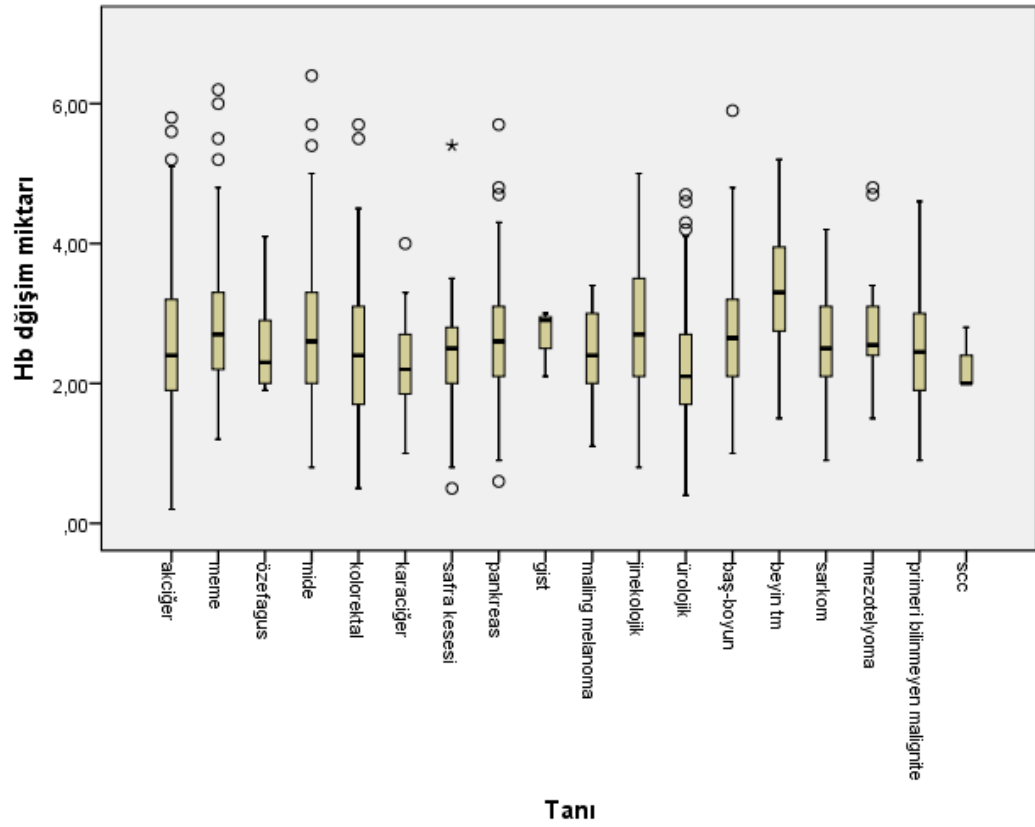
Tablo 4.16. Cinsiyete ve evrelere göre hemoglobin değişim miktarı

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı(gr/dl)		p
	Medyan	Sınır değerler	
Cinsiyet	(n=522)	(n=773)	
Kadın	2,7	0,5-6,2	<0,001
Erkek	2,4	0,2-6,4	
Kadın hastalar	(n=87)	(n=430)	
Erken evre	2,7	0,9-5,5	0,825
İleri evre	2,7	0,5-6,2	
Erkek hastalar	(n=72)	(n=691)	
Erken evre	2,5	0,2-5,5	0,430
İleri evre	2,3	0,4-6,4	

Tanıya göre hemoglobin değişim miktarları analiz edildiğinde anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) . Farkın hangi tanılardan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Yapılan analizlere göre ürolojik kanserler ile pankreas kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,6 gr/dl; $p=0,040$) , ürolojik kanserler ile baş boyun kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,65 gr/dl; $p=0,020$) , ürolojik kanserler ile mide kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,6 gr/dl; $p=0,003$) , ürolojik kanserler ile meme kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,7 gr/dl; $p=0,001$) , ürolojik kanserler ile jinekolojik kanserler arasında (2,1 gr/dl ve 2,7 gr/dl; $p<0,001$) ve cilt SCC ile karaciğer kanserleri arasında (2 gr/dl ve 2,2 gr/dl; $p<0,001$) anlamlı farklılıklar olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.17, Şekil 4.6).

Tablo 4.17. Tanıya göre hemoglobin değişim miktarı

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı(gr/dl)	
	Medyan	Sınır değerler
Beyin Tümörü	3,3	1,5-5,2
GİST	2,9	2,1-3
Meme	2,7	1,2-6,2
Jinekolojik	2,7	0,8-5
Baş-Boyun	2,65	1-5,9
Mide	2,6	0,8-6,4
Pankreas	2,6	0,6-5,7
Mezotelyoma	2,55	1,5-4,8
Safra Kesesi	2,5	0,5-5,4
Sarkom	2,5	0,9-4,2
Primeri Bilinmeyen Malignite	2,45	0,9-4,6
Akciğer	2,4	0,2-5,8
Kolorektal	2,4	0,5-5,7
Malign Melanoma	2,4	1,1-3,4
Özefagus	2,3	1,9-4,1
Karaciğer	2,2	1-4
Ürolojik	2,1	0,4-4,7
Cilt Skuamöz hücreli kanser	2	2-2,8



Şekil 4.6. Tanıya göre hemoglobin değişim miktarı

Hastaların aldığı kemoterapi protokolü çeşitleri ile hemoglobin değişim miktarları arasında ilk yapılan analizde anlamlı bir farklılık tespit edilmesine rağmen farkın kaynaklandığı grupları belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmesi sonucunda fark kaybolmuştur. Her kemoterapi protokolü türü için gözlenen hemoglobin değişim miktarı tablo 4.18 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Kemoterapi protokollerine göre hemoglobin değişim miktarı

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı(gr/dl)		p
	Medyan	Min-maks	
Karboplatin-Paklitaksel	2,6	0,7-5,9	0,032*
mDCF	2,4	0,8-5,4	
FOLFOX	2,5	0,9-4,1	
FOLFİRİNOX	2,65	1-4,8	
Sisplatin-Etoposid	2,2	0,7-4,5	
BEP	2	1,8-4	
Doksuurobisin-Siklofosfamid	2,85	1,7-5,2	
XELOX	3,2	1,4-5,5	
Sisplatin-Gemsitabin	2,4	0,5-4,8	
Sisplatin-Dosetaksel	2,3	0,2-4,4	
Sisplatin-Pemetreksed	2,6	0,6-4,3	
Karboplatin-Gemsitabin	2,5	0,9-4,1	
Diğerleri	2,5	0,4-6	
FOLFİRİ	2,3	0,7-4	
Plantinler	2,6	1,2-5	
Mikrotüböl İnhibitörleri	2,2	1,4-5,6	
Karboplatin-Etoposid	2,8	2,8-2,8	
Hormonoterapi	2,45	0,9-6,2	
Taksanlar	2,5	0,7-4,2	

mDCF: Dosetaksel, Sisplatin, Fluorourasil, FOLFİRİ: İrinotekan, Lökoverin, Fluorourasil, FOLFOX: Lökoverin, Fluorourasil, Okzaliptatin, FOLFİRİNOX: Lökoverin, Fluorourasil, Okzaliptatin, İrinotekan, XELOX: Kapesitabin, Okzaliptatin, BEP: Bleomisin, Etoposid, Sisplatin

Hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri karboplatin, sisplatin ve diğerleri olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendiğinde transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri sırasıyla; 8,1 gr/dl , 8,2 gr/dl, 8,2 gr/dl bulunmuştur ve aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalar karboplatin, sisplatin ve diğerleri olarak gruplara

ayrılıp aldıkları ES miktarları hesaplandığında üç grupta da medyan ES değeri 4 ünite olarak bulundu ve istatistiksel bir fark saptanmadı. İlk transfüzyon sonrasındaki hemoglobin değişim miktarları ise karboplatin alanlarda 2,5 gr/dl (0,7-5,9) , sisplatin alanlarda 2,4 gr/dl (0,2-5,4) ve diğer tedavileri alanlarda 2,5 gr/dl (0,4-6,2) olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,057) (Tablo 4.19, tablo 4.20, tablo 4.21).

Tablo 4.19. Karboplatin, sisplatin ve diğer kemoterapi protokollerini alan hastalarda transfüzyon öncesindeki hemoglobin değerleri karşılaştırması

Değişkenler(n)	Transfüzyon öncesi hemoglobin(gr/dl)			p
	n	Medyan	Min-maks	
Karboplatin	244	8,1	5,1-9,8	0,298
Sisplatin	274	8,2	5,9-10,7	
Diğer	484	8,2	5,8-10,5	

Tablo 4.20. Karboplatin, sisplatin ve diğer kemoterapi protokollerini alan hastaların aldıkları toplam ve medyan ES ünite değeri karşılaştırması

Değişkenler	ES ünite sayısı			p
	Toplam	Medyan	Min-maks	
Karboplatin	227	4	1-41	0,217
Sisplatin	260	4	1-22	
Diğer	469	4	1-36	

Tablo 4.21. Karboplatin, sisplatin ve diğer kemoterapi protokollerini alan hastalarda ilk transfüzyon sonrasındaki hemoglobin değişim miktarı karşılaştırması

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı(gr/dl)		p
	Medyan	Sınır değerler	
Karboplatin	2,5	0,7-5,9	0,057
Sisplatin	2,4	0,2-5,4	
Diğer	2,5	0,4-6,2	

Çalışmaya dahil edilen hastaların 159 (%12,4) 'u erken evre, 1121 (%87,6) ' i ise ileri evre hastalığa sahip idi. Hastaların evrelerine göre yapılan analizde ise hemoglobin değişim miktarı erken evre hastalarda 2,6 gr/dl (sınır değerler; 0,2-5,5) , ileri evre hastalarda 2,5 gr/dl (sınır değerler; 0,4-6,4) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,139) (Tablo 4.19).

Tablo 4.22. Hastalık evresine göre hemoglobin değişim miktarı

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı(gr/dl)		p
	Medyan	Sınır değerler	
Erken evre	2,6	0,2-5,5	0,139
İleri evre	2,5	0,4-6,4	

Üçüncü aydan önce ES transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalarda hemoglobin değişim miktarı, ES ihtiyacı olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hemoglobin değişim miktarı üçüncü aydan önce

transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalarda 2,6 gr/dl (sınır değerler; 0,5-6,4) , ihtiyacı olan hastalarda ise 2,4 gr/dl (sınır değerler; 0,2-5,7) olarak hesaplanmıştır. Üçüncü aydan önce exitus olan ve olmayan hastalarda ise hemoglobin değişim miktarları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (2,4 ve 2,5; p=0,261) (Tablo 4.20).

Tablo 4.23. Üçüncü aydan önce ES ihtiyacı ve klinik duruma göre hemoglobin değişim miktarı

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı(gr/dl)		p
	Medyan	Sınır değerler	
Üçüncü aydan önce ES transfüzyon ihtiyacı			
Yok	2,6	0,5-6,4	<0,001
Var	2,4	0,2-5,7	
Üçüncü aydan önce exitus			
Sağ	2,4	0,2-6,2	0,261
Exitus	2,5	0,5-6,4	

ES: eritrosit süspansiyonu

Hemoglobin değişim miktarı ile diğer bağımsız değişkenler arasında korelasyon analizi yapılmış ve sonuçlar tablo 4.21 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre hemoglobin değişim miktarı ile kür sayısı arasında aynı yönde zayıf düzeyde (r:0,085; p:0,009), tedavi sırası arasında aynı yönde zayıf düzeyde (r:0,086; p:0,007), eritrosit arasında ters yönde zayıf düzeyde (r:-0,261; p<0,001), MCV arasında aynı yönde zayıf düzeyde (r:0,086; p:0,002), MCH arasında aynı yönde zayıf düzeyde (r:0,084; p:0,003), trombosit arasında ters yönde zayıf düzeyde (r:-0,070; p:0,012), nötrofil arasında ters yönde zayıf düzeyde (r:-0,084; p:0,002), kreatinin arasında ters yönde zayıf düzeyde (r:-0,096; p:0,001), ALT arasında ters yönde zayıf düzeyde (r:-0,055; p:0,048), sodyum arasında aynı yönde zayıf düzeyde (r:0,062; p:0,026), potasyum arasında ters yönde zayıf düzeyde (r:-0,100; p<0,001) anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

Tablo 4.24. Hemoglobin değişim miktarı ile bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler (n=1295)	Hemoglobin değişim miktarı	
	r	p
Yaş	-0,010	0,721
Kemoterapi kür sayısı	0,085	0,009
Kemoterapi tedavi sırası	0,086	0,007
Lökosit	-0,033	0,244
Eritrosit	-0,261	<0,001
MCV	0,086	0,002
MCH	0,084	0,003
MCHC	0,042	0,135
Trombosit	-0,070	0,012
Nötrofil	-0,084	0,002
Kreatinin	-0,096	0,001
ALT	-0,055	0,048
AST	-0,043	0,120
Sodyum	0,062	0,026
Potasyum	-0,100	<0,001
Kalsiyum	0,016	0,561
Total bilirubin	-0,016	0,565
Direkt bilirubin	-0,036	0,211
CRP	-0,048	0,083
Albümin	-0,024	0,387
LDH	-0,033	0,244
Ferritin	-0,012	0,813
Transferrin satürasyonu	0,088	0,235
Vitamin B12	0,054	0,350
Folat	0,012	0,874
D vitamini	-0,014	0,837

MCV: Ortalama eritrosit hacmi. **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini. **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu. **ALT:** Alanin aminotransferaz. **AST:** Aspartat aminotransferaz. **CRP:** C reaktif protein. **LDH:** Laktat dehidrogenaz

5. TARTIŞMA

Anemi, DSÖ'ne göre hemoglobin düzeylerinin kadınlarda 12 gr/dl ve erkeklerde 13 gr/dl' nin altında olması olarak tanımlanmıştır (9). Kansere hastalarında anemi en sık görülen hematolojik bozukluktur (11). Anemi prevalansı kanser hastalarında %30 ila %90 sıklıktadır (4).

Kanser hastalarında anemi görülme sıklığı; hastanın yaşı ve cinsiyeti, kanser türü ve evresi, hastanın aldığı kemoterapi rejimi türü, kemoterapi kür sayısı ve sırası, enfeksiyon geçirme öyküsü gibi birçok faktöre bağlıdır (12).

Kanser hastalarında anemi, hastaların yaşam kalitesine ve tedavi yanıtı üzerine olumsuz etkilerinin bulunması nedeniyle tedavi edilmesi gereken önemli bir hematolojik patolojidir (76). Doktor görüşleri ve klavuzlarda kan transfüzyonu yapmak için hemoglobin eşik değeri belirlenmemiştir (60). Hastaların semptomlarına ve kardiyak durumuna göre eşik değeri değişkenlik gösterebilmektedir (61).

Anemi varlığı, kanser hastalarında daha kötü sağ kalım sonuçlarına yol açabilmektedir ve aneminin tedavi edilmesi kanser tedavisi sonuçlarını da olumlu yönde etkilemektedir (76). Demetri ve arkadaşları tarafından 1998'de yapılan, 2370 kanser hastasının incelendiği bir çalışmada hemoglobin değerleri ile hastaların genel yaşam kalitesi ve performans skorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Bazal hemoglobin seviyesindeki artış ile yaşam kalitesindeki artış arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (77).

Kanser hastalarında kan ürünü transfüzyonları sık yapılmaktadır. Literatürde ES transfüzyonu için belirli bir hemoglobin eşik değeri bulunmamaktadır. Semptomatik hastada optimum kaç ünite ES verilmesi gerektiğine dair net bir öneri literatürde mevcut değildir.

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'mizde Ocak 2015 – Ocak 2021 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen solid tümörlü 1295 anemili kanser hastasına yapılan ES transfüzyonlarında; transfüzyon öncesindeki ve sonrasındaki hemoglobin değerlerini karşılaştırarak etkin hedef hemoglobin değerine ulaşmak için gerekli ES miktarını optimize etmeyi amaçladık.

Her bir transfüzyon öncesindeki hemoglobin değeri ve sonuçta ulaşılan hemoglobin değeri ve bu değerler üzerinde etkili olabilecek faktörleri analiz etmeyi hedefledik. Hastaların ilk transfüzyonda aldıkları ortalama ES miktarı 2,01 ünite olarak saptanmıştır. İlk transfüzyondan sonra ikinci transfüzyona kadar geçen medyan süre 23 gün (sınır değerler; 1-89) olarak saptandı . Hastaların ilk üç ay içerisinde ortalama ES ihtiyaçları 2 ünite olarak hesaplandı. Bu veriler ışığında anemili hastaya 2 ünite ES verildiğinde semptomatik rahatlamanın sağlandığı, hastanın bir sonraki ihtiyacının ötelendiği görülmüştür. 1241 hastaya takipli oldukları süre boyunca uygulanan toplam ES transfüzyon ortalamasını ise 4,61 ünite olarak saptadık.

2014 yılında Göksu ve arkadaşları tarafından, terminal evre kanser hastalarında kan transfüzyonlarının incelendiği retrospektif bir çalışmada 2010-2011 yılları arasında hastane yatışı olan terminal evre 398 kanser hastası incelenmiştir (78). 398 hastanın 153 (%38,4)'üne ES transfüzyonu yapıldığı tespit edilmiştir. Bu oranın yapılan önceki benzer çalışmalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (79, 80) . ES verilen hastaların hayatın son döneminde yaşam sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Ortalama ES miktarı 4,3 ünite (sınır değerleri; 1-24) olarak bulunmuştur. Hastalar arasındaki en sık tanı %27 oranla KHDAK olarak tespit edilmiştir. Hastaların %13,8'ine PLT transfüzyonu yapılmıştır (78). Bizim çalışmamızda da ES transfüzyonu yapılan 1295 hasta içerisinde PLT transfüzyonu yapılan hasta oranı %14,8 (191 hasta) ile bu çalışma ile benzer oranda bulundu. Yine en sık tanı da akciğer kanseri olarak saptandı. Çalışmamıza dahil edilen 1295 hastadan 437 (%33,8)'si akciğer kanseri idi. Çalışmada, ES transfüzyonu yapılan 153 hastanın transfüzyon öncesi medyan hemoglobin değeri 8.5 ± 1.2 gr/dl ve medyan sağ kalımı 15 gün (sınır değerler: 1-67) ; ES transfüzyonu yapılmayan 206 hastanın medyan hemoglobin değeri 10.3 ± 1.4 gr/dl ve medyan sağ kalımı 8 gün (sınır değerler: 1-58) olarak bulunmuştur. Anemisi olan terminal evre kanser hastalarında ES transfüzyonu yapılan hastaların, transfüzyon yapılmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun sağ kalıma sahip oldukları bulunmuştur ($p < 0,001$) (78). Bizim çalışmamızda ise 1295 hastaya ilk kez ES transfüzyonu yapıldığında yapılan toplam ES miktarı ortalama değeri 2 (sınır değerleri:1-5) ünite olarak saptandı. Transfüzyon öncesi hemoglobin medyan

değeri 8,2 gr/dl (sınır değerleri:5,1–10,7) ile bu çalışmayla benzer bulundu. Transfüzyon sonrası hemoglobin medyan değerini ise 10,6 gr/dl saptadık. 2 ünite ES ile hastanın hemoglobin değerinde en az 2 gr/dl’lik artış sağlandığı saptandı.

2009 yılında Mercadante ve arkadaşlarının kanser hastalarında ES transfüzyonun anemiyle ilişkili semptomlara olan etkisini incelemek amacıyla yaptığı çalışmada 61 hasta incelenmiştir. Ardışık ölçümlerde hemoglobin seviyesi ortalaması 8 ± 0.5 gr/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve hemoglobin artışı ortalama 2 gr/dl olacak şekilde ES transfüzyonu yapılması amaçlanmıştır. Toplam 133 ünite ES transfüzyonu gerçekleştirilmiştir ve hemoglobindeki 2 gr/dl artış için gerekli ES medyan değeri 2,1 ünite olarak bulunmuştur (81). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde transfüzyon yapılan ES ortalama değeri 2 ünite olarak bulunmuştur. Çalışmada hastaların hemoglobin değeri ve yorgunluk, genel iyilik hali, dispne gibi anemiyle ilişkili semptomları ES transfüzyonu öncesi, transfüzyon sonrası birinci günde ve on beşinci günde kaydedilmiştir. Hemoglobin değeri ve genel iyilik halinin transfüzyon sonrası birinci günde önemli derecede artış gösterdiği bulunmuştur. Yorgunluk ve dispne semptomlarının da transfüzyon sonrası büyük ölçüde düzeldiği saptanmıştır. Bu faydaların hastalığın evresinden ve sağ kalımdan bağımsız olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, transfüzyonlardan sonra elde edilen hemoglobin değerlerinin on beşinci günde korunmasına rağmen, dispne ve yorgunluk üzerindeki etkilerin zamanla azaldığı görülmüştür (81).

Bizim çalışmamızda 1295 hastaya ilk kez ES transfüzyonu yapıldığında ortalama ES miktarı 2,01 ünite olarak saptandı. Transfüzyon öncesi hemoglobin medyan değeri 8,2 gr/dl (sınır değerleri:5,1–10,7) ve transfüzyon sonrası hemoglobin medyan değeri 10,6 gr/dl (sınır değerleri:8,2–16,3) olarak saptandı. 506 hastanın üçüncü aydaki hemoglobin değeri verilerine ulaşabildik ve medyan değeri 10,6 gr/dl (sınır değerleri:6,2–16,3) olarak saptadık. Bu sonuca göre hastaların üçüncü aydaki hemoglobin değerlerinin, transfüzyon sonrasındaki hemoglobin değerleriyle benzer olduğu görüldü. Ancak 1295 hastadan 506’sının üçüncü aydaki verilerine erişim sağlayabilmemiz bu konuda kısıtlılığa neden olmaktadır. 1295 hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin değişim miktarı medyan değeri 2,5 gr/dl (sınır değerleri; 0,2–6,4) olarak saptandı.

Tanıya göre hemoglobin değişim miktarları arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,001$) . Farkın hangi tanılardan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Yapılan analizlere göre ürolojik kanserler ile pankreas kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,6 gr/dl; $p=0,040$) , ürolojik kanserler ile baş boyun kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,65 gr/dl; $p=0,020$) , ürolojik kanserler ile mide kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,6 gr/dl; $p=0,003$) , ürolojik kanserler ile meme kanserleri arasında (2,1 gr/dl ve 2,7 gr/dl; $p=0,001$) , ürolojik kanserler ile jinekolojik kanserler arasında (2,1 gr/dl ve 2,7 gr/dl; $p<0,001$) ve cilt SCC ile karaciğer kanserleri arasında (2 gr/dl ve 2,2 gr/dl; $p<0,001$) anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Ürolojik kanserlerdeki hemoglobin artışının meme, mide ve jinekolojik kanserlere oranla anlamlı olarak daha az olduğu görüldü. Bu farkın ürolojik kanserlerdeki hematüriden, bu hastaların daha ileri evre ve daha ileri yaşta olmalarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların yaşları cinsiyetlerine göre analiz edildiğinde ortalama yaş kadınlarda 64 (sınır değerler: 20-94), erkeklerde 68 (sınır değerler: 21-90) olarak hesaplandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Kadınların yaşları erkeklerin yaşlarından anlamlı olarak daha küçük saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 159 (%12,4) 'u erken evre, 1121 (%87,6) ' i ise ileri evre hastalığa sahip idi. Hastaların evrelerine göre yapılan analizde ise hemoglobin değişim miktarı erken evre hastalarda 2,6 gr/dl (sınır değerler: 0,2-5,5) , ileri evre hastalarda 2,5 gr/dl (sınır değerler: 0,4-6,4) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,139$).

Transfüzyon sonrası hemoglobin değeri kadınlarda 10,8 gr/dl (sınır değerler: 8,2-15,1), erkeklerde 10,5 gr/dl (sınır değerler: 8,2-13,7) olarak hesaplandı ve bu fark istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0,001$) . Hastalığı erken evre olanların transfüzyon sonrası hemoglobin değeri 10,6 gr/dl (sınır değerler: 8,7-13,1), ileri evre olanların 10,6 gr/dl (sınır değerler: 8,2-15,1) olarak hesaplandı ve bu değerler istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,512$). Kadın ve erkek hastaların hastalık evrelerine göre hemoglobin değişim miktarları analiz edildiğinde ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Kadınlarda transfüzyon sonrası hemoglobin

değişim miktarı 2,7 gr/dl (sınır değerler: 0,5-6,2) iken erkeklerde 2,4 gr/dl'dir (sınır değerler: 0,2-6,4) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) .

2012 yılında Preston ve arkadaşları tarafından, ileri evre kanser hastalarında anemi nedenli yapılan kan transfüzyonlarının incelendiği bir sistematik derlemede transfüzyon öncesi hemoglobin medyan değeri 7,9 gr/dl (sınır değerler: 7,1-8,4) olarak bulunmuştur. Bu sistematik derlemede 653 katılımcıyı içeren toplam 12 çalışma incelenmiştir (55). Yalnızca 4 çalışmada transfüzyon sonrası hemoglobin kontrolü görülmüştür. Transfüzyon sonrası hemoglobin medyan değeri 10 g/dl (sınır değerler: 9.8-10.2) bulunmuştur. Transfüzyon yapılan toplam ES sayısı ise 2 ünite (sınır değerler: 2-3,7) olarak bulunmuştur (55, 80-83).

Çalışmamızda, üçüncü aydan önce ES transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalarda hemoglobin değişim miktarı, ES ihtiyacı olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$) . Başlangıçta yapılan transfüzyon sonrası hemoglobinin değişimi daha yüksek olan hastalarda üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacının daha az olduğu görüldü.

Aneminin kanser hastalarındaki sağ kalım üzerine olan etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların sağ kalımları incelendiğinde anamnez arşiv verilerine ulaşılabilen hastaların genel sağ kalım süresi ortalama 21,6 ay olarak saptandı. Cinsiyete göre sağ kalım analizi yapıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p: 0,231$). Üçüncü aydan önce transfüzyon ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında sağ kalım karşılaştırması yapıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p: 0,509$). Erken evre ve ileri evre hastalar sağ kalım açısından incelendiğinde ise beklendiği üzere erken evre hastalarda sağ kalım anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p <0,001$).

Caro ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir meta-analizde kanser hastalarında anemi varlığının hastalardaki ölüm riskini %65 gibi çok yüksek bir oranda arttırdığı tespit edilmiştir (%95 güvenlik aralığı ile %54-77) (84).

Preston ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede 12 çalışmadan 8'inde sağ kalım verileri mevcuttu (55). İleri evre kanser tanımı içeren geniş varyasyonlu bu 8 çalışmada sağ kalım süreleri 2 ila 293 gün arasında değişmekte idi. Bu 8 çalışmada

transfüzyon sonrası rapor edilen tüm sağ kalım verilerinin medyan değerinin 48. gün olduğu bulunmuştur (55, 80-83, 85-88). Bizim çalışmamızda da 2. ay olarak bulunan sağ kalım verisi bu sistematik derleme ile benzer bir sonuç vermiştir. Bu 8 çalışmadan 6'sında ise yatarak tedavi alan palyatif bakım hastaları açıkça ayrılarak ayrı bir sağ kalım verisi oluşturulmuştur. Bu hastalar için hesaplanan kombine sağ kalım medyan değeri ise 35. gün olarak bulunmuştur (55, 80, 82, 85-88). Benzer şekilde 12 çalışmanın 4'ünde ise ayaktan takip edilen hastalar için ayrı bir sağ kalım verisi oluşturulmuştur ve medyan değer olarak 86. gün bulunmuştur (55, 83, 85, 86, 88).

Çalışmaya dahil edilen 1295 hastadan aktif kemoterapi aldığı zaman diliminde ES transfüzyonu yapılan ve anamnez arşivdeki bilgiler ışığında aldığı kemoterapi protokolüne erişim sağlayabildiğimiz 1002 hasta mevcuttu. Kemoterapi protokollerini sıklık sıralamasına göre incelediğimizde ise ilk 3 kemoterapi protokolü şöyle idi; birinci sırada 199 (%19,9) hasta karboplatin–paklitaksel, ikinci sırada 67 (%6,7) hasta sisplatin–etoposid ve üçüncü sırada 57 (%5,7) hasta sisplatin–gemsitabin.

Karboplatinin kemik iliği supresyon yapıcı etkisi bilinmektedir. Bununla birlikte sisplatin de kümülatif dozda anemiye yol açabilmektedir (89). Çalışmamızda da en sık kullanılan kemoterapötikler olarak karboplatin ve sisplatin bazlı tedaviler olması nedeniyle bu kemoterapötiklerin kullanıldığı hastalarda transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri, aldıkları ES miktarları ve hemoglobin değişim miktarlarını karşılaştırdık. Hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri karboplatin, sisplatin ve diğerleri olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendiğinde; transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri, aldıkları medyan ES ünite sayısı ve ilk transfüzyon sonrasındaki hemoglobin değişim miktarları her üç grupta benzerdi ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

İleri evre KHDAK için birinci basamak tedavi olarak platin bazlı kemoterapi protokolleri önerilmekte idi (21, 90, 91). Akciğer kanserinde platinler tedavinin temelini oluşturması nedeniyle, bu hastalarda ciddi hemoglobin düşüşü görülmektedir. 1999 yılında Groopman ve arkadaşlarının, kemoterapiyle indüklenen anemi ile ilgili yaptığı bir çalışmada platin bazlı tedavilerin anemi

üzerindeki etkisi incelenmiştir. KHDAK'li 124 hastayı kapsayan bu çalışmada kümülatif sisplatin dozu ile en düşük hemoglobin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki olduğu bulunmuştur ($p = .04$) . Kemoterapiden sonra ES transfüzyon ihtiyacı gelişen hastalardaki sağ kalımın, ES ihtiyacı gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak önemli derecede kısa olduğu saptanmıştır ($p < 0,5$) (92).

1994 yılında Skarlos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; daha önce tedavi almamış ileri evre KHDAK hastalarında hafif düzeyde anemiye yol açma insidansının sisplatin bazlı rejimlerde, karboplatin bazlı rejimlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Sisplatin bazlı tedavi alan hastaların %59'unda hafif anemi gelişirken, karboplatin bazlı tedavi alan hastalarda bu oran %39 olarak bulunmuştur. Ciddi anemiye yol açma insidanslarında ise sisplatin ve karboplatin temelli tedaviler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (93).

Çalışmamızda kısıtlılık yaratan ana etken retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının anlamlı sonuç verme hususunda yeterli olduğunu düşünmekteyiz. İleride yapılacak prospektif çalışmaların kanser hastalarında anemi ve etkin ES miktarının belirlenmesi konusunda literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Anemi, kanser hastalarında en sık görülen hematolojik bozukluktur. Hastaların yaşam kalitesini ve kanser tedavi sonuçlarını olumsuz etkilemesi nedeniyle tedavi edilmesi gereken önemli bir patolojidir. Çalışmamızda anemi nedeniyle transfüzyon yapılan kanser hastalarında ortalama 2 ünite ES transfüzyonu yapıldığında hemoglobin düzeyinde istenilen artışın sağlandığı, sonraki transfüzyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğu gösterilmiştir.



7. ÖZET

Kanser Hastalarında Anemi Tedavisinde Etkin Eritrosit Süspansiyonu Miktarının Belirlenmesi

Giriş ve Amaç: Anemi, kanser hastalarında en sık görülen hematolojik patolojidir. Anemi hastaların yaşam kalitesini, performans skorlarını, emosyonel ve kognitif durumlarını negatif yönde etkilemektedir. Ayrıca anemi sağ kalımı ve kanser tedavisi sonuçlarını da negatif yönde etkileyebilmektedir. Çalışmamızın amacı, kliniğimizde takipli solid tümörü olan anemili kanser hastalarının tedavisinde etkin hedef hemoglobin değerine ulaşmak için gerekli ES miktarını optimize etmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 1 Ocak 2015 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, anemi nedeniyle ES transfüzyonu yapılan 1295 kanser hastası dahil edildi. Laboratuvar ve klinik bilgi gibi dosya veri yetersizliği olan hastalar, hematolojik maligniteli hastalar ve son üç ayda hemoraji öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlandı. Çalışmada 0,05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: 1295 hastanın medyan yaş değeri 67 (20 - 94) olarak hesaplandı. Hastalara tek seferde transfüzyon edilen ES miktarı ortalama 2 ünite olarak saptandı. Takipli oldukları süre boyunca aldıkları toplam ES miktarı ortalama değeri ise 4,61 ünite olarak saptanmıştır. Transfüzyon öncesi hemoglobin medyan değeri ise 8,2 gr/dl (5,1–10,7) , transfüzyon sonrası hemoglobin medyan değeri 10,6 gr/dl (8,2–16,3) olarak analiz edildi. Üçüncü aydan önce ES transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalarda hemoglobin değişim miktarı, ES ihtiyacı olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$) .

Sonuç: Kanser hastalarında anemi multifaktöriyeldir ve tedavi edilmesi gereken önemli bir hematolojik patolojidir. Çalışmamızda anemi nedeniyle transfüzyon yapılan kanser hastalarında ortalama 2 ünite ES transfüzyonu yapıldığında

hemoglobin düzeyinde istenilen artışın sağlandığı, sonraki transfüzyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler : Kanser hastası, Anemi, Eritrosit süspansiyonu



8. ABSTRACT

Evaluation of Effective Amount of Erythrocyte Suspension in the Treatment of Anemia in Cancer Patients

Introduction and Objective: Anemia is the most common hematological disorder in cancer patients. Anemia negatively affects the quality of life, performance scores, emotional and cognitive status of patients. In addition, anemia can also adversely affect survival and the outcomes of the cancer treatment. The aim of our study is to optimize the amount of erythrocyte suspension required to reach the effective target hemoglobin value in the treatment of anemia in cancer patients with solid tumors followed in our clinic.

Material and Method: 1295 cancer patients included in the study who were hospitalized in Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital Medical Oncology Clinic between January 1, 2015 to January 1, 2021, and received erythrocyte suspension transfusion due to anemia. Patients with insufficient data such as laboratory and clinical information, patients with hematological malignancies, and patients with a history of hemorrhage in the last three months were excluded in the study. Our study is retrospective and single-center. A p value less than 0.05 was considered statistically significant in the study.

Results: The median age of 1295 patients was calculated as 67 (20 - 94). The average amount of erythrocyte suspension transfusion given to the patients at once was found 2 units. The mean value of the total amount of ES they received during their follow-up period was determined as 4.61 units. The median hemoglobin value was analyzed 8.2 g/dl (5.1–10.7) before transfusion and the median hemoglobin value was analyzed 10.6 g/dl (8.2–16.3) after transfusion. The rate of hemoglobin change was statically higher in the patients who did not need for ES transfusion before 3rd month compared to the patients who needed for the ES transfusion ($p<0.001$).

Conclusion: Anemia in cancer patients is multifactorial and is an important hematological disorder that needs to be treated. Our study showed that the

targeted increase in hemoglobin level was obtained when 2 ES transfused to the cancer patients who received blood transfusion due to anemia and the duration was longer until the next transfusion..

Key Words: Cancer Patient, Anemia, Erythrocyte suspension



9. KAYNAKLAR

1. Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncology*. 2011;7(4):507-17.
2. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Seminars in Oncology*. 2001;28:7-14.
3. Pereira A. Deleterious consequences of allogeneic blood transfusion on postoperative infection: really a transfusion-related immunomodulation effect? *Blood*. 2001;98(2):498-500.
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(7):11-26.
5. Schrijvers D. Management of Anemia in Cancer Patients: Transfusions. *The Oncologist*. 2011;16(S3):12-8.
6. Sitlinger A, Brander DM, Bartlett DB. Impact of exercise on the immune system and outcomes in hematologic malignancies. *Blood Adv*. 2020;4(8):1801-11.
7. 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.
8. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000;82(1):93-7.
9. Anaemias WHOSGoN, World Health O. Nutritional anaemias : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. Geneva: World Health Organization; 1968.
10. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. *William's Hematology*. 6 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.
11. Tecimer C. Kanserli Hastada Hematolojik Sorunlar. In: Mandel NM, Onat H, editors. *Kanser Hastasına Yaklaşım*. 2 ed 2011. p. 137-46.
12. Natalucci V, Virgili E, Calcagnoli F, Valli G, Agostini D, Zeppa SD, et al. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients*. 2021;13(2):482.

13. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol.* 1966;3(4):351-75.
14. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(10):1011-23.
15. Yap GS, Stevenson MM. Inhibition of in vitro erythropoiesis by soluble mediators in *Plasmodium chabaudi* AS malaria: lack of a major role for interleukin 1, tumor necrosis factor alpha, and gamma interferon. *Infect Immun.* 1994;62(2):357-62.
16. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. *J Clin Virol.* 2001;20(3):111-5.
17. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002;16(2):87-96.
18. Means RT, Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003;2(2):116-21.
19. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood.* 1998;91(1):301-8.
20. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care.* 2001;16(1):36-41.
21. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1616-34.
22. Eschbach JW. Anemia management in chronic kidney disease: role of factors affecting epoetin responsiveness. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1412-4.
23. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist.* 2011;16 Suppl 3:12-8.
24. Ciccarelli BT, Patterson CJ, Hunter ZR, Hanzis C, Ioakimidis L, Manning R, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):160-3.

25. Ludwig H, Fritz E. Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Semin Oncol.* 1998;25(3 Suppl 7):35-8.
26. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med.* 1988;167(3):1211-27.
27. Alvarez-Hernández X, Licéaga J, McKay IC, Brock JH. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest.* 1989;61(3):319-22.
28. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood.* 2002;99(10):3505-16.
29. Moura E, Noordermeer MA, Verhoeven N, Verheul AF, Marx JJ. Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients. *Blood.* 1998;92(7):2511-9.
30. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31(10):991-4.
31. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003;101(10):4148-54.
32. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282(3):G403-14.
33. Rodgers GM, 3rd, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(5):628-53.
34. Okamoto H, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, et al. Chemotherapy-induced anemia in patients with primary lung cancer. *Ann Oncol.* 1992;3(10):819-24.
35. Asbell SO, Leon SA, Tester WJ, Brereton HD, Ago CT, Rotman M. Development of anemia and recovery in prostate cancer patients treated with combined androgen blockade and radiotherapy. *Prostate.* 1996;29(4):243-8.
36. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leuk Res.* 1992;16(1):61-5.

37. Wilson J, Yao GL, Raftery J. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-202.
38. Ludwig H, Belle SV, Barrett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40:2293-306.
39. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52.
40. Grinblatt DL, Sekeres MA, Komrokji RS, Swern AS, Sullivan KA, Narang M. Patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine in clinical practice: the AVIDA® registry. *Leukemia & Lymphoma.* 2015;56(4):887-95.
41. Abou Zahr A, Kavi AM, Mukherjee S, Zeidan AM. Therapy-related myelodysplastic syndromes, or are they? *Blood Rev.* 2017;31(3):119-28.
42. Steensma DP, Brunner AM, DeZern AE, Garcia-Manero G, Komrokji RS, Odenike OS, et al. Low clinical trial accrual of patients with myelodysplastic syndromes: Causes and potential solutions. *Cancer.* 2018;124(24):4601-9.
43. Malmgren JA, Calip GS, Pyott SM, Atwood MK, Kaplan HG. Therapy-related myelodysplastic syndrome following primary breast cancer. *Leuk Res.* 2016;47:178-84.
44. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213-26.
45. Kern WF, Decker BC. *PDQ Hematology*: Hamilton; 2002.
46. Reid TJ, 3rd, Stamm CP, Dunning DM, Redmond J, 3rd. Iron malabsorption in a patient with large cell lymphoma involving the duodenum. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(10):1478-81.
47. Jeon JS, Lee SY, Choi EJ, Lim HJ. Unusual Presentation of Multiple Myeloma. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(209):547-9.

48. Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102(1):9-19.
49. 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.
50. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-Related Microangiopathic Hemolytic Anemia: Clinical and Laboratory Features in 168 Reported Cases. *Medicine*. 2012;91(4):195-205.
51. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*. 2007;12(1):11-9.
52. Jolivet J, Giroux L, Laurin S, Gruber J, Bettez P, Band PR. Microangiopathic hemolytic anemia, renal failure, and noncardiogenic pulmonary edema: a chemotherapy-induced syndrome. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(5):429-34.
53. Wolff D, Brinkmann B, Emmrich J, Steiner M. Metastatic pancreatic carcinoma presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pancreas*. 2003;26(3):314.
54. Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol*. 1962;8:358-74.
55. Preston NJ, Hurlow A, Brine J, Bennett MI. Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(2):Cd009007.
56. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):Cd003407.
57. Kleinman L, Benjamin K, Viswanathan H, Mattera MS, Bosserman L, Blayney DW, et al. The anemia impact measure (AIM): development and content validation of a patient-reported outcome measure of anemia symptoms and

symptom impacts in cancer patients receiving chemotherapy. *Qual Life Res.* 2012;21(7):1255-66.

58. Aerts JG, Swieboda-Sadlej A, Karanikiotis C, Labourey JL, Galid A, Wheeler T, et al. Use of darbepoetin alfa in European clinical practice for the management of chemotherapy-induced anaemia in four tumour types: final data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(7):1089-99.

59. Dunn A, Carter J, Carter H. Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(6):1132-9.

60. Leibovitz A, Baumoehl Y, Walach N, Kaplun V, Sigler E, Balan S, et al. Medical staff attitudes: views and positions regarding blood transfusion to terminally ill cancer patients. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(5):542-6.

61. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):258-70.

62. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet.* 2013;381(9880):1845-54.

63. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9585):415-26.

64. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:638-44.

65. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama.* 2008;299(8):914-24.

66. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(3):Cd007303.

67. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines^{†}. *Annals of Oncology.* 2018;29:iv96-iv110.

68. Gabrilove 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. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2875-82.
69. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, 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. *Br J Haematol*. 2003;122(3):394-403.
70. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. 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. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2865-74.
71. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1211-20.
72. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Advances*. 2019;3(8):1197-210.
73. Henke M, Mattern D, Pepe M, Bézay C, Weissenberger C, Werner M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4708-13.
74. Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, Sytkowski AJ. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(1):39-61.
75. Sinclair AM, Todd MD, Forsythe K, Knox SJ, Elliott S, Begley CG. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors. *Cancer*. 2007;110(3):477-88.
76. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer*. 2001;84 Suppl 1(Suppl 1):31-7.

77. 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. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3412-25.
78. Goksu SS, Gunduz S, Unal D, Uysal M, Arslan D, Tatli AM, et al. Use of blood transfusion at the end of life: does it have any effects on survival of cancer patients? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4251-4.
79. Greer DS, Mor V, Morris JN, Sherwood S, Kidder D, Birnbaum H. An alternative in terminal care: results of the National Hospice Study. *J Chronic Dis*. 1986;39(1):9-26.
80. Monti M, Castellani L, Berlusconi A, Cunietti E. Use of red blood cell transfusions in terminally ill cancer patients admitted to a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12(1):18-22.
81. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, David F, Giarratano A, Riina S. Effects of red blood cell transfusion on anemia-related symptoms in patients with cancer. *J Palliat Med*. 2009;12(1):60-3.
82. Laird BJ, Whyte G, Laird JH, Soutar RL, Welsh J, Fallon MT. Letter to editor: an observational study of red cell transfusion in specialist palliative care. *Palliat Med*. 2008;22(7):874-5.
83. Tanneberger S, Melilli G, Strocchi E, Frenquelli C, Pannuti QF. Use of red blood cell transfusion in palliative care services: is it still up to date or is cancer-related anaemia controlled better with erythropoietic agents? *Ann Oncol*. 2004;15(5):839-40.
84. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
85. Brown E, Hurlow A, Rahman A, Closs SJ, Bennett MI. Assessment of fatigue after blood transfusion in palliative care patients: a feasibility study. *J Palliat Med*. 2010;13(11):1327-30.
86. Lau SC, Chiang W-Y, Tsai C-H. Comparison of outcomes of blood transfusion in non-hospice and hospice terminal cancer patients in a district hospital. *輔仁醫學期刊*. 2006;4(2):83-90.

87. Vassallo E, Piccione T, Pirajno G, Palazzolo B, Trizzino G. Miglioramento della qualità di vita in pazienti terminali con anemia severa sottoposti a trasfusione domiciliare. *Rivista Italiana di Cure Palliative*. 2006;4:30-6.
88. Wachtel T, Mor V. The use of transfusion in terminal cancer patients: hospice versus conventional care setting. *Transfusion*. 1985;25(3):278-9.
89. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1650-9.
90. Ettinger DS, Cox JD, Ginsberg RJ, Komaki R, Kris MG, Livingston RB, et al. NCCN Non-Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)*. 1996;10(11 Suppl):81-111.
91. García-Albéniz X, Logan RW, Schrag D, Hernán MA. Evaluation of the duplication of staging CT scans for localized colon cancer in a Medicare population. *Med Care*. 2014;52(11):963-8.
92. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(19):1616-34.
93. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*. 1994;5(7):601-7.