

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
(MPV) VE TROMBOSİT DAĞILIM ARALIĞI (PDW) DEĞERLERİNİN
DEĞİŞİMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilal TOKA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şehmuz ERTOP

ZONGULDAK

2014

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
(OTH) VE TROMBOSİT DAĞILIM ARALIĞI (TDA) DEĞERLERİNİN
DEĞİŞİMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilal TOKA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şehmuz ERTOP

ZONGULDAK

2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


Tez Başlığı :Kemoterapi Alan Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve Trombosit Dağılım Aralığı (PDW) Değerlerinin Değişimi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Bilal TOKA

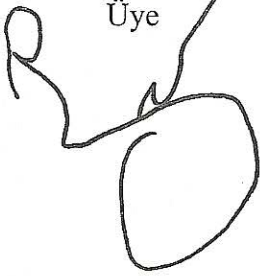
Tez Savunma Tarihi: 05/08/2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şehmus ERTOP

Prof. Dr. Hüseyin ENGİN
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Birol GÜVENÇ
Üye



Doç. Dr. Şehmus ERTOP



UYGUNDUR
10/10/2014

Prof. Dr. Selçuk KEŞER
Dekan Vekili



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Şehmuz ERTOP ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüseyin ENGİN başta olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı' nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ, Prof. Dr. Selim AYDEMİR, Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU, Doç. Dr. Fulya COŞAN, Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN, Yrd. Doç. Dr. Muammer BİLİCİ, Yrd. Doç. Dr. Hatice ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Tarık AKAR, Yrd. Doç. Dr. Erkan ARPACI ve Dilek Karakaya ARPACI'ya;

Çalışma sürecinde ve tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylasan değerli arkadaşım, ağabeyimiz Uzm. Dr. Cemil BİLİR e,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Gupse Doğbay TOKA 'ya ve

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Bilal TOKA

Zonguldak, 2013

ÖZET

Toka B. Kemoterapi alan hastalarda ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım aralığı (PDW) değerlerinin değişimi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014.

Kanser hastalarında kemoterapi ile tromboza olan yatkınlığın artışı günümüzde iyi bilinen konulardandır. Aynı zamanda ortalama trombosit hacmi (OTH) ve trombosit dağılım aralığının (TDA) vasküler tromboz ile ilişkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmış ve bazıları da hala devam etmektedir. Kemoterapi protokolleri ile trombosit aktivasyonunun önemli göstergelerinden olan OTH ve TDA da meydana gelen değişimleri inceleyen çalışmamızda bu kanserlerde sıklıkla kullanılan 6 ayrı kemoterapi protokolünün uygulandığı 169 mide ve 176 kolorektal kanser tanılı toplam 345 hasta geriyedönük olarak incelendi. Çalışmamıza alınan hastaların ortalama yaşı 59 (23-80) olup 190 ı erkek 155 hasta ise kadındı. 215 hasta adjuvan kemoterapi alırken 130 hasta metastatik hastalığa yönelik kemoterapi almıştı. Hastaların kemoterapi protokolü öncesi, ortası ve sonrası trombosit sayısı, OTH ve TDA değerleri alınmıştır. Ayrıca mide kanseri tanısıyla kemoterapi uygulanan hastaların kemoterapi aldığı dönem içerisinde gelişen vasküler tromboz olayları kaydedilmiş ve sağkalım süreleri hesaplanmıştır. Bu değerler her kemoterapi protokolü için ayrı ayrı uygun istatistiksel analizlerle karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda kemoterapi alan hastalarda trombosit sayısı ve OTH değerlerinde anlamlı derecede düşüş olurken TDA nın ise arttığı görülmüştür. Ayrıca mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi ile meydana gelen OTH ve TDA değerlerindeki değişikliklerin vasküler tromboz, genel ve progresyonsuz sağkalımla aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak mide ve kolorektal kanserli hastalarda sıklıkla uygulanan kemoterapi protokolleri ile OTH ve trombosit sayısı değerleri azalırken TDA artmaktadır. Ancak bu değişimlerin vasküler tromboz sıklığı, genel ve hastalısız sağkalımla istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ortalama trombosit hacmi, Trombosit dağılım aralığı, Kemoterapi, Mide kanseri, Kolorektal kanser.

ABSTRACT

Toka B. The change of the mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) values in patients receiving chemotherapy. Bulent Ecevit University Medical Faculty, Department of Internal Diseases, Dissertatiton, Zonguldak, 2014.

The increase of tendency to thrombosis along with chemotherapy in cancer patients is a well known issue today. Also, numerous studies investigating the relationship between the mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and vascular thrombosis have been done and some are still ongoing. In our study investigating the changes in MPV and PDW, prominent indicators of platelet activation, with chemotherapy protocol. A total of 345 patients with the diagnosis of 169 gastric and 176 colorectal cancer to whom 6 different types of chemotherapy protocol often used for these cancers were applied, have been analyzed retrospectively. Median age of the patients included in our study was 59 (23-80) and 155 patients of them were males while 190 of them were females. Whereas 215 patients received adjuvant chemotherapy, 130 patients received chemotherapy for metastatic disease. The platelet count, MPV and PDW values of the patients were measured before, during and after chemotherapy. In addition, the cases of vascular thrombosis developing at the time when the patients to be diagnosed with gastric cancer received chemotherapy were recorded and survival times were then calculated. These values were separately compared with appropriate statistical analysis for each chemotherapy protocol. As a result of our study, it was found that while platelet count and MPV values significantly decreased, PDW increased in the patients receiving chemotherapy. Also, it was determined that there is no *statistically significant* relationship between the changes of MPV, PDW values caused by chemotherapy in the patients with gastric and colorectal cancer and vascular thrombosis, overall or progression-free survival. Consequently, PDW increases while platelet count and MPV values decrease through chemotherapy protocols often given to patients with gastric and colorectal cancer.

However, no statistically significant relationship between these changes and the frequency of vascular thrombosis, overall or disease-free survival was detected in patients with gastric and colorectal cancer.

Key Words: Mean platelet volume, platelet distribution width, chemotherapy, gastric cancer, colorectal cancer.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mide Kanseri.....	4
2.1.1. Mide Kanserinde Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etyoloji	5
2.1.2.1. Beslenme Alışkanlıkları ve Predispozan Faktörler	5
2.1.2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu.....	6
2.1.2.3. Genetik Faktörler	6
2.1.3. Histopatoloji	6
2.1.4. Klinik ve Tanı	7
2.1.5. Evreleme	8
2.1.6. Mide Kanserinde Tedavi	10
2.1.6.1. Cerrahi Tedavi	10
2.1.6.2. Radyoterapi ve Kemoterapi.....	10
2.1.7. Mide Kanserinde Prognoz	12
2.2. Kolorektal Kanser.....	13
2.2.1. Kolorektal Kanser Etiyolojisi	14
2.2.2. Kolorektal Kanselerde Tarama Yöntemleri	15
2.2.3. Klinik ve Tanı	15
2.2.4. Evreleme	17
2.2.5. Kolorektal Kanser Prognostik Faktörler.....	19
2.2.6. Kolorektal Kanser Tedavisi	20
2.2.6.1. Cerrahi.....	20
2.2.6.2. Radyoterapi	20
2.2.6.3. Kemoterapi.....	21

2.3. Trombositler	22
2.3.1. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH).....	23
2.3.1.1. OTH' nin Ölçümü.....	24
2.3.1.2. OTH'yi Değiştiren Durumlar	25
2.3.2. Trombosit Dağılım Aralığı (TDA).....	28
2.4. Çalışmamızda Kullanılan Kemoterapotik İlaçlar ve Özellikleri	29
2.4.1. Fluorourasil.....	29
2.4.2. Kalsiyum Folinat.....	31
2.4.3. İrinotekan.....	31
2.4.4. Docataxel.....	32
2.4.5. Sisplatin	33
2.4.6. Oksaliplatin.....	34
2.4.7. Bevacizumab.....	35
2.5. Uygulanan Kemoterapi Protokolleri.....	36
2.5.1. FUFA Kemoterapisi	36
2.5.2. FOLFİRİ (fluorourasil, folinik asit, irinotekan).....	36
2.5.3. DCF.....	36
2.5.4. FOLFOX.....	37
2.5.5. FOLFIRI-B (fluorourasil, folinik asit, irinotekan-bevacizumab)	37
3 GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIşMA.....	52
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. EKLER	94
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	94

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5-Flurourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletlerinde
ADP	: Adenozin difosfat
AJCC	: Amerikan Kanser Birliği
CA 19-9	: Karbohidrat antijen 19-9
CA 72-4	: Karbonhidrat antijen 72-4
CDH-1	: E-cadherin
CEA	: Karsino embriyonik antijen
DCF	: Sisplatin, Doseetaksel ve 5-Fluorourasil kombinasyonu
DNA	: Deoksiribonukleik asit
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECF	: Epirubisin, Sisplatin ve 5-Fluorourasil kombinasyonu
ECOG	: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik asit
EGFR	: Human epidermal growth factor reseptör
FAP	: Ailesel Adenomatöz Polipler
FDG-PET	: Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
fL	: fentolitre
FOLFIRI	: fluorourasil, folinik asit, irinotekan kombinasyonu
FOLFOX	: fluorourasil, folinik asit, oksaliplatin kombinasyonu
FOLFOX-4	: fluorourasil, foliniak asit, oksaliplatin kombinasyonu
FUFA	: 5-fluorourasil, folinik asit kombinasyonu
GSK	: Genel sağkalım
HER-2	: Human epidermal growth factor reseptör-2
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolon kanserlerinin
HSK	: Hastalıksız sağkalım
HT	: Hipertansiyon
KRT	: Kemoradyoterapi
MNNG	: N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin
MSI-H	: Yüksek mikrosatellit instabilite

OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TDA	: Trombosit dağılım aralığı
UICC	: Uluslararası Kansere Birliği “Union Internationale Contrele Cancer
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGF-A	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü –A
VEGFR	: Vasküler endotelyal growth factor reseptör

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Mide Kanseri TNM Evrelemesi.....	9
Tablo 2: Mide kanserinde evre-özümlü 3 ve 5 yıllık rölatif sağkalım oranlar.....	13
Tablo 3: Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi	17
Tablo 4: SEER (surveillance, epidemiology and results) programı 2010 verilerine göre evre-özümlü % yıllık rölatif sağkalım oranları.....	19
Tablo 5: OTH' yi Değıştiren Durumlar	25
Tablo 6: Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	38
Tablo 7: Hastaların dermografik ve klinik özellikleri	40
Tablo 8: Mide Kanserli Hastaların Kemoterapilere Göre Dağılımı	41
Tablo 9: Kolorektal Kanserli Hastaların Kemoterapilere Göre Dağılımı	41
Tablo 10: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi, ortası ve bitimi trombosit sayıları değışimi	43
Tablo 11: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi, ortası ve bitimi OTH değıerleri değışimi (fl).....	43
Tablo 12: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi, ortası ve bitimi TDA değıerleri değışimi (fl).....	44
Tablo 13: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi trombosit sayısında meydana gelen değışim oranları	47
Tablo 14: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi OTH de meydana gelen değışim oranları.....	48
Tablo 15: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi TDA da meydana gelen değışim oranları.....	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser hastalarında tromboembolik olayların arttığı artık iyi bilinen bir gerçektir. Tromboembolik olaylar kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli sebeplerdendir (1). 2007 de yapılan bir çalışmada 4666 ayaktan, poliklinikte takip edilerek kemoterapi alan hasta incelenmiş ve bu hasta popülasyonunda tromboembolik olaylar ve enfeksiyon en önemli iki ölüm nedeni olarak bulunmuştur (her ikisi de %9, 2 oranında) (2). Toplumda görülen tüm venöz tromboembolik olayların yaklaşık %20si kanser hastalarında saptanmaktadır (3, 4). Kanser hastaları hastalığın seyri boyunca bazı çalışmalarda %78 lere varan oranda trombotik bir olay yaşarlar (5, 6).

Bu hastalarda artmış tromboz riski bir çok faktörle bağlantılı bulunmuştur. Bu faktörlerden en önemlileri, kanser tipi, evresi, histolojisi, birlikte trombofili varlığı ve tedaviye bağlı (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi almış olmak, yoğun bakım takibi gibi) durumlardır.

Hastanede yatan kanser hastalarında yapılan çalışmalar venöz tromboemboli insidansını %0, 6-7, 8 arasında saptamıştır. Ayrıca kemoterapi alan hastalarda ve pankreas over böbrek akciğer mide ve beyin kanserlerinde daha yüksek risk saptanmıştır (2, 7). Hastanede yatarak izlenen tüm kanser hastalarına, bir kontraendikasyon yoksa primer venöz tromboemboli profilaksisi uygulanması genel kabul gören bir görüştür. Ancak ayaktan poliklinik takibi ile izlenen hastalarda tromboemboli açısından profilaksi uygulanması konusunda kesin bir konsensus yoktur. Yine de bu konuda bazı çalışmalar yapılarak risk modelleri belirlenmiştir. Bir çalışmada koma ve arkadaşları ayaktan poliklinik takiplerine gelen kanser hastalarını kapsayan kemoterapiye bağlı vte risk derecelerini belirleyen örnek bir risk modeli oluşturmuşlardır (8).

Trombositler megakaryositlerden üretilen hemostazda en önemli rolü oynayan faktörlerdendir. Ayrıca bir immun sistem ögesi olarak ta pek çok inflamatuvar olayın başlangıç ve aktivasyonunda rol alırlar. Kanser hastalığı da bilindiği üzere immunité ile ilişkili bir durumdur. Trombositlerin yapı ve fonksiyonları ile kanser ilişkisini araştıran son yıllarda yapılan bir çok çalışma mevcuttur.

Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) trombosit fonksiyonları ile ilişkili bir parametredir. Özellikle son yıllarda daha da önem kazanmış ve bir çok kronik hastalıkla ilişkisi saptanmış olup bu konuda halen devam eden bir çok çalışma olduğu da bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde populasyon temelli yapılan çalışmalarda hem risk faktörü taşıyan hem taşımayan kişilerde OTH artışı ile tromboembolik olay sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (9). Benzer şekilde koroner arter hastalığı ile OTH arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kanser hastalarında OTH ile tromboemboli riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmalarda kanser hastalığının evresi ve ortalama yaşam süresi ile de nötrofil lenfosit oranı gibi OTH arasında da anlamlı ilişki olabileceği de belirtilmektedir (1, 10).

Kanser hastalığının tanısı evrenmesi ve takibinde bir çok laboratuvar tetkiki ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Hastalığın tanısı olduğu gibi tedavi ve takibi de ekonomik açıdan sosyal güvenlik kurumlarına ciddi maliyetler getirmektedir. Kanser hastalarında venöz tromboemboliye bağlı komplikasyonların yönetimi de normal popülasyona göre çok daha yüksek maliyet ortaya çıkarır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 529 derin ven trombozlu kanser hastasında yapılan bir çalışmada derin ven trombozuna bağlı her epizodda 11 günlük hastane yatış maliyeti 20, 065 Amerikan Doları olarak bulunmuş. Bu miktar genel popülasyonda 11, 141 Amerikan Doları olarak saptanmıştır. Yine bu tetkiklerin yapılması esnasında uygulanan işlemler ve harcanan zaman hastanın yaşam konforunu azaltmaktadır (11, 12).

Tam kan sayımı kanser hastalarında hastalığın takibi ve kemoterapi yan etkilerini değerlendirmek amacıyla hemen her kontrollerinde çalışılan bir laboratuvar tetkikidir. Ekonomik açıdan nisbeten çok düşük maliyetli olduğu gibi hemen her laboratuvar otomatik kan sayım cihazlarıyla çok kısa sürede çalışılabilmektedir. OTH ve trombosit dağılım aralığı gibi trombosit parametreleri de tam kan sayımı esnasında rutin olarak çalışılır ve hiçbir ek girişim yada maliyet gerektirmez.

Kanser hastalarında venöz tromboemboli riskini artıran faktörlerden en önemlilerinden biride kemoterapi almak olup cisplatin, gemsitabin, bevasizumab gibi ilaçların koagülasyon sistemi üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (2).

Biz bu çalışmamızda kanser hastalığının evrelemesi, takibi, yaşam süresi ile ilişkisi olabileceği düşünülen, aynı zamanda venöz tromboemboli riski ile de yakın ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilen OTH, trombosit sayısı ve trombosit dağılım aralığının (TDA) mide ve kolorektal kanserli hastalarda sık kullanılan kemoterapi rejimleri ile değişimini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri

2.1.1. Mide Kanserinde Epidemiyoloji

Mide kanseri tüm dünyada kanser ölümleri açısından önde gelen hastalıklardan biridir. Mide kanseri akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen dördüncü en sık kanser türüdür ve coğrafi bölgelere göre insidansı değişiklik gösterebilmektedir. 2008 yılında Dünya genelinde yaklaşık bir milyon kişi mide kanseri tanısı almıştır. Gelişmekte olan ülkelerde mide kanseri sıklığı ve buna bağlı ölüm oranı daha yüksektir. Mide kanseri insidansı en yüksek Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'dayken, Kuzey Amerika'da ise en düşüktür. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bölgelere göre mortalite oranlarına bakıldığında Batı Asya'da en fazla olduğu görülmektedir (erkeklerde 28/ 100 000, kadınlarda 13/ 100 000). 2008 yılında dünyada mide kanserine bağlı 736 bin ölüm gerçekleşmiştir (tüm kansere bağlı ölümlerin %9,6'sı) (1).

Son 50 yılda tüm dünyada mide kanserinin insidansı azalma eğilimindedir (2). Özellikle distal mide kanserlerinin insidansında bir azalma gözlenirken, proksimal mide ve özefagus adenokarsinomlarında artış söz konusudur (3). Mide kanserinin insidansındaki bu azalmanın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, tuz alımının kısıtlanması, *Helicobacter pylori* tedavisinin yaygınlaşması ve sıklığında azalma ile beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler gibi faktörlere bağlı olabilir. Mide kanseri erkeklerde daha sık görülmekte olup kadın erkek oranı 1/2'dir. Ayrıca ileri yaşta ve sosyoekonomik durumu kötü olan bireylerde daha sık görülür (2).

Ülkemizde insidansı erkeklere 100 binde 9.6, kadınlarda ise 100 binde 5.7'dir. Ortalama tanı yaşı 56'dır. Orta, Kuzeydoğu ve Doğu Anadolu'da diğer bölgelere göre daha yüksek oranda görülür. Çalışmalar, bunun nedeninin diyet alışkanlıklarındaki farklılıklardan ileri geldiğini göstermektedir (4).

2.1.2. Etiyoloji

Mide kanseri etiolojisinde çevresel faktörler, diyet, genetik gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Başlıca etyolojik faktörler;

2.1.2.1. Beslenme Alışkanlıkları ve Predispozan Faktörler

Ülkemizde mide kanseri etiolojisinde en önemli nedenlerden biri olarak diyet ön plana çıkmaktadır (4). Yapılan bir çalışmada mide kanseri hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az taze meyve ve yeşil sebze gibi lifli gıdalar tüketirken, daha fazla salamura gıdalar ve tuz tükettikleri görülmüştür (5).

Hayvan deneylerinde, tuzlu ve tuzlanmış gıdaların, midenin mukozal bariyerini bozarak gastrite neden olduğu, buna bağlı olarak N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) gibi karsinogenlere karşı mukozal hassasiyetin arttığı gösterilmiştir. Çalışmaların çoğu, tuzlanmış balık, tütsülenmiş et ve tuzlanmış sebzelerin tüketimi veya sofraya tuzu kullanımı ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (6).

Taze meyve ve sebzeler, antioksidan etki ile karsinogenezden koruyucu rolü olabilecek karotenoidler, C vitamini, folat ve fitokimyasallar bakımından zengin gıdalardır. Taze sebze ve meyve tüketimi ile kanser riskinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Bu gıdalarda bulunan C vitamini antioksidan etkiye sahiptir ve mide dokusunda reaktif oksijen ürünlerinin üretimini baskılar. Bunun yanında midede N-nitroza bileşiklerinin üretimini inhibe eder. Günlük C vitamini alımı kanser riskini azaltabilir (6).

Alkol tüketimi ile mide kanseri arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir. Sigara kullanımı mide kanseri riskini belirgin arttırmaktadır (7). Gelişmiş ülkelerde, obezite ve gastroözefajial reflü hastalığının mide kanseri gelişimi için risk faktörü olduğu güncel çalışmalarla desteklenmiştir (8).

2.1.2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

Helicobacter pylori enfeksiyonunun mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan toplumlarda prevalansı %80 civarındadır. Yapılan çalışmalarda, mide kanserli hastalar arasında Helicobacter pylori enfeksiyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir (9). Bakteriye bağlı mide mukozasındaki hasar, kronik inflamasyona neden olarak, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve neticede mide kanserine yol açabilir (10).

2.1.2.3. Genetik Faktörler

Tüm mide kanserlerinin yaklaşık %5 inin herediter olduğu saptanmıştır. En sık diffüz tipte ve daha genç yaşlarda görülür (11). Herediter mide kanserinde CDH-1 (e-cadherin) gen mutasyonu tanımlanmıştır. CDH 1 gen mutasyonuna sahip ailelerde profilaktik gastrektomi yapılmış ve gastrektomi materyallerinde yapılan incelemelerde mide dokusunda % 76-100 oranında kanser hücresi tespit edilmiştir (12, 13). Herediter nonpolipozis koli sendromu olan bireylerde ve birinci derece akrabalarında da mide kanseri görülme oranı artmıştır (14). A kan grubu olan bireylerde normal populasyona göre mide kanseri riski daha fazladır (15).

Mide kanseri için zemin oluşturan durumlar ve prekanseröz lezyonlar bildirilmiştir. Özofagial premalign lezyonların başlıcaları plummer-vilson sendromu, kostik hasar, tylosis, akalazya, barrett özofagusudur. Gastrik premalign lezyonlar ise gastrik polipler, menetrier hastalığı, parsiyel mide rezeksiyonu, pernisiyöz anemi, familial adenomatöz polipozis, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, gastrik epitelyal displazidir.

2.1.3. Histopatoloji

Gastrik kanserlerin %90 ı adenokarsinomlardır. Adenokarsinomlar intestinal ve diffüz olmak üzere iki ayrı histolojik tipte incelenir. Diğer gastrik kanserler ise non hodgkin lenfoma ve leiomyosarkomlardır. Dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre gastrik kanserlerin en sık rastlanan 4 histolojik tipi tübüler adenokarsinom, papiller

adenokarsinom, musinoz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Tübüler adenokarsinom iyi ve kötü differansiye olarak glanduler formasyonuna göre ayrılır. Papiller adenokarsinomlar genellikle iyi differansiye iken taşlı yüzük hücreli karsinomlar kötü differansiyedir (16). Japon gastrik kanser sınıflaması diferansiye olan ve olmayan olarak mide kanserlerini iki gruba ayırır. İyi diferansiye grup iyi ve orta diferansiye kanserlerle papiller adenokarsinomları kapsar. Diferansiye olmayan grupta kötü diferansiye adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom bulunur. Müsinöz adenokarsinom ise içerdiği komponentlerden hangisinin baskın olduğuna göre iyi diferansiye yada kötü diferansiye gruba girebilir (17). Kötü diferansiye tip gastrik kanserler genellikle kötü prognoza sahiptir (18).

Ayrıca mide kanserleri invazyon derinliğine göre de değerlendirilmiştir. İnvazyon derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu, lenf nodu tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır (19).

Lauren sınıflandırmasına göre mide kanseri intestinal ve diffüz mide kanseri olmak üzere ikiye ayrılır. İntestinal tip, midenin distalini tutarken, tübüler yapılar ve kitlesel tümörlerle kendini gösterir. Histolojik olarak solid, tübüler ve papiller yapıları olan iyi oluşmuş glandüler pattern ile karakterizedir. Diyet ve çevresel faktörlerle yakından ilişkilidir ve metaplazi/displazi zemininden gelişir. İntestinal tipte erkek/kadın oranı 2/1 olup yaşlılarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha fazla görülür. Diffüz tip düzenli gland oluşumundan yoksundur ve genelde kötü differansiye olup çok sayıda taşlı yüzük hücresi içerir. Oluşumunda diyet ve çevresel faktörlerden çok genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakla birlikte gastrit öyküsü olmayan genç hastalarda daha siktir (20, 21).

2.1.4. Klinik ve Tanı

Gastrik kanselerin ilk tanısı genellikle ileri evrelerde konulmaktadır. Hastaların %80 e yakını erken evrelerde semptom vermezler (22). Erken evre mide kanseri, genellikle dispeptik yakınmalarla kliniğe başvuran hastalarda yapılan endoskopik inceleme

sonucunda saptanır. Endoskopi, biyopsi ile kombine edildiğinde özgüllük ve duyarlılık artar. Endoskopik ultrasonografi ile mide duvarında tümörün invazyon derinliği ve lokal lenf nodu tutulumu belirlenebilir (23, 24). İleri evre mide kanserlerinde sıklıkla kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı ve kusma, erken doyma, peptik ülser benzeri semptomlar görülürler. Fizik muayenede tümörün yayılımına bağlı karında kitle, lenf nodu tutulumu, göbek çevresinde nodüller, rektouterin ve rektovezikal tutulumuna bağlı rektal muayenede sertlik tespit edilebilir (25).

Hastalığın lokal yayılımını ve uzak metastazlarını belirlemek için abdomen ve pelvik tomografi çekilmelidir. Preoperatif evreleme için, tutulan lenf nodu sayısını ve lokalizasyonu belirlemede bilgisayarlı tomografi ile endoskopik ultrasonografinin kombine edilmesi önerilir. Tanı amacıyla ayrıca direk grafiler, baryumlu grafiler ve magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilir (19, 23).

Mide kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. FDG-PET, tomografi ile tespit edilemeyen uzak metastazların belirlenmesinde faydalı olabilir (26). Tümör antijenleri olarak kullanılan CEA, CA 19-9, CA 72-4'ün tanısal amaçlı kullanımı başarılı bulunmamıştır. Mide kanseri hastalarının yaklaşık üçte birinde serum karsino embriyonik antijen (CEA) yükselir. CEA'nın mide kanserinde tanısal belirteç olarak duyarlılığı düşüktür ancak yüksek tespit edildiği durumlarda, yüksekliğin seviyesi hastalığın evresi ile genellikle doğru orantılıdır (27).

2.1.5. Evreleme

Preoperatif, intraoperatif ve patolojik evreleme, tedavi seçiminde ve yapılacak cerrahi tekniği belirleme açısından önem taşır. Mide kanseri 2010 yılında Amerikan Kanser Birliği "Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC)" ve Uluslararası Kanser Birliği "Union Internationale Contrele Cancer (UICC)" tarafından güncellenen TNM evreleme sistemine göre evrelendirilir. Hastalığın evresi, tümörün invazyon derinliği, tutulan lenf nodu sayısı ve uzak organ metastazı durumuna göre belirlenir (Tablo 1).

Tablo 1: Mide Kanseri TNM Evrelemesi

Primer Tümör Boyutu (T)
TX : Primer tümör değerlendirilemedi
T0 : Primer tümör yok
Tis : İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1 : Tümör lamina propria, muskularis mukazaya yada submukozada sınırlı
T1a : Tümör lamina propria ya da muskularis mukazaya invaze
T1b : Tümör submukazaya invaze
T2 : Tümör muskularis propriaya invaze
T3 : Tümör subserozada sınırlı
T4 : Tümör serozaya invaze (visseral periton yada komşu dokulara invazyon)
T4a : Tümör visseral peritona invaze
T4b : Tümör komşu dokulara invaze
Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)
NX : Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0 : Bölgesel lenf nodlarında tümör yok
N1 : 1-6 arası bölgesel lenf bezinde tümör varlığı
N2: 7-15 arasında bölgesel lenf bezinde tümör varlığı
N3: 15'ten fazla bölgesel lenf bezinde tümör varlığı
M0: Uzak organlarda metastaz yok
M1: Uzak organlarda metastaz var

Evre 0: Başlangıç aşamasındadır (insitu kanser).
Evre I: kanser midenin iç (submukoza) bölümünde ve sadece 6 lenf bezine kadar yayılım mevcut
Evre II: kanser midenin iç (submukoza) bölümünde olup 7-15 lenf bezinde yayılım gösterir, yada tümör kas tabakasına kadar ilerler ve 1-6 lenf bezinde yayılım gösterir.
Evre III: tümör kas tabakasına kadar ilerlemiş ve 7-15 lenf bezinde yayılım mevcut
Evre IV: tümör hücreleri 15'den fazla lenf bezinde yayılım gösterir. Tümör komşu organlara ve bir adet lenf bezine yada uzak organlara sıçramıştır.

2.1.6. Mide Kanserinde Tedavi

2.1.6.1. Cerrahi Tedavi

Erken evre mide kanserinde primer tedavi cerrahidir. Cerrahi esnasında distal rezeksiyon sınırı, dört cm ve üzeri olmalıdır. Tedavide ana hedef, negatif cerrahi sınırın sağlanarak tümörün tamamının çıkartılmasıdır. Perigastrik bölge (D1) ve çölyak bölgedeki (D2) lenf nodlarını kapsayan en az 15 lenf nodu çıkarılmalı ve patolojisi incelenmelidir (28).

Distal mide tümörlerinde subtotal gastrektomi tercih edilmektedir. Subtotal gastrektomi yapılan hastalarda, total gastrektomi yapılanlara göre teknik hasar ve splenektomi oranı düşüktür. Bu hastalarda postoperatif yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Proksimal tümörlerde ise total ya da subtotal gastrektomi yapılabilir. Geleneksel olarak total gastrektomi uygulanmaktadır (28).

Metastatik tümörlerde gereklilik halinde palyatif cerrahi yapılabilir. Palyatif cerrahi hasta semptomatik olmadıkça önerilmez ve lenf nodu diseksiyonu yapılmaz. Gereklilik halinde hastalara beslenme amaçlı gastrostomi ve jejunostomi açılabilir (29).

2.1.6.2. Radyoterapi ve Kemoterapi

Küratif cerrahi sonrası %50'den fazla hastada lokal nüks gelişmektedir. Lokal nüks ve uzak metastaz oranını azaltmak amacıyla optimal cerrahi sonrası tamamlayıcı tedaviler için hastalar değerlendirilir.

Radyoterapi

Çalışmalarda, cerrahi sonrası radyoterapi verilen hastalarda sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalara göre daha düşük lokal nüks oranları tespit edilmiştir (30). Bu konuda çok büyük randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır ancak yine de radyoterapinin az da olsa gastrik kanserli hastalarda lokal-bölgesel kontrolü sağlayarak sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (25). Genellikle 45-50 grey radyoterapi 25-30 seans uygulanır. Radyoterapi uygulanan hastalarda doz ile doğru orantılı bölgesel yan etkiler gelişebilir (25). Postoperatif kemoradyoterapi alan evre

IB-IV (M0) hastaların 10 yıllık takiplerinde sağkalım sürelerinin iyileştirdiği gözlenmiştir (31).

Neoadjuvan (perioperatif) kemoterapi

İngiliz MAGIC çalışmasında 503 küratif rezeksiyon yapılan hastada tek başına cerrahi tedavi ile cerrahi öncesi ve sonrası ECF (Epirubisin, Sisplatin ve 5-Flurourasil) uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır. Beş yıllık yaşam oranları tek başına cerrahi kolunda % 23, kemoterapi kolunda ise % 36 bulunmuştur. ECF kullanılarak uygulanan perioperatif kemoterapinin, hastaliksız ve genel sağkalım sürelerini belirgin iyileştirdiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, cerrahi sonrası perioperatif kemoterapi uygulamasının iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir (32).

Adjuvan (postoperatif) kemoterapi

Japonyada yapılan geniş faz 3 randomize çalışmada evre II (T1 hariç) ve evre III (RO ve D2 diseksiyon) mide kanseri hastalarında oral flupirimidin ile adjuvan kemoterapinin etkinliği araştırılmış olup 3 yıllık sağkalım oranları cerrahi sonrası kemoterapi alan hastalarda yalnız cerrahi uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur (33). Yapılan bir başka çalışmada erken evre olup cerrahi tedavi uygulanan mide kanserli hastalardan adjuvan fluorourasil folinik asit kemoterapisi alanlarda nüks sıklığı sadece cerrahi ile tedavi edilenlere göre daha düşük bulunmuştur (%41-%52) (34). Sağkalım avantajı nedeniyle adjuvan kemoradyoterapi artık standart bir uygulama haline almıştır.

İlerlemiş ve metastatik hastalıkta (palyatif) kemoterapi

İleri evre hastalıkta, kemoterapi destek tedavisi ile kıyaslandığında ortalama sağkalımı ve yaşam kalitesini artırmıştır. Kemoteropatik ilaçlardan Sisplatin, 5-Flurourasil (5-FU), Etoposid, İrinotekan ve taksanların (Doksetaksel, Paklitaksel) ileri evre mide kanserinde etkinlikleri kanıtlanmıştır. Bu ajanların kombine kullanımları önerilmektedir (35).

Üst gastrointestinal tümörlerde sık kullanılan kemoterapi rejimlerinden biri Sisplatin ve 5- FU kombinasyonudur. Son otuz yılda birçok çalışmada, 5-FU içeren

çeşitli kombinasyon rejimleri karşılaştırılmış olup 5-FU'nun Sisplatin ve Epirubisin ile kombinasyonu, Mitomisin, Etoposid, Metotreksat ile olan kombinasyonlarından daha etkili bulunmuştur (36). Mide kanseri tedavisinde taksanların etkinliği de araştırılmıştır. İleri evre 445 hastada yapılan çalışmada Sisplatin ve 5-FU kombinasyonu, Sisplatin, Dosetaksel ve 5-FU (DCF) kombinasyonu ile karşılaştırılmış olup Dosetaksel kolunda progresyona kadar geçen süre belirgin artmıştır (5.6'ye 3.7 ay). İki yıllık sağkalım oranları DCF kolunda %18, CF kolunda %8 belirlenmiştir. Sağkalıma olumlu etkisi nedeniyle ilerlemiş mide kanserinde ilk sırada DCF kemoterapi rejimi kullanılmaya başlanmıştır (37).

Hedefe yönelik tedaviler

Hücre büyümesi, diferansiyasyon, invazyon, apoptoz ve anjiogenezis gibi kanser gelişiminde rol alan moleküler mekanizmaların anlaşılması, bunları hedef alan yeni ilaçların üretilmesine neden olmuştur. Human epidermal growth factor reseptör (EGFR), vasküler endotelial growth factor reseptör (VEGFR) ve human epidermal growth factor reseptör-2 (HER-2) gibi büyüme faktörleri tümör gelişimine neden olmaktadır.

Hastaların tedavisinde, büyüme faktörlerine karşı geliştirilmiş Trastuzumab (anti HER-2 antikoru), Bevacizumab (anti VEGFR antikoru) ve Cetuksimab (anti EGFR antikoru) gibi ajanlar, diğer kemoterapi ilaçları ile kombine edilerek kullanılmaktadır (38).

2.1.7. Mide Kanserinde Prognoz

Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve 5 yıllık yaşam oranları oldukça düşüktür. Hastaya ait faktörler, tümör özellikleri ve tedavi seçimi gibi faktörler prognozu etkiler.

Yaşın prognoza olan etkisi net değildir. Bazı çalışmalarda, yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (39). Hastalığın evresi, lenf nodu sayısı ve tümör dokusunun mide duvarındaki invazyon derecesi, uzak metastaz ve kürabilite prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir.

İnvazyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısındaki artış yaşam süresini belirgin kısaltmaktadır. İleri evre ve metastatik tümörlerde prognoz kötüdür. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre olup, distal bölge tümörlerine göre daha kötü prognozludur (40). Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörlerin diffüz tipe, iyi diferansiye tümörlerin ise kötü diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir (41).

AJCC (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi) tarafından önerilen ve yedinci versiyonu 2010 yılında güncellenen patolojik TNM evreleme sistemi evrelere özgü 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları tablo 2 de gösterilmiştir (42).

Tablo 2: Mide kanserinde evre-özümlü 3 ve 5 yıllık rölatif sağkalım oranlar (American Joint Committee on Cancer 2010).

Evre	3 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
1 A	79, 8	70, 8
1B	69, 9	57, 4
2A	57, 2	45, 5
2B	46, 0	32, 8
3A	29, 3	19, 5
3B	22, 9	14
3C	14, 2	9, 2
4	5, 6	4, 0

2.2. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserler tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak 2. sıklıkla görülmektedir. Tüm kanserler içinde görülme sıklığı olarak erkeklerde 3. sıklıkla kadınlarda ise 2.sıklıktadır (55). Ülkemizde ise kolorektal kanserler, tüm kanserler içinde her iki cinsiyette de 2. sıklıkla görülmektedir (56). ABD de yaklaşık olarak 1, 2 milyon kolorektal kanserli hastanın yaşadığı hesaplanmaktadır. Kolorektal kanserin ortanca tanı konulma yaşı 70'dir (3). Bu nedenle ileri yaş, kolorektal kanserde etkili olan diğer faktörlerden bağımsız olarak vakaların artışından sorumlu görülmektedir. Kolorektal kanser insidans ve mortalite oranları gelişmiş batı toplumlarında daha fazla görülmektedir (55). Düşük insidanslı bölgelerden yüksek insidanslı bölgelere göç sonrası görülen artışların çevresel faktörlerin özellikle yemek ve hayat tarzı

değişikliklerinin önemli olduğunu göstermektedir. Kalıtsal bozuklukların aktarılması nedeni ile özellikle ABD siyahlarında, Aşkenazi Yahudileri'nde kolorektal kanser gelişme riski yüksektir. Önceleri daha çok sol kolon yerleşimli tümörler görülürken son yıllarda tarama ve erken tanı sağlayan araçlardaki gelişmeler sayesinde distal kolon tümörlerinde azalma eğilimi söz konusudur (57, 58, 59).

2.2.1. Kolorektal Kanser Etiyolojisi

Kolorektal kanserlerin etiyopatolojik dağılımları incelendiğinde sporadik vakaların tüm kolorektal malignansilerin yaklaşık olarak % 95'ini oluşturdukları görülmektedir (60). Herediter kolorektal kanserlerde Ailesel Adenomatöz Poliplerin (FAP) tüm vakaların % 1'ini, herediter non-polipozis kolon kanserlerinin (HNPCC) ise % 4'ünü oluşturdukları görülmektedir (61). Kolorektal kanserlerin çoğu var olan polipoid adenom zemininde gelişmektedir. Polipoid adenomların prevalanslarının Avrupa'da % 35'ler civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Tedavi edilmeyen adenomatöz poliplerin malign transformasyona uğradıkları ve kolorektal kanser gelişimine neden oldukları bilinmektedir. Bu malign transformasyon için hesaplanan latent dönem ise yaklaşık 10 yıl civarındadır (62).

Kolorektal kanser gelişiminde bireysel tıbbi öykü ve ailesel yatkınlıklar bakımından ülseratif kolit varlığında kolorektal kanser gelişim için 2 ila 8, 2 kat daha fazla risk taşındığı ve tüm vakaların % 2'sinin geçmişinde ülseratif kolit tanısı bulunduğu bildirilmekte iken, birinci derece akrabalarında kolorektal hastalık tanısı olanların yaklaşık olarak iki kat daha fazla risk altında oldukları yönünde yayımlar mevcuttur (62). Kolorektal kanser gelişiminde etkili olan ekzojen faktörlerin arasında kırmızı etten zengin beslenme, alkol tüketimi, obezite ve sigara içimi sayılmaktadır (62). Koruyucu faktörler arasında ise literatürde non-steroidal antiinflamatuar ilaç kullanımı, lifli besinlerin yoğun tüketimi, hormon replasman tedavisi ve fiziksel aktivite üzerinde durulmaktadır (63).

Kolorektal kanserler genellikle proksimal kolon yerleşimli, müsinoz histolojiye sahip, az diferansiye ve sıklıkla lenfositik infiltrasyon yapan tümörlerdir. Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunun önceden var olan polipoid adenoma zemininde geliştiği bilinmektedir (64). Kolorektal kanserlerin morfolojik olarak birbirinden farklı en az üç

prekürsör lezyonu tarif edilebilir. Adenomlar histolojik yapılarına göre “tübüler”, “tübülovillöz” veya “villöz” olarak sınıflanırlar. Villöz değişim geniş ve yüksek dereceli epitel diplazisi ile malignite potansiyelini artırmaktadır. Polipoid büyüme ile ilişkili olan ve sıklıkla görülen genetik değişimler K-RAS geninde aktive edici mutasyonlar ile APC, DCC ve p53 genlerinde inhibitör mutasyonlardır (65, 66).

2.2.2. Kolorektal Kanselerde Tarama Yöntemleri

Tarama programlarının genişletilmesi, kolorektal kanser insidansında ve mortalitesinde görülen azalmanın en önemli faktör olduğu bilinmektedir (67). Tarama ile kanserin erken teşhisi veya kansere dönüşecek polipin çıkarılması sağlanmaktadır. En uygun tarama yöntemini belirlemede birçok faktör rol oynamaktadır; basit ve hızlı olmalı, duyarlı, özgül ve ekonomik olan tercih edilmelidir. Ailesinde kolorektal kanser veya adenomatöz polip olmayan orta risk grubuna 50 yaşından sonra tarama önerilmektedir. Ailesinde kolorektal kanser olan insanlar gibi yüksek riskli hastalarda 40 yaşından önce veya tanının konulduğu yaştan 10 yıl öncesinde mutlaka tarama önerilmektedir (68). Bu tarama programı sonucunda %39 hasta erken evrede yakalanmıştır (69). Tarama yöntemlerinden en duyarlı olan kolonoskopidir. Direk lezyonu görme, biopsi alma veya polipi çıkarma gibi avantajlarının yanı sıra hastanın hazırlık yapma gereksinimi, invaziv işlem olması ve düşük de olsa komplikasyon riski gibi dezavantajları vardır.

Gaytada gizli kan testi ise basit, ucuz ve invaziv olmayan bir testdir. Duyarlı bir test olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür.

2.2.3. Klinik ve Tanı

Semptomatik hale gelen kolorektal kanserlerde klinik bulgular genelde benzerdir ve bunların arasında halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, abdominal distansiyon, meteorizm, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler, hematokezya veya melena, anemi bulguları ve laboratuvar incelemelerinde demir eksikliği anemisi yer alır (70, 71). Bunların dışında ise abdominal kitle, gizli rektal kanama ve tenesmus gibi bulgulara rastlanabilir. Kolorektal kanserlerde lokal tutulumla bağlı olarak gizli

kanamalar ortaya çıkabilmektedir (72). Eğer tanı gecikirse kan kaybı derinleşebilmekte ve demir eksikliği anemisi görülebilmektedir (73). Asendan kolon malignansilerinde kan kaybı miktarı daha fazladır (74). Desendan kolon malignansilerinde ise daha ziyade barsak hareketlerinde değışiklikler meydana gelmektedir. Fekal içerik proksimal kolonda daha sıvı nitelikte olduğu için sol kolon tümörlerinde obstrüktif semptomlar ve dışkılama değışiklikleri ön planda olmaktadır. Meydana gelebilecek obstrüksiyonlara veya gelişebilecek peritonite bağlı olarak abdominal ağrı oluşabilir. Pelvik taban kaslarının, siyatik sinirin veya obturator sinirin tutulumuna bağlı olarak ise tenesmus görülebilmektedir.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak beşte biri ilk başvuru şikayeti olarak uzak metastaza bağlı semptomlarla başvurabilirler (75). Kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı lokalizasyonlar bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastaz en sık hematojen ve lenfatik yolla meydana gelir. Barsak sisteminin venöz dönüşü portal sistem ile bağlantılı olduğu için hematojen yayılım ilk olarak karaciğere, daha sonrasında ise akciğer ve kemik gibi bölgelere olur. Masif karaciğer metastazı gelişmiş olan vakalarda sarılık ve kaşıntı görülebileceği gibi, assit ve buna bağlı distansiyon da izlenebilir (76, 77).

Kolorektal kanserlerin tanısında farklı görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçlerinden faydalanılmaktadır. Diagnostik yöntemlerden konvansiyonel kolonoskopi tüm kolonun değerdendirilmesinde ve kolorektal malignansilerin tanınmasında altın standart yöntem olarak güncelliğini korumaktadır (78, 79). Kolonoskopi dışında başvuru görümlene metodlarından biri olan bilgisayarlı tomografide kolorektal malignansi saptanan vakalarda uzak metastazların belirlenmesi, kitlenin çevresel komşulukları ve lenf nodu değerdendirmesi yapılmaktadır (80). Karaciğer metastazı gelişmiş vakalarda zaman zaman magnetik rezonans değerdendirmesine de başvurulmaktadır. Ekstrahepatik hastalık varlığının değerdendirilmesinde ve tedavi yanıtlarının değerdendirilmesinde pozitron emisyon tomografisinden de faydalanılmaktadır (80). Kolorektal kanserlerin tanısı ve tedavi yanıtının takibi için kullanılan diğer yardımcı araçlar tümör belirteçleridir. Kolon kanserlerinde kullanılan belirteçler karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen (CA) 19-9'dur. CEA'nin yarı ömrü 2-8 gün olup, post-operatif 7-8 haftalarda normal sınırlara geriler (81). CA 19-9'un ise biyolojik yarı ömrü 7 saat olup, post-op

birkaç hafta içinde normal sınırlara inmektedir (82). Bu tümör belirteçlerinden herhangi birinin seviyelerinde post-operatif dönemde izlenen yükselmelerde öncelikle tümör rekürrensi düşünülür.

2.2.4. Evreleme

Kolorektal kanserleri evrelemek için farklı şemalar geliştirilmiştir. Klinik kararlar için esas teşkil eden International Union Against Cancer tarafından belirlenen TNM sınıflamasıdır (83). TNM sınıflaması hem klinik, hem de patolojik evrelemeye dayanır ve tümörün kan veya lenfatik damarlara invazyonu incelenir. Kolorektal kanserlerin doğru evrelemesi, prognozunu nasıl olacağını öngörebilmek ve uygun tedavi seçeneklerinin seçimi için gereklidir. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesinin 2010 yılında güncellenen hali Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3: Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi

0	Tis	N0	M0
1	T1-T2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0mo	
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
3B	T3-T4A	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
4A	Herhangi T	Herhangi N	M1A
4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b

TNM evreleme sisteminde yer alan tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastaz (M) varlığı parametrelerinin detayları ise şu şekildedir:

Primer Tümör Boyutu (T)

Tx: Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok

T0: Primer tümör gösterilemedi

Tis: Karsinoma insitu

T1: Submukoza tutulmuş

T2: Muskularis propria tutulmuş 9

T3: Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara uzanım göstremekte

T4a: Tümör visseral periton yüzeyine kadar uzanmış (seroza tutulmuş)

T4b: Tümör komşu organ ve dokulara invaze

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf bezi hakkında herhangi bir bilgi yok

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı gösterilemedi

N1: Bir-üç lenf bezi metastazı

N1a: Bölgesel bir lenf bezi metastazı

N1b: Bölgesel iki-üç lenf bezi metastazı

N1c: Bölgesel lenf bezi metastazı olmadan non-peritonize perikolik veya perirektal dokularda veya subserozal, mezenterik tümör depozit (ler)i

N2: Dört veya daha fazla lenf bezi metastazı

N2a: Bölgesel dört-altı lenf bezi metastazı

N2b: Bölgesel yedi veya daha fazla lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz hakkında herhangi bir bilgi yok

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bir organ veya bölgede (örn; bölgesel olmayan lenf nodu) metastaz

M1b: Birden fazla organ veya bölge metastazı

TNM evrelemesine göre kolorektal kanserlerde evreye spesifik 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: SEER (surveillance, epidemiology and results) programı 2010 verilerine göre evre-ölgül % yıllık rölafif sağkalım oranları (84).

Evre	5 yıllık sağkalım tahmini
1	97, 1
2A	87, 5
2B	71, 5
3A	87, 7
3B (T1-T2, N2)	75
3B (T3, N1)	68, 7
3C (T3, N2)	47, 3
3C (T4, N1)	50, 5
3C (T4, N2)	27, 1

2.2.5. Kolorektal Kanser Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserde prognozu belirleyen en önemli parametre evre veya hastalığın anatomik yaygınlığıdır. Ancak kolorektal kanserin heterojen olması ve birçok farklı yolağ ile ilişkisi olduğundan histolojik bulguların hem prognozda hem de tedaviyi belirlemede rolü vardır. Özellikle venöz ve lenfatik invazyon varlığı tümörün mikrometastaz yapma yolağı olduğundan diğer faktörlerden bağımsız kötü prognostik faktördür (85). Perinöral invazyon daha az olguda saptanmakta ve prognostik önemine yönelik görüş birliği yoktur (86, 87). Histolojik olarak hücre içi musin birikimine bağlı taşlı yüzük görünümü %50 den fazla ise taşlı tüzük hücreli karsinom olarak ifade edilir ki bu da kötü prognozla ilişkilidir. Yoğun nöroendokrin diferansiasyon olması yine kötü prognozla ilişkilidir. Patolojik incelemede tümör sınır konfigürasyonu eğer infiltratif ise kötü prognozla ilişkilidir (88).

Histolojik gradeleme bir diğer pronostik faktördür. Klinik bazı özelliklerde prognozu değerlendirmede faydalıdır. Genç hastalarda (30 yaş altı) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Asemptomatik safhada tanı konulması, ilk klinik belirtinin rektal kanama olması daha iyi prognoz göstergesi iken perforasyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonlarla gelen hastalarda da ise prognoz kötüdür.

Moleküler Prognostik faktörler ise hem prognozu belirlemede hem de yeni tedavi yollarını geliştirmede önemlidirler. MSI-H iyi prognostik faktör iken kromozomal 18q kaybı, p53 tümör süpresör gen mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir (89, 90).

2.2.6. Kolorektal Kanseri Tedavisi

2.2.6.1. Cerrahi

Kolorektal kanserlerde tümöral doku en az 5 cm tümörsüz cerrahi sınır korunarak total rezeksiyon yapılmalı ve uygun patolojik evreleme için en az 12 lenf nodu diseke edilmelidir (91, 92). Primer tümör rezeksiyonlarından sonra en sık görülen relaps bölgeleri karaciğer ve akciğerdir. Bu organlardaki uygun metastatik odaklara uygulanacak metastazektomiler ile sağkalım oranlarında artış elde edilebilmektedir. Adjuvan kemoterapi mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmayı ve bunun sonucunda nüksü engellemeyi amaçlamaktadır.

Metastazektomi öncesi ve sonrasında uygulanacak kemoterapi ile relaps riskinde azalma sağlanmaktadır (93). İzole karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon gibi lokal yöntemlerin sistemik tedavi ile birlikte uygulanması durumunda elde edilecek sonuçlar hakkında ise araştırmalar sürmektedir (94).

2.2.6.2. Radyoterapi

Yüksek nüks riski taşıyan kolon kanserinde küratif rezeksiyon sonrası uygulanacak adjuvan radyoterapi ile ortaya çıkabilecek yan etkiler nedeniyle, bu tedavi seçeneğinin standart olarak uygulanması önerilmemektedir. Ancak, uygun lokalizasyonlarda ve irrezektable rezidüel hastalığı olan olgularda bireysel olarak değerlendirilmesi yönünde görüşler mevcuttur (95). Rektal kanserlerde ise preoperatif kemoradyoterapinin (KRT) düşük toksisite oranları ile lokal rekürrensi azaltması ve postoperatif KRT ile karşılaştırıldığında sfinkter korumada etkinliği gösterildikten sonra, klinik evre T3 veya nod-pozitif rektal kanserlerde preoperatif KRT konvansiyonel tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (96).

2.2.6.3. Kemoterapi

İntravenöz fluoropirimidinler: Hem hastalıksız sağkalım (HSK) hem de genel sağkalım (GSK) katkısının belirlenmesinden sonra uzun yıllar 5-fluorourasil (5-FU)/folinik asit (LV) (FUFA) kombinasyonu standart tedavi olarak kullanılmıştır. İnfüzyonel 5-FU ile bolus 5-FU nun karşılaştırmalı çalışmalarında infüzyonel grupta yan etkinin daha az olması ve her iki grupta da HSK ve GSK sürelerinin benzer olması nedeni ile daha çok infüzyonel grup tercih edilmektedir (30).

Oral fluoropirimidinler: Kapesitabine ile bolus 5-FU karşılaştırıldığı çalışmada HSK sonuçları benzer çıkması üzerine adjuvan kolorektal kanser tedavisinde kapesitabine de kullanılmaya başlandı (31). Bir diğer oral ajan UFT (Uracil/tegafur) nin LV ile kombinasyonun 5-FU/LV kombinasyonu ile karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmada HSK ve GSK arasında fark saptanmamıştır (32).

Kombinasyon Rejimler: Metastatik kolorektal kanser tedavisinde etkinliklerinin ortaya çıkmasından sonra hem oxaliplatinin hem de irinotekanın adjuvan uygulandığı çalışmalar yapılmıştır. Başta bevacizumab olmak üzere cetuximab ve panitumumab gibi hedefe yönelik ajanların da adjuvan çalışmalarına eklenerek kür oranları artırılmaya çalışılmıştır. Oxaliplatinin infüzyonel 5-FU/LV eklenerek değerlendirildiği ilk adjuvan çalışması Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)'dir. Evre II ve III 2, 246 hastanın dâhil edildiği bu çalışmada FOLFOX-4 (fluorourasil, foliniak asit, oksaliplatin) ile 5-FU/LV rejimleri karşılaştırıldı. Tüm evrelerde hastaların 5 yıllık HSK karşılaştırıldığında FOLFOX-4 grubunda %73, 3 iken 5-FU/LV grubunda %67, 4 idi (p=0.003). Evre III hastalarda 6 yıllık GSK oranları FOLFOX-4 kolunda %72, 9, 5-FU/LV kolunda %68, 7 saptanırken (p=0.023), evre II hastalarda oxaliplatin eklenmesi faydası saptanmamıştır (%85 ve %83, 3 sırasıyla, p=0.65) (109). Oxaliplatin adjuvan tedaviye eklendiği bir diğer çalışma NSABP C-07 çalışmasıdır. Bu çalışmada klasik Roswell Park bolus 5-FU/LV rejimi ile oxaliplatinli kombinasyonu karşılaştırılmıştır.

Oxaliplatin eklenmesi ile HSK açısından %21 risk azalması elde edilmiş ancak MOSAIC çalışmasına göre grade 3/4 toksisite oranı fazla görülmüştür (101). Her iki çalışmada oxaliplatin alan kolda grade3/4 nöropati oranları daha fazla

görülmüştür. Kapesitabine ve oxaliplatin kombinasyonu ile bolus 5-FU/LV karşılaştırıldığı güvenlik analizi çalışmasında, her iki grubun toksisite profilleri farklı olsada benzer oranda yan etkiler görüldüğü saptanmıştır (102). Etkinliği değerlendiren son çalışma ise Haller DG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çalışmada kapesitabine ve oxaliplatin alan 944 hasta ile 5-FU/LV ve oxaliplatin alan 942 hasta karşılaştırılmış. Relaps oranları kapesitabine kolunda daha az saptanmasına rağmen 3 yıllık HSK ve 5 yıllık GSK oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (103). Adjuvan kolorektal kanser tedavisinde 5-FU/LV eklenen diğer bir ajan ise irinotekandır. İrinotekanın eklendiği 3 büyük randomize çalışmada hem HSK hem de GSK açısından bir fark gözlenmediği hatta toksisiteyi artırdığı saptanmıştır (104). Hedefe yönelik ajanlardan bevacizumabın FOLFOX-6' ya eklenerek uygulandığı randomize çalışmasında herhangi bir yaşam süresi katkısı saptanmamıştır. (105).

2.3. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Trombositler megakaryositlerin sitoplazmik parçalarıdır (110).

Çeşitli hormonal ve immün mekanizmalar trombopoietik hücreleri etkileyerek trombositlerin gelişimi ve dolaşıma salınımını etkilerler. Bunlardan en önemlileri trombopoietin, granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, interlökin 1, tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 6 olarak sıralanabilir (111). Normal koşullarda trombopoietin düzeyi cinsiyetle (erkeklerde anlamlı olarak yüksektir) ve trombosit sayısı ile (trombosit sayısı düşüşü ile artar) etkileşirken OTH değerleri ile ilişkisi yoktur (112).

Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400 x 10³/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (110).

Aterogenezin her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Endotel hasarı sonucu tetiklenen trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve degranülasyonu aterogenezde rol oynamaktadır (113).

Artmış katekolamin düzeyi, stres ve sigara içimi trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırır. Trombosit sayısının artışı, artmış vasküler tromboz riskine eşlik etmektedir. Trombositler damar hasarı veya endotel kaybının olduğu bölgede açığa çıkan subendotel yüzeyle, özellikle kollojenle etkileşirler (114).

2.3.1. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

OTH, tam kan sayımı sırasında rutin olarak çalışılan ve ekstra maliyet gerektirmeyen, kemik iliğinde trombositlerin normal olarak üretilip üretilmediği konusunda fikir veren bir parametredir (115). OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir (116).

Bir kişinin trombosit sayısının yüksek veya düşük olması halinde, bir kemik iliği sorunu olduğu düşünülür. OTH değeri, kemik iliğindeki sorun henüz trombosit sayısına yansımadan, problemin nedenine yönelik fikir verir. Eğer OTH yüksek ise trombosit üretimi artmış, düşük ise azalmıştır. OTH değeri düşük iken trombosit sayısının yüksek olması ise enfeksiyon, inflamasyon veya malignite varlığında reaktif olarak görülmektedir (117). Trombosit morfolojisi trombositin yaşam süresi boyunca değişkenlik göstermez (118).

Normal OTH değerleri antikoagülanolarak sodyum sitrat kullanıldığında 4, 5 - 8, 5fL iken, Etilen Diamin TetraAsetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7 - 13fL (fentolitre) olarak ölçülmektedir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (119). Artmış OTH, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (120). Daha büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olup normal popülasyonda koroner arter trombozu gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul görmüştür. Çeşitli çalışmalarda OTH' nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (121, 122, 123). Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliğine obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (121, 124, 125). Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir (124). Büyük trombositler metabolik olarak

daha aktiftir ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (116, 126). Büyük trombositler daha fazla alfa granüller ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerir. Büyük trombositlerin daha aktif olması, küçük trombositlere göre daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (116). Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış tromboksan A2 sentezi, artmış serotonin, trombosit faktör-4 ve β -tromboglobülin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (127, 128). Diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan artmış agregasyon, artmış membran reseptör ekspresyonu ve artmış vazoaktif molekül üretimi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (124). OTH değerleri preeklampsinin ağırlığı ile korelasyon göstermekte olup hastalığın takibinde hastalığın ağırlığını belirlemede de gösterge olabilir (129). İnflamatuvar barsak hastalıkları ve OTH değerlerini inceleyen çalışmalarda vardır. Bu çalışmaların sonuçları da göstermiştir ki İnflamatuvar barsak hastalıkları seyrinde, hastalık aktivitesini göstermede OTH ucuz, hızlı ve güvenilir bir test olarak kullanılabilir (130). Bu konuda yapılmış diğer çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde OTH, akut iskemik olaylarda yükselmekte, akut olay düzeldikçe normalleşmeye başlamaktadır (131). Bazı çalışmalarda yüksek OTH değerleri tromboz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (132).

2.3.1.1. OTH' nin Ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA ile, ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (133). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar. Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalır (133, 134). Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37°C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar (133). Mansour Siavash ve arkadaşları OTH'ni EDTA ve sodyum sitrat kullanarak ölçüp karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (135). Bath ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda OTH ölçümünün EDTA

kullanılarak yapıldığını ve bunun da trombositlerde şişmeye neden olduğunu göz önünde bulundurarak OTH'ni sodyum sitrat kullanarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada hipertansif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (136).

2.3.1.2. OTH'yi Değiştiren Durumlar

Tablo 5: OTH' yi Değiştiren Durumlar

OTH Artıran Durumlar
* Akut koroner sendromlar
* Akut iskemik olaylar
* Kadınlar (hormon replasman tedavisi)
* Aterosklerotik hastalıklara (Ateroskleroz, Renal arter stenozu)
* Diabet
* Hipertansiyon
* Obezite
* Hiperkolesterolemi
* İnfeksiyonlar
* İnflamatuvar barsak hastalıkları
* Hematolojik hastalıklar (İdiyopatik Trombositik Purpura, Aplastik Anemi)
OTH Azaltan Durumlar
* Romatizmal kalp hastalığı
* Kronik böbrek yetmezliği
* Nefrotik sendrom
* Akutpoststreptokoksik glomeruonefrit

Akut Koroner Sendromda OTH

Koroner arter trombozu oluşumunda trombositler önemli rol oynarlar. Yüksek OTH, daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir ve myokard infarktüsü için bir risk faktörü olabilir (137). Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH'nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır (120).

Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler

anstable anjında koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (138, 139). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH' nin artışı reinfarkt riskini artırır (140, 141).

Sigara ve OTH

Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir (115). Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (142). Uzun süre sigara kullanan (en az 5 yıl, günde 20 adet sigara) 121 hastada yapılan bir çalışmada sigarayı bıraktıktan birkaç ay sonra OTH de anlamlı azalma ile birlikte antiagregan ajanlara yanıtta belirgin artış saptanmıştır (143).

Hipertansiyon ve OTH

Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler. Bu aktivasyon özellikle hipertansiyonun renin angiotensin sistemine etkisi, artmış reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkışı, kalsiyum sinyal mekanizmalarındaki değişiklikler, endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit biyoyararlanımındaki azalma ile ilişkilidir (144) Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, hipertansiyon (HT) ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır (145).

Hiperlipidemi ve OTH

Tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla tromboksan A2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda dev trombositler görülmüştür (146).

Serebrovasküler olay ve OTH

İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır (10, 36). OTH' de her 1 fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (147).

Egzersiz ve OTH

Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer (115).

Obezite ve OTH

Obezite, OSAS'a eğilimi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise OSAS'lı obez hastalarda hipokseminin trombosit aktivasyonunu dolayısı ile OTH'ni arttırdığı gösterilmiştir (148).

Kanser ve OTH

Ortalama trombosit hacmi rutin tam kan sayımı ile birlikte çalışılan, ek maliyet yada girişim gerektirmeyen bir tetkiktir. bu nedenle diğer bir çok hastalıkla olduğu gibi kanser türleri ile de ilişkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kanser hücreleri ve trombositler arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Trombositoz ile kanser arasındaki ilişki ilk kez 1964 yılında Levin ve Conley tarafından tanımlanmıştır (149). Yapılan bazı çalışmalarda kanserli hastalarda trombosit sayılarının arttığı ve tromboembolik olayların daha sık görüldüğü saptanmıştır (150, 151).

Kanserli hastalarda trombosit sayılarının arttığı ortak bir görüşken, OTH değerleri konusunda oldukça farklı sonuçlar vardır. Kolorektal kanserli 221 hastayı 110 sağlıklı kontrolle karşılaştıran bir çalışmada, kanserli grupta trombosit sayısının yüksek iken OTH değerlerinin sağlıklı grupla benzer olduğu görülmüştür (152). Çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında tümör hücrelerinin platelet agregasyonu meydana getirme kapasiteleri olduğu ve bu kapasitenin tümörün metastatik potansiyeli ile korele olduğu görülmüş (153). Trombositlerin granullerinde bir çok angiogenez regülör proteinleri taşıdıkları, bu regülör proteinlerin de sağlıklı insanlar ve malignitesi olanlarda normal aralıkları tanımlanmıştır (154).

OTH tromboz ilişkisi

Laboratuvar tekniklerinde ortaya çıkan son gelişmeler trombositlerin tromboz, bağışıklık, enflamasyon ve angiogenezde üstlendiği rollerin anlaşılması için yeni ufuklar açmıştır (155). Bu gelişmelerin sonucunda artık trombosit aktivasyonu

vasküler tromboz için bir terapötik hedef olarak görülmeye başlanmıştır (118). Bu konuda yapılan ileri araştırmalarda trombositlerin venöz tromboembolizmdeki rolünün önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Anormal venöz akım ile aktive olan trombositlerin eritrositler, endotel hücreleri, nötrofiller, monositler ve salınan fibrinojen, doku faktörleri gibi ajanlarla etkileşime girmesiyle venöz tromboembolizme yol açan mekanizma ortaya çıkar (156).

Trombosit aktivasyon tromboz ve inflamasyona eğilimli hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Çok sayıda trombosit belirteçleri, ortalama trombosit hacmi (OTH) dahil olmak üzere, tromboz ve inflamasyonla bağlantıları incelenmiştir. Ancak venöz tromboz ile direkt olarak OTH ilişkisini inceleyen nisbeten az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda OTH artışı ile derin ven trombozu (157), pulmoner tromboemboli (158) ve pulmoner hipertansiyon (159) arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Özellikle ileriye dönük çalışmalarda ve meta-analizlerde elde edilen kanıtlar incelendiğinde, OTH artışı ve tromboz riski arasında bir korelasyon göstermektedir (118). 25.923 kişide yapılan bir çalışmada altta yatan bir neden olmayan populasyonda OTH 9, 5 fl üzeri olan hastalarda, OTH 8, 5 ten düşük olan hastalara oranla 10 yıllık takipte venöz tromboemboli riski 1, 5 kat daha fazla bulunmuştur (9, 160).

2.3.2. Trombosit Dağılım Aralığı (TDA)

TDA da de OTH gibi trombosit aktivitesini gösteren, tam kan sayımı esnasında rutin olarak çalışılan basit tetkiklerdendir. Trombosit aktivasyonu ile TDA de OTH ile benzer şekilde artar (161). Trombosit aktivasyonu değerlendirilmesinde OTH ni inceleyen birçok çalışma olmakla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda TDA trombositlerin aktivasyonunda marker olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. OTH ve TDA de meydana gelen trombosit aktivasyonuna bağlı artışın trombositlerdeki şişme ve psödopod oluşumuna bağlı olduğu hipotezi öngörülmektedir (161). Trombositlerin psödopod sayısı ve boyutlarındaki değişiklik oranı TDA yi etkiler (162). OTH ve TDA değerlerindeki değişimi inceleyen bir çalışmada trombosit aktivasyonu oluşan durumlarda ile TDA ve OTH değerlerinin istatistiksel anlamlı derecede arttığı görülmüş (161). Elektron mikroskopi

incelemelerinde aktivasyon ile trombositlerin psodopodlarında oluşan değişimler sonrası şekillerinin diskoidden sferiğe dönüştüğü ve boyutlarının arttığı görülmüş (163). Yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalığında ve orak hücreli anemi vazookluzif krizinde TDA değerlerinin arttığı gösterilmiştir (164, 165, 166). Vazookluzif krizde koagulasyon artışı bu TDA artışına bağlı olduğu düşünölmektedir (166). Ancak bazı çalışmalarda ise platelet parametrelerinin platelet aktivasyonun değerlendirilmesinde tek başına kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (167). Büyük ve değişken boyutta trombositler hemoraji ve myeloproliferatif hastalıklar gibi bazı klinik durumlarda da trombosit aktivasyonu yokken saptanabilir (161). Ayrıca sağlıklı insanlarda da trombosit şekil ve boyutları değişiklikler gösterebilir. Bu açıdan seri OTH ve TDA ölçümlerinin daha yararlı olabileceği düşünölmekle birlikte, gelececek trombosit aktivasyonu belirlenmesinde pratik olmayacaktır (161).

Yapılan bir çalışmada kan örneği alındıktan sonra çalışılmasına dek geçen süre arttıkça TDA değerlerinin daha düşük saptandığı görölmüştür (162). TDA nin trombosit aktivasyonunda OTH den daha spesifik bir gösterge olabileceğini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Koagulasyon aktivasyonu değerlendirilirken OTH ve TDA nin birlikte gözönüne alınmasının daha yararlı olabileceği düşünölmektedir (161).

2.4. Çalışmamızda Kullanılan Kemoterapötik İlaçlar ve Özellikleri

2.4.1. Fluorourasil

Florlanmış bir primidin analogudur (167). Bazı tümör türlerinde hücrelerin, bir primidin bazı olan urasil'i normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığının gözlenmesi üzerine sentez edilmiş bir ilaçtır. Vücutta önce fluorouridilata ve daha sonra bir dezoksinukleotid olan flourodezoksiuridilata (5fluoro-2'-dezoksiüridin 5'-monofosfat) yani FdUMP'ye dönüştüröldükten sonra etkinlik kazanır (168). Bu aktif metabolit, folatlı kofaktör olan N5-10 metilentetrahidrofolat ile birlikte timidilat sentaz ile birleşerek üçlü kompleks yapar ve timidilat sentaz enzimini inhibe eder. Timidilat (timin'in dezoksiribotid'i) oluşması azalınca, hücrede timin sentezi bozulmuş olur ve DNA sentezi duraklar. Fluorourasil, ikincil bir mekanizma ile de

sitotoksik etki yapar. Fluorourasil'den vucutta oluşan fluorouridilat (FUMP), RNA yapısına katılır ve böylece RNA fonksiyonlarını ve protein sentezini bozar (169, 170). 5-FU'nun en önemli antitümör etkisi timidilat sentazın inhibisyonu şeklinde açıklanabilir (171).

5-FU hücre siklusundaki S fazına etkilidir. Bu nedenle çoğalan hücreler üzerinde, istirahat halindekiyle göre daha fazla sitotoksik etki yapar; fakat döneme-özgü olma özelliği diğer antimetabolit ilaçlarındaki kadar belirgin değildir (172). 5-FU'nun vucutta dağılımı iyidir, beyine ve BOS'a geçer (173). Başta karaciğerde olmak üzere bir çok dokuda metabolize olur. Oral biyoyararlanımının değişkenliği nedeni ile ağız yolundan ziyade, İV enjeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır.

Eliminasyon yarılanma ömrü 0, 3 saattir (172). Fluorourasil, solid tümörlerin tedavisinde endikedir. Yaygın kolorektal kanser ve meme kanserinin adjuvant tedavisinde tek başına kullanılabilir.

Ayrıca over, mesane, uterus serviks, endometriyum, prostat, baş ve boyun, pankreas ve karaciğer kanserinin tedavisinde kullanılabilir (173).

5-FU potent bir radyasyon duyarlaştırıcısıdır. Bu yüzden lokal ilerlemiş baş-boyun, özefagus, akciğer ve rektum tümörlerinin primer tedavisi için radyoterapi ile eř zamanlı olarak kullanılabilir (171, 172).

5-FU'nun başlıca yan etkileri gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği depresyonudur. Anoreksi, bulantı ve kusma en sık görülenidir. 5-FU'nun tedavi sırasındaki toksisitesinin en erken semptomları da anoreksi ve bulantıdır. Mukozitler (stomatit, özefagofarenjit ve diyare), doz kısıtlayıcı yan tesirlerdir. Belirgin lökopeni yapabilir, trombositopeni genellikle belirgin olmaz.

Kardiyotoksisite 5-FU'nun nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Alopesi, onkolizis, dermatit, pigmentasyon gibi cilt toksisitesi belirtilerine neden olabilir. Somnolans, serebellar ataksi ve yukarı motor nöron belirtileri gibi nörotoksik yan etkileri ve epifora, blefarit, konjonktivit, skatrisyel ektropion, nazolakrimal kanal stenozu gibi oküler toksisite belirtilerine neden olabildiği bildirilmiştir (167, 172, 174).

2.4.2. Kalsiyum Folinat

Leukovorin (folinik asit) ilk kez 1948 yılında tanımlandı (175). 2 yıl sonra metotrexat toksisitesi tedavisinde kullanılmaya başlandı. Metotrexat toksisitesinde bloke olan dihidrofolat reduktaz basamağını atlayarak folat siklusuna katılır (176). Yüksek doz folik asit antagonistleri alımı sonrası tedavide kullanabileceği gibi bir çok kanser türünde keoterapotik olarak fluorourasil ile kombine kullanılır (176).

Kalsiyum folinat, folat antagonistlerinin, örneğin metotreksatın etkisine karşı çıkarak bunların toksisitesini ortadan kaldırır. Fluorourasil ile kombine uygulandığında fluorourasil in antikanserojen etkisini artırır. 5-FU timidilat sentazı inhibe eder, bu pirimidin biyosentezinde anahtar rolü oynayan bir enzimdir. Kalsiyum folinat, intraselüler folat havuzunu artırarak, timidilat sentaz inhibisyonunu artırır. Bu şekilde 5FU-timidilat sentaz kompleksi stabilize olur ve etkinliği fazlalaşır.

İntravenöz uygulamadan 10 dakika sonra doruk serum düzeyine ulaşır. Etkin yarı ömrü 32-35 dakikadır. Metabolitleri %80-90 idrar ve %5-8 dışkıyla atılır (177, 178).

Yan etkileri arasında çok sık olmamakla birlikte gastrointestinal toksisite bulunur. Özellikle yüksek fluorourasil leukovorin kombinasyonlarında gastrointestinal toksisite sık görülebilir. Cilt döküntüleri, wheezing, alerjik reaksiyonlar, anafaksi gelişebilir. Hematolojik yan etkisi ise trombositozdur. Pernisyöz anemi ve b12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemide kontraendikedir. Fluorourasil ile uygulandığında fluorourasilin bulantı kusma gibi gastrointestinal yan etkilerini artırır (177, 178).

2.4.3. İrinotekan

İrinotekan camptothecin'in suda çözünebilen, semisentetik türevi olan bir topoizomeraz I inhibitörüdür. Camptothecin ise Camptotheca acuminata ağacından elde edilmiş bir alkaloiddir. (179, 180).

Topoizomeraz I tüm hücre tiplerinde, hücre siklusunun tüm evrelerinde ortaya çıkan bir enzimdir. DNA (deoksiribonukleik asit) sarmalının replikasyonu sırasında görevlidir. Hücre replikasyonu sırasında Topoizomeraz I çift sarmal DNA'ya sıkıca tutulur ve bir zincirin ayrılmasına izin verir (181). İrinotekan

topoizomeraz I'in güçlü bir inhibitörüdür, topoizomeraz I ile bağlanır ve onarım esnasında zincirin ve topoizomeraz I'in ayrılmasını engeller. Replikasyon sırasında gerekli kırılmayı önler ve hücre bölünemez. İrinotekanın sitotoksik etkisi için DNA replikasyonu gerekir. İrinotekan S fazına spesifik bir ajandır. Malign hücreler normal hücrelerden daha fazla topoizomeraz I düzeyine sahiptir. Bu nedenle malign hücreler topoizomeraz I inhibisyonuna daha hassastır (182).

İrinotekan bir ön ilaçtır, karboksilesteraz enzimi irinotekanı SN-38'e dönüştürür, bu aktif metabolit de ökaryotik DNA topoizomeraz I enzimini inhibe ederek etki gösterir (183). SN-38 en potent kamptotekan ürünü olup ve irinotekandan 250-1000 kat daha güçlüdür, ancak irinotekanın plazma konsantrasyonu daha yüksektir (181, 182, 184).

Daha önce bolus 5-FU almış ilerlemiş kolorektal kanserli hastalarda ikinci sıra tedavi olarak tek ajan irinotekan iki randomize çalışmada destek tedavisi ve devamlı infüzyon olarak verilen 5-FU ile karşılaştırılmış. İrinotekan kullanan hastalarda medyan toplam sağ kalımda ortalama 2-3 ay iyileşme saptanmıştır (185). İrinotekanın başlıca toksik etkileri diyare, kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma ve alopesiyi içerir.

2.4.4. Docataxel

Taksan sınıfı bileşikler (paklitaksel ve dosetaksel) son yılların en önemli kanser kemoterapötiklerindedir. Dosetaksel, Avrupa'da yetişen *Taxus baccata*'nın yapraklarından ekstre edilen 10-deasetilbakkatin 3'ten yarısentez sonucu elde edilmiştir. Dosetaksel antitümör etkilerini, hücrede mikrotubullerin toplanmasını arttırmak ve depolimerizasyonunu önleyerek stabil mikrotubul toplulukları oluşturmak suretiyle göstermektedir (186, 187).

Meme kanseri, over kanseri, akciğerkanserleri, baş boyun kanserleri, metastatik mide kanseri, özofagus kanseri gibi birçok kanser türünde kullanılır (187, 188).

Başlıca atılımı karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Metabolitleri esas bileşiklerine göre inaktif veya daha az sitotoksik özelliktedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan

hastalarda değişen metabolizma ve atılımına bağlı olarak toksisite olasılığı artmaktadır (188, 189, 190).

Yan etkilerinden en önemlileri kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişen nötropeni, saç dökülmesi, gastrointestinal sistem etkileri ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Lineer farmakokinetik etki gösteren bir ilaç olup doz sınırlayıcı yan etkisi nötropenidir. Uzun süreli uygulamalarda daha sık olmak üzere stomatit, mukozit, kas ve eklem ağrıları gibi yan etkileri de ortaya çıkabilir (172, 191). Dosetaksel ile tedavi edilen hastaların 2/3'ünde ciltte eritem, kuruluk ve/veya makulopapüler döküntü şeklinde yan etkiler görülmüştür (192)

2.4.5. Sisplatin

İlk olarak 1965 yılında Rosenberg ve arkadaşları tarafından sıvı ortamda platin elektrodlarının oluşturduğu elektriksel alanın bakteri çoğalması üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan deneyler sırasında, elektroddan sıvıya geçen platin türevlerinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları farkedilmiş ve bu gözlem sayesinde sisplatin bulunmuştur. (177, 178). DNA çift zincirinde zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlanma yapar, bu nedenle etki mekanizması alkilleyici ajanlara benzer. Döneme özgül olmayan bir ilaçtır (177).

Mide barsak kanalından absorbe edilmez, sadece intravenöz uygulanır (11). Dokulara, plazma proteinlerine %90 geri dönüşümsüz bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 60 saat kadardır (11). İdrar yolu ile atılır (178).

Geniş spektrumlu bir antikanser ilaçtır. Testis, over, mesane, prostat, serviks, özofagus ve akciğer kanserleri, baş boyun kanserleri, osteojenik osteosarkom ve nöroblastoma gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılır (177, 178). Ayrıca ilginç bir özelliği de tümörlerin radyoterapiye duyarlılığını artırmasıdır (178).

En ciddi yan etkisi doza bağımlı olarak akut böbrek yetmezliği yapmasıdır. Glomeruler filtrasyonu bozması nedeniyle hastanın tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarının iyi olması ve iyi hidrate edilmesi sağlanmalıdır (177, 178). Aminoglikozidler nefrotoksik etkilerini artırdığından sisplatin ile birlikte kullanılmamalıdır (177).

Geçici lökopeni ve trombositopeni ile seyreden hafif-orta kemik iliği baskılanmasına neden olur. Ototosik bir ilaçtır, ve ototosik etkisi diürezle düzelmez. Hipomagnezemi, hipokalsemi, hipofosfatemide gibi elektrolit bozuklukları yapabilir (178). Belirgin bulantı, kusma hemen hemen tüm hastalarda görülür. Antiemetiklerle sisplatine bağlı bulantı ve kusmayı kontrol altına almak zor olabilir (177, 178). Hiperürisemi, hemolitik anemi ve kardiyak bozukluklar sisplatinin nadir yan etkileridir. Uygulamadan sonra anafilaksi benzeri reaksiyonlar da geliştiği bildirilmiştir (178). Bazı çalışmalarda sisplatinin trombositler ve endotelial hücreleri aktive ederek protrombotik bir duruma neden olduğu da gösterilmiştir (193).

2.4.6. Oksaliplatin

Klinikte kullanılan platin kompleksi bir bileşik olan oksaliplatin, sisplatin yapısından ayrılan ligand olan klor atomlarının yerine oksalat ligandının geçmesi ile oluşan platin kompleksidir. Oksaliplatin, sisplatine karşı direnç gösteren bazı kanser türlerinde de etkilidir (194).

Platin grubu ajanların sitotoksik özelliklerinden dolayı DNA hasarı oluşur (195). Sisplatin gibi oksaliplatin de 0, 28 saat gibi kısa bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Oksaliplatin tek ajan olarak, klinikte bir çok solid tümörde antitümör etki göstermiştir ve ayrıca lökoverin ve 5FU ile FOLFOX uygulamasının bir parçası olarak metastatik kolon kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (196).

Kreatin klirensi 20 ml/dk üzerinde olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez (178). Doz kısıtlayıcı başlıca yan etkisi periferik duyuşal nöropatidir (177, 178). Platin bileşikleri sitotoksik etkilerini apoptozise neden olmak suretiyle gösterirler. Hücre bölünmesi sırasında DNA eklentileri oluşturarak DNA kopyalama ve uyarmasını bloklarlar ve bu hücrenin ölümüyle sonuçlanır. Sisplatin ve oksaliplatinin oluşturduğu periferik nörotoksisitenin altında yatan mekanizmanın, en azından kısmen, nöronal DNA'ya doğrudan bağlanma yoluyla oluştuğu tahmin edilmektedir (197).

Diyare bulantı kusma gibi yan etkiler görülebilir. Larengospazm dahil çizgili kas spazmı yapabilir (177). Hematolojik toksisiteler meydana getirebilir (178).

2.4.7. Bevacizumab

Bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ne karşı rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilmiş intravenöz olarak verilen bir monoklonal antikordur ve metastatik kolorektal kanserlerinde standart tedaviye ek hedefe yönelik ajan olarak kullanılır (198). VEGF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır (199).

VEGF reseptör 1 in pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır (34). VEGFR2 ise mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (200). Endotel hücrelerine ek olarak hemopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncü hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde ve bazı tümör hücrelerinde (küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme ve mide kanseri) bulunur (201).

VEGF esas olarak trombositlerden salınır. Trombositlerin alfa granülleri içerisinde deoplanmış halde bulunur. Bevacizumab uygulamadan sonra saatler içinde VEGF salınımını yaklaşık %97 oranında bloke eder (202). Anti-VEGF ilaçlarla yapılmış güvenlik çalışmaları ile birlikte VEGF molekülünün vücuttaki etkilerinden yola çıkılarak VEGF inhibisyonu ile beklenebilecek olası sistemik toksik etkilerden bahsedilebilir.

En sık görülen yan etkiler; gastrointestinal perforasyonlar, hemoraji ve arteriyel tromboembolidir. Bevasizumab metastatik kolon veya rektum kanserli hastalardaki ciddi gastrointestinal perforasyon vakaları ile ilişkilendirilmiştir (203).

VEGF hematopoezde öncü hücrelerin salınım ve olgunlaşmasında etkilidir. Granülosit ve makrofajların koloni oluşturmasında büyüme faktörleri de yer alsa da bu durum esas olarak otokrin regülasyonla ilişkili olduğundan VEGF inhibisyonundan etkilenmesi beklenmemektedir (204). Vasküler endotelial büyüme faktörü damar yaşam faktörü olarak görev yaptığı için VEGF inhibisyonunda iskemik değişiklikler gelişip gelişmeyeceği bilinmemektedir (203).

Çalışmalarda ortaya çıkan en belirgin yan etkiler hipertansiyon, proteinuri, tromboz, kanamaya meyil, yara iyileşmesinde gecikme olarak ortaya çıkmaktadır. Daha nadiren hayatı tehdit edici olaylar (arteriyel trombotik olaylar, gastrointestinal

perforasyon ve masif hemoptizi) bildirilmiştir. Bevacizumabın bilinen başlıca böbrek yan etkileri arasında proteinuri ve hipertansiyon gelişimi dikkat çekmektedir (205). Bevacizumab anlamlı derecede artmış hipertansiyon riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bevacizumaba bağlı hipertansiyon oral antihipertansif ilaçlarla düzenlenmektedir (206, 207). Yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastaların yakın takibi önerilmektedir.

2.5. Uygulanan Kemoterapi Protokolleri

2.5.1. FUFA Kemoterapisi

FUFA kemoterapisi için değişik uygulama protokolleri mevcuttur. Çalışmamıza alınan mide ve kolorektal kanserli hastalara 400 mg/m² fluorourasil ve 400 mg/m² folinik asit intravenöz puşe uygulandıktan sonra 46 saatte 1000 cc serum fizyolojik içerisinde 2400 mg/m² fluorourasil sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulandı. Bu kemoterapi her 15 günde bir kez tekrarlandı. Her uygulama öncesi tam kan sayımı rutin olarak çalışıldı.

2.5.2. FOLFİRİ (fluorourasil, folinik asit, irinotekan)

Mide kanserli hastalarda 15 günde bir kez olmak üzere irinotekan 180mg/m² 2 saatte 500 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz infüzyon, folinik asit 400mg/m² 2 saatte 250 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz infüzyon olarak uygulandı. Folinik asit uygulamasından sonra 400 mg/m² fluorourasil intravenöz puşe olarak uygulandı. Sonrasında hastaya fluorourasil 2400 mg/m² 46 saatte 1000 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz infüzyon ile uygulanarak küre son verildi. her uygulamadan 14 gün sonra tam kan sayımı değerleri çalışıldı.

2.5.3. DCF

İlacın verildiği 1. günden başlamak üzere her 21 günde docataksel 75mg/m² 1. gün 150 cc %5 dekstroz içerisinde 1 saatte intravenöz infüzyon olarak uygulandı.

Berberinde sisplatin 75mg/m² 1000 cc serum fizyolojik içerisinde 4 saatte 1. gün ve fluorourasil 750mg/m² 1000 cc serum fizyolojik içerisinde 24 saatte intravenöz infüzyonla 1, 2, 3, 4 ve 5. günler uygulandı. her uygulamadan 14 gün sonra tam kan sayımı değerleri rutin olarak çalışıldı.

2.5.4. FOLFOX

FOLFOX kemoterapisi alan hastalara 85mg/m² oksaliplatin 250 cc % 5 dekstroz içerisinde, eşzamanlı olarak 400 mg /m² folinik asit 100 cc serum fizyolojik içerisine konularak 2 saatte intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Sonrasında 400 mg /m² iv puşe fluorourasil intravenöz puşe olarak verildi ve 2400 mg/m² fluorourasil de 1000 cc serum fizyolojik içerisinde 24 saatte intravenöz infüzyonla uygulandı. Bu tedavi her 15 günde bir kez uygulandı. Her uygulama öncesi tam kan sayımı yine rutin olarak tüm hastalardan çalışıldı.

2.5.5. FOLFIRI-B (fluorourasil, folinik asit, irinotekan-bevacizumab)

Kolorektal kanserli hastalarda 15 günde bir kez olmak üzere irinotekan 180 mg/m² 2 saatte 500 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz infüzyon, folinik asit 400 mg/m² 2 saatte 250 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz infüzyon olarak uygulandı. Folinik asit uygulamasından sonra 400 mg/m² fluorourasil intravenöz puşe olarak uygulandı. Sonrasında hastaya fluorourasil 2400mg/m² 46 saatte 1000 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz infüzyon ile uygulandı. Son olarak hastaya bevacizumab 5mg/kg dozunda 100 cc serum fizyolojik içerisinde intravenöz olarak uygulandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında 1 ocak 2008- 30 nisan 2012 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezine başvuran mide kanseri ve kolorektal kanser tanısı almış 654 mide kanseri ve 704 kolorektal kanser tanısı almış hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. 169 mide kanserli hasta ve 176 kolon kaserli hasta belirlenen kriterleri karşıladı ve çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçiminde uygulanan kriterler tablo 6 da gösterilmiştir

Tablo 6: Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1 Trombotik veya hematolojik bir hastalığın bulunması
2 Trombosit fonksiyonunu bozan herhangi bir ilaç kullanımı
3 Böbrek ya da karaciğer yetmezliği bulunması
4 Kronik bir enfeksiyon bulunması
5 Kemoterapi protokolü öncesi, ortası ve bitiminde en az bir kez çalışılmış kan sayımı değeri olmayan hastalar
6 Tedavi süresi 1 aydan kısa süren hastalar
7 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalar

Hasta dosyaları ayrıntılı olarak incelenerek aldıkları kemoterapi türü, bu kemoterapiden kaç kür aldığı, kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, hematolojik bir hastalığı olup olmadığı incelendi. Yaş ve cinsiyet gibi dermografik bilgileri kayıt altına alındı. Hastaların progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) süreleri hesaplandı. Hasta dosyaları ayrıntılı olarak taranarak kemoterapi aldığı süre içerisinde venöz yada arteryal tromboembolik olay saptanıp saptanmadığı incelendi. Her iki grupta hastalar aldıkları kemoterapi protokolüne göre tasnif edildi. Metastatik olan ve olmayan olarak hastalar iki ayrı grupta değerlendirildi.

Kliniğimizde mide ve kolorektal kanser tanısı ile kemoterapi alan hastalardan rutin olarak her kemoterapi seansından 1 ile 3 gün önce, ve her seans sonrasında 12 ile 15. günler arasında tam kan sayımı değerleri çalışılmaktadır.

Tam kan sayımı işlemi hastanemizde hematoloji laboratuvarında EDTA lı tüpler içerisine alınan yaklaşık 3 mililitre venöz kan örneğinden Beckman Coulter

LH 780 marka cihaz kullanılarak yapılmaktadır. Hastalarımızın kan örnekleri laboratuvarında kan alma bölümünde alındıktan sonra laboratuvarın yoğunluğuna göre en kısa sürede cihaza verilmektedir. Kan örneğinin cihaza verilme işleminden itibaren tam kan sayımı sonucunun alınması 60 ile 90 saniye arasında bir süre almaktadır. Hastadan kan örneğinin alınması ile tetkikin sonuçlanması arasında geçen süre laboratuvarın yoğunluğuna göre 10 ile 60 dakika arasında değişmektedir.

Kemoterapi öncesi değer olarak tüm hastaların ilk kemoterapi seansı öncesinde çalışılan son tam kan sayımı tetkikleri dikkate alındı. Kemoterapi ortası değerleri olarak yanıt değerlendirme sırasında ya da aldığı kemoterapi protokolü sayısının ortasına gelen kürü öncesinde çalışılan tam kan sayım değerleri alındı. Kemoterapi sonrası değer olarak ise son kemoterapi seansından sonra kontrolde çalışılan ilk kan sayımı değeri alındı. Her hasta için belirtilen zamanlarda yapılan tam kan sayımlarından OTH, TDA, ve trombosit sayısı değerleri kaydedildi. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılarak analiz edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kriterleri karşılayan mide kanseri tanılı 169 ve kolon kanseri tanılı 176 hasta olmak üzere toplam 345 hasta dahil edildi. Tüm hastalar kemoterapi öncesi klinik değerlendirmelerinde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası ile değerlendirilmiş olup ECOG skoru 3 ve 4 olan hastalardı. Hastalarla ilgili demografik bilgiler ve klinik özellikleri tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Mide kanseri	Kolorektal kanser
Yaş	58+-13 (23-80)	60+-11 (25-80)
Erkek	111 (%65, 7)	79 (%44, 9)
Kadın	58 (%34, 3)	97 (%55, 1)
Diyabetes mellitus	17 (%10, 0)	8 (%4, 5)
Hipertansiyon	19 (%11, 2)	33 (%18, 7)
KOAH	4 (% 2, 3)	0 (% 0)
Diğer kronik hastalıklar (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı vb.)	5 (%3)	0 (% 0)
Çalışma süresince ex olan hasta sayısı	45 (%26, 6)	18 (%10, 2)
Çalışma sonunda yaşayan hasta sayısı	124 (%73, 4)	158 (%89, 8)
Çalışma başlangıcında metastatik hasta sayısı	74 (%43, 8)	56 (%31, 8)
Çalışma başlangıcında metastaz olmayan hasta sayısı	95 (%56, 2)	120 (%68, 2)

Mide ve kolorektal kanserli hastalar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ancak mide kanseri grubunda erkek hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p=0, 048).

Çalışmaya alınan mide kanserli hastaların patoloji raporları incelendiğinde histopatolojik alt tipi 141 (%83, 4) hastada adenokanser iken 28 (%16, 6) hastada taşlı yüzük hücreli kanser olarak raporlandığı görüldü. Kolorektal kanserli hastaların ise tümü adenokanser tanısı alan hastalardı. Mide kanseri tanılı hastaların 95 (%56, 2) inde adjuvan kemoterapi verilmişken 74 (%43, 8) ü metastatik hastalık olarak kabul edilmiş ve kemoterapi almıştı. Kolon kanserli hastaların ise 56 (%31, 8) sı metastatik hasta grubundayken 120 (%68, 2) hastaya adjuvan kemoterapi verilmişti. Kolorektal kanserli

hastalarda adjuvan kemoterapi alan hasta oranı daha fazla olmakla birlikte her iki grupta da hastaların çoğunu adjuvan kemoterapi alan hastalar oluşturmaktaydı.

Mide kanserli 108 hastaya (%63, 9) FUFA, 50 hastaya (%29, 6) DCF, 11 hastaya (%6,5) da FOLFIRI kemoterapi rejimleri uygulanmıştı. DCF ve FOLFIRI alan hastaların tümü metastatik iken FUFA alan 108 hastadan 95 (%88) i metastatik olmayan 13 ü (%12) metastatik hasta grubundaydı.

Tablo 8: Mide Kanserli Hastaların Kemoterapilere Göre Dağılımı

	FUFA	FOLFIRI	DCF	TOPLAM
Metastaz var	13 (%7, 7)	11 (%6, 5)	50 (%29, 6)	74 (%43, 8)
Metastaz yok	95 (%56, 2)	0 (% 0)	0 (% 0)	95 (%56, 2)
Toplam Hasta sayısı	108 (%63, 9)	11 (%6, 5)	50 (%29, 6)	169 (%100)

Kolorektal kanser tanılı hastalardan ise 75 hastaya FUFA (%42,6) 63 hastaya FOLFOX (%35,8) ve 38 hastaya da (%21,6) FOLFIRI-B kemoterapileri uygulanmıştı. FUFA alan hastaların tümü adjuvan kemoterapi almışken, FOLFOX kemoterapisi uygulanan hastaların 45 (%25,5) i adjuvan olarak ve 18 (%10,2) i metastatik hasta grubunda idi. FOLFIRI-b kemoterapisi uygulanan hastaların tümü metastatik kabul edilen hastalardan oluşmaktaydı.

Tablo 9: Kolorektal Kanserli Hastaların Kemoterapilere Göre Dağılımı

	FUFA	FOLFOX	FOLFIRI-B	TOPLAM
Metastaz var	0 (% 0)	18 (% 10, 2)	38 (%21, 6)	56 (%31, 8)
Metastaz yok	75 (%42, 6)	45 (%25, 6)	0 (% 0)	120 (% 68, 2)
Toplam Hasta Sayısı	75 (%42, 6)	63 (% 35, 8)	38 (%21, 6)	176 (%100)

Mide kanserli hastaların kemoterapi öncesi ortalama trombosit sayıları 288.343 +-108.064 (53.000-661.000), ortalama trombosit hacmi 8, 33+-1, 15 (6, 00-11, 60) trombosit dağılım aralığı 16, 72 +-0, 74 (14, 90-20, 30) bulundu hacmi kolon kanserli hastalarda ise ortalama trombosit sayıları) 291.744+-100.041, ortalama trombosit 8, 02+-1, 05 (5, 50-12, 00) trombosit dağılım aralığı ise 16, 70+-0, 57 (15, 60-18, 50) bulundu.

Kemoterapi öncesi değerlere baktığımızda mide kanserli ve kolorektal kanserli hastalar trombosit sayısı ve dağılım aralığı değerleri açısından benzerken ortalama

trombosit hacmi değerleri mide kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte her iki grupta da normal aralıktaydı.

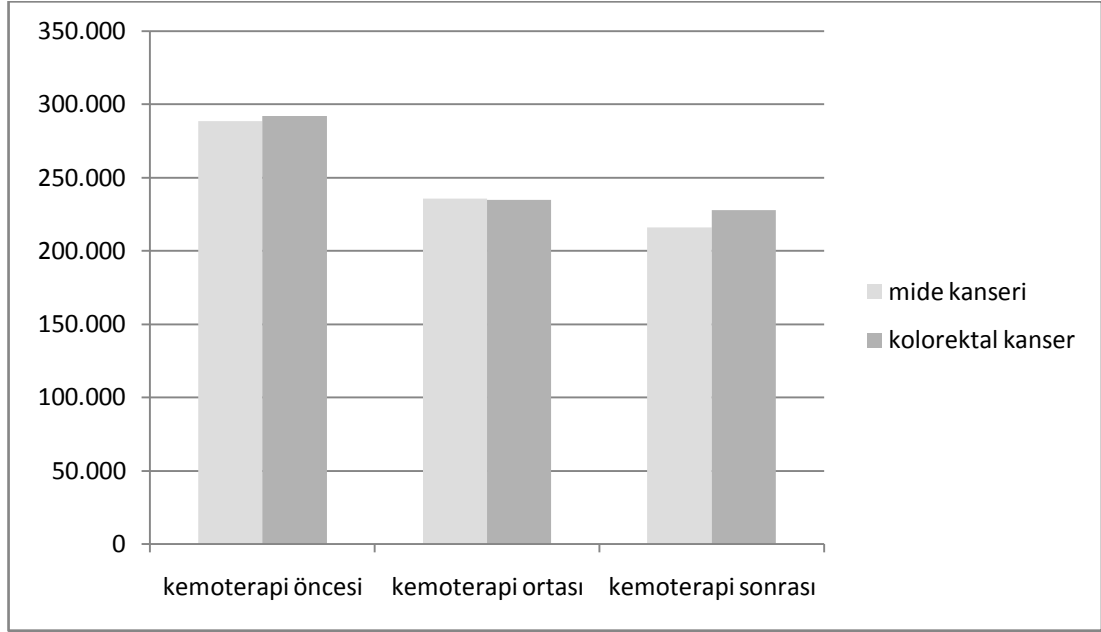
Mide kanserli hastaların kemoterapi ortası ortalama trombosit sayıları 235.597 +-94.299 (42.000-553.000), ortalama trombosit hacmi 7, 97+-1, 07 (5, 90-11, 10) trombosit dağılım aralığı 16, 86 +-0, 78 (13, 80-19, 00) bulundu. Kolon kanserli hastalarda ise ortalama trombosit sayıları 234.712+-89.255 (76.000-744.000), ortalama trombosit hacmi 7, 72+-1, 02 (5, 30-11, 50) trombosit dağılım aralığı ise 16, 99+-0, 57 (15, 40-19, 00) bulundu.

Kemoterapi öncesi ve ortası değerler karşılaştırıldığında mide kanseri tanımlı hastalarda trombosit sayısında (p= 0,00), ortalama trombosit hacminde (p= 0,00) istatistiksel açıdan anlamlı azalma, trombosit dağılım aralığında (p=0,01) istatistiksel olarak anlamlı derecede artma vardı. kolon kanserli hastalarda da benzer şekilde trombosit sayısında (p= 0,00), ortalama trombosit hacminde (p=0,00) istatistiksel açıdan anlamlı azalma, trombosit dağılım aralığında (p=0,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede artma vardı.

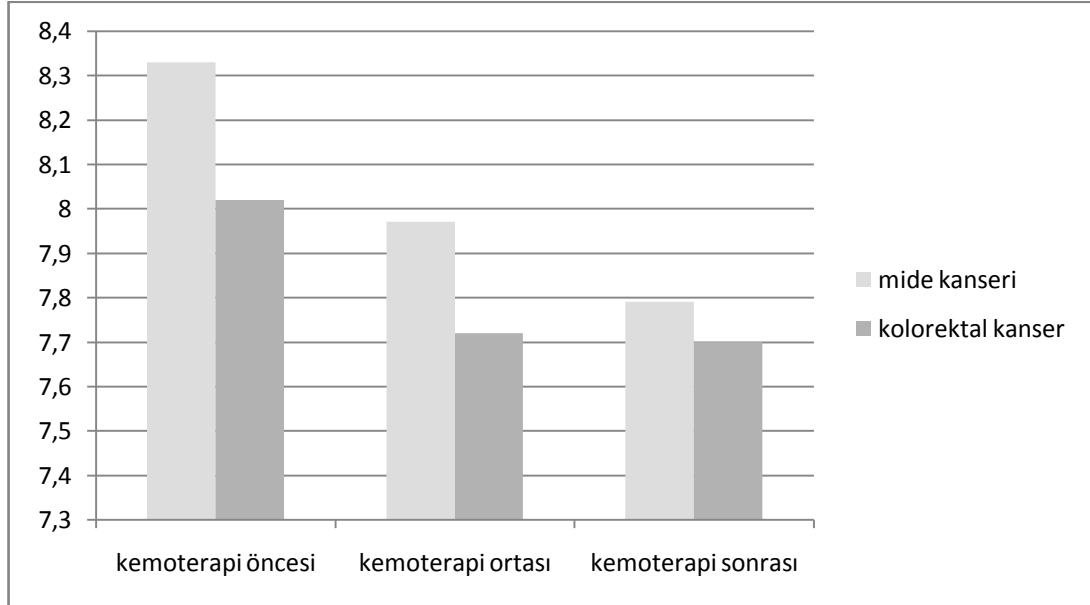
Kemoterapi bitimi değerleri incelediğimizde ise mide kanserli hastalarda ortalama trombosit sayıları 215.858 +-89.688 (54.000-506.000), ortalama trombosit hacmi 7, 79+-1, 04 (5, 70-12, 40) trombosit dağılım aralığı 16, 94 +-0, 87 (13, 90-19, 30) bulundu. kolon kanserli hastalarda ise ortalama trombosit sayıları 227.619+-92.980 (84.000-861.000), ortalama trombosit hacmi 7, 70+-0, 96 (5, 20-10, 20) trombosit dağılım aralığı ise 17, 13+-0, 67 (15, 80-19, 40) bulundu.

Mide kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ile kemoterapi bitimi değerler karşılaştırıldığında, kemoterapi öncesi ve ortası değerlerde olduğu gibi hastalarda trombosit sayısında (p=0,00), ortalama trombosit hacminde (p=0,00) istatistiksel açıdan anlamlı azalma, trombosit dağılım aralığında (p=0,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede artma vardı. Yine kolon kanserli hastalarda da aynı şekilde kemoterapi öncesi ve sonrası değerlerin değişimleri kemoterapi öncesi ve ortası değerlerin karşılaştırılmasına benzer şekilde ve mide kanserli hastaların karşılaştırma sonuçları ile benzer bulundu.

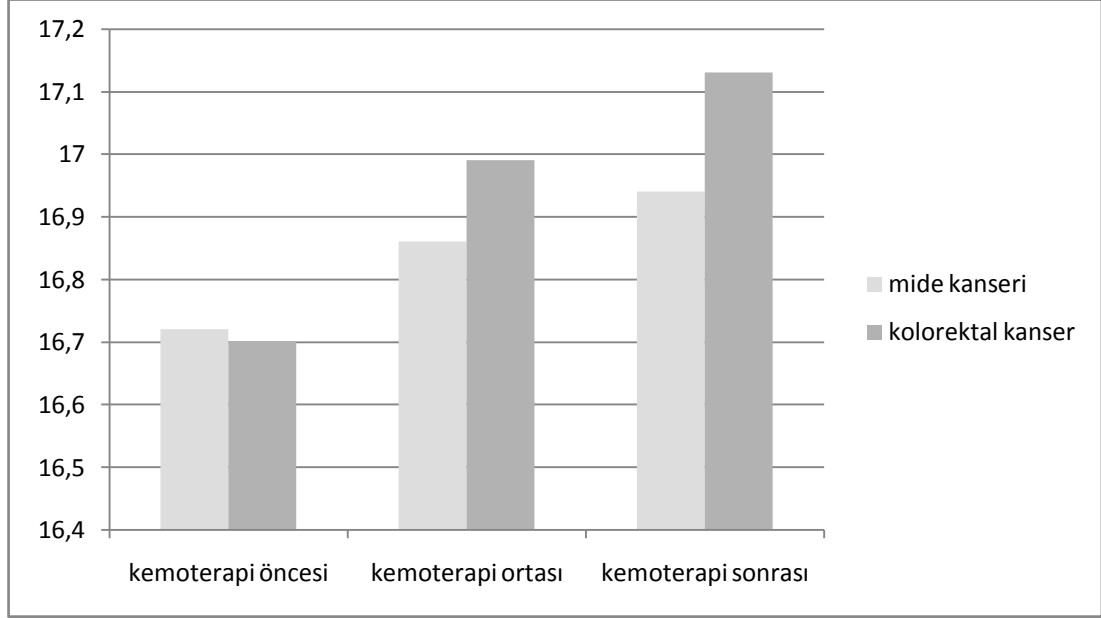
Tablo 10: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi, ortası ve bitimi trombosit sayıları değişimi



Tablo 11: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi, ortası ve bitimi OTH değerleri değişimi (fl)



Tablo 12: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi, ortası ve bitimi TDA değerleri değişimi (fl)



Mide kanserli hastalarda FUGA kemoterapisi alan 108 hastada kemoterapi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında trombosit sayısı ve OTH istatistiksel olarak anlamlı derecede azalırken, trombosit dağılım aralığı artmıştı ($p=0,00$). kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısında %11,6 \pm 0,7 ($p=0,00$) lik bir düşüş varken kemoterapi öncesi ve sonu arasında %20,4 \pm 0,7 ($p=0,00$) lik bir düşüş vardı. OTH değerinde kemoterapi öncesi ve ortası arasında %2,9 \pm 0,1 ($p=0,00$) lik bir düşüş, kemoterapi öncesi ve sonrası arasında %5,7 \pm 0,1 ($p=0,00$) lik bir düşüş vardı. Trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ve ortası arasında %1,3 \pm 0,5 ($p=0,00$) ve kemoterapi öncesi ile sonrası arasında %2,4 \pm 0,6 ($p=0,00$) lik artış vardı.

DCF kemoterapisi alan hastalarda kemoterapi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında trombosit sayısı ($p=0,02$) ve OTH ($p=0,00$) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı, trombosit dağılım aralığı değerleri artmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,22$). DCF kemoterapisi alan mide kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısında %2,1 \pm 0,5 ($p=0,02$) lik bir düşüş varken kemoterapi öncesi ve sonu arasında %7,1 \pm 0,5 ($p=0,02$) lik bir düşüş vardı. OTH değerinde kemoterapi öncesi ve ortası arasında %5,4 \pm 0,6 ($p=0,00$) lik bir düşüş, kemoterapi öncesi ve sonrası arasında %6,74 \pm 0,6 ($p=0,$

00)lik bir düşüş vardı. trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ve ortası arasında %0, 3+-0, 1 (p=0, 90)ve kemoterapi öncesi ile sonrası arasında %0, 8+-0, 18 (p 0, 21) lik artış vardı. trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ile ortası değerler ve kemoterapi öncesi ile sonrası değerler arasında istatistiksel anlamlı değişiklik yokken (p=0, 90 ve p=0, 21) trombosit sayısı (p=0, 02) OTH (p=0, 00) değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı.

Mide kanserli hastalarda FOLFIRI kemoterapisi alanlarda ise kemoterapi öncesi ve sonrası trombosit parametreleri karşılaştırıldığında trombosit sayısında (p>0, 05) trombosit dağılım aralığında (p>0, 05) bir azalma ve ortalama trombosit değerlerinde bir miktar artma olmakla birlikte hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken OTH deki düşüş ve trombosit dağılım aralığındaki artış istatistiksel anlamlı değildi.

Folfiri alan hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısında %22, 9 +-0, 4 (p<0, 05)lik bir düşüş varken kemoterapi öncesi ve sonu arasında %16, 7+-0, 2 (p=0, 51) lik bir düşüş vardı. OTH değerinde kemoterapi öncesi ve ortası arasında %2, 6+-0, 5 (p=0, 37) lik bir düşüş, kemoterapi öncesi ve sonrası arasında %3, 7+-0, 7 (p=0, 90) lik bir düşüş vardı. Trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ve ortası arasında %2, 1+-0, 4 (p=0, 09) ve kemoterapi öncesi ile sonrası arasında %2, 1+-0, 3 (p=0, 37) lık artış vardı.

Kolorektal kanserli hastalardan FUFU kemoterapisi alanlarda kemoterapi öncesi ve sonrası trombosit parametreleri incelendiğinde mide kanserli hastalarla benzer bulgulara rastlandı. Trombosit sayısı (p=0, 00) ve OTH (p=0, 00) değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmakta ve trombosit dağılım aralığı ise istatistiksel açıdan anlamlı (p= 0, 00) derecede artmaktaydı. Fufa alan kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısında %6, 26 +-0, 4 (p=0, 00)lik bir düşüş varken kemoterapi öncesi ve sonu arasında %11, 8+-0, 3 (p=0, 00) lik bir düşüş vardı. OTH değerinde kemoterapi öncesi ve ortası arasında %2, 7+-0, 1 (p=0, 00)lik bir düşüş, kemoterapi öncesi ve sonrası arasında %3, 1+-0, 1 (p=0, 00)lik bir düşüş vardı. Trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ve ortası arasında %0, 9+-0, 1 (p=0, 02) ve kemoterapi öncesi ile sonrası arasında %1, 7+-0, 1 (p0, 00)lik artış vardı.

FOLFOX kemoterapisi alan kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve bitimi değerleri incelendiğinde trombosit sayısı ($p=0,00$) ve OTH ($p=0,03$) değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı oranda bir azalma ile trombosit dağılım aralığında istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,00$) bir artma gözlemlendi.

FOLFOX alan kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısında $\%23,3 \pm 0,3$ ($p=0,00$)'lik bir düşüş varken kemoterapi öncesi ve sonu arasında $\%23,0 \pm 0,4$ ($p=0,00$)'lik bir düşüş vardı. OTH değerinde kemoterapi öncesi ve ortası arasında $\%2,8 \pm 0,1$ ($p=0,01$)'lik bir düşüş, kemoterapi öncesi ve sonrası arasında $\%2,4 \pm 0,1$ ($p=0,03$)'lik bir düşüş vardı. Trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ve ortası arasında $\%2,6 \pm 0,1$ ($p=0,00$) ve kemoterapi öncesi ile sonrası arasında $\%3,1 \pm 0,1$ ($p=0,00$)'lik artış vardı.

FOLFIRI-b kemoterapisi alan hastalarda da benzer bulgulara rastlandı. kemoterapi öncesi ile sonrası değerler karşılaştırılınca trombosit sayısı ($p=0,00$) ve OTH ($p=0,00$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış, trombosit dağılım aralığı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p=0,00$). Folfiri-b kemoterapisi alan kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası arasında trombosit sayısında $\%15,9 \pm 0,3$ ($p=0,00$)'lik bir düşüş varken kemoterapi öncesi ve sonu arasında $\%18,1 \pm 0,3$ ($p=0,00$)'lik bir düşüş vardı. OTH değerinde kemoterapi öncesi ve ortası arasında $\%4,9 \pm 0,1$ ($p=0,00$)'lik bir düşüş, kemoterapi öncesi ve sonrası arasında $\%5,7 \pm 0,1$ ($p=0,00$)'lik bir düşüş vardı. Trombosit dağılım aralığında kemoterapi öncesi ve ortası arasında $\%2,2 \pm 0,1$ ($p=0,00$) ve kemoterapi öncesi ile sonrası arasında $\%3,7 \pm 0,1$ ($p=0,00$)'lik artış vardı.

Mide ve Kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi trombosit sayısı, OTH ve TDA değerlerindeki değişimler sırasıyla tablo 12, 13 ve 14 te gösterilmiştir.

Tablo 13: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi trombosit sayısında meydana gelen değişim oranları

Kemoterapi protokolü	Sonuçlar	Trombosit sayısında Kemoterapi öncesi-ortası değişim Oranı	Trombosit sayısında Kemoterapi öncesi-sonrası değişim oranı
FUFA Mide Ca	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	108 -0, 1161 0, 7360 -0, 70 1, 62 0, 000	108 -0, 2041 0, 6597 -0, 89 1, 41 0, 000
DCF Mide CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	50 0, 208 0, 4858 0, 81 1, 60 0, 153	50 -0, 0717 0, 4632 -0, 81 1, 92 0, 022
FOLFIRI Mide CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	11 0, 2285 0, 3468 -0, 21 1, 12 0, 047	11 0, 1712 0, 2248 -0, 23 0, 55 0, 051
FUFA Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	75 -0, 0626 0, 3873 -0, 84 1, 67 0, 003	75 -0, 1182 0, 2630 -0, 69 1, 08 0, 000
FOLFOX Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	63 -0, 2333 0, 2661 -0, 76 0, 38 0, 000	63 -0, 2289 0, 3525 -0, 76 1, 10 0, 000
FOLFIRI-B Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	38 -0, 1489 0, 2740 -0, 57 0, 49 0, 004	38 -0, 1813 0, 3373 -0, 77 0, 73 0, 000
Toplam	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum	345 -0, 1047 0, 5167 -0, 84 1, 67	345 -0, 1564 0, 4726 -0, 89 1, 92

Tablo 14: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi OTH de meydana gelen değişim oranları

Kemoterapi protokolü	Sonuçlar	OTH de Kemoterapi öncesi-ortası değişim oranı	OTH de Kemoterapi öncesi-sonrası değişim oranı
FUFA Mide Ca	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	108 -0, 0289 0, 1100 -0, 29 0, 25 0,001	108 -0, 0568 0, 1044 -0, 42 0, 20 0, 000
DCF Mide CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	50 0, 0544 0, 1215 -0, 29 0, 18 0, 003	50 -0, 0643 0, 1326 -0, 36 0, 33 0, 000
FOLFIRI Mide CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	11 0, 0263 0, 0884 -0, 13 0, 13 0, 373	11 0, 0366 0, 0670 -0, 15 0, 06 0, 090
FUFA Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	75 -0, 0272 0, 1121 -0, 23 0, 40 0, 005	75 -0, 031 0, 0965 -0, 23 0, 24 0, 002
FOLFOX Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	63 -0, 0281 0, 1037 -0, 23 0, 32 0, 007	63 -0, 0238 0, 1082 -0, 24 0, 30 0, 031
FOLFIRI-B Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	38 -0, 0489 0, 0836 -0, 22 0, 09 0, 002	38 -0, 0570 0, 0954 -0, 27 0, 09 0, 002
Toplam	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum	345 -0, 0342 0, 1077 -0, 29 0, 40	345 -0, 0456 0, 1066 -0, 42 0, 33

Tablo 15: Mide ve kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve ortası ile kemoterapi öncesi ve bitimi TDA da meydana gelen değişim oranları

Kemoterapi protokolü	Sonuçlar	TDA da Kemoterapi öncesi- ortası değişim oranı	TDA da Kemoterapi öncesi- sonrası değişim oranı
FUFA Mide Ca	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	108 0, 0127 0, 0543 -0, 16 0, 15 0, 009	108 -0, 0156 0, 0237 -0, 42 0, 20 0, 000
DCF Mide CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	50 0, 0003 0, 0500 -0, 15 0, 11 0, 904	50 -0, 0082 0, 0524 -0, 36 0, 33 0, 21
FOLFIRI Mide CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	11 0, 0209 0, 0376 -0, 04 0, 08 0, 092	11 0, 0214 0, 0600 -0, 07 0, 16 0, 373
FUFA Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	75 -0, 0090 0, 0342 -0, 09 0, 14 0, 000	75 -0, 0172 0, 0188 -0, 08 0, 10 0, 018
FOLFOX Kolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	63 -0, 0258 0, 0402 -0, 23 0, 32 0, 000	63 -0, 0311 0, 0479 -0, 07 0, 20 0, 000
FOLFIRI-BKolorektal CA	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum P	38 -0, 0222 0, 0325 -0, 22 0, 09 0, 000	38 -0, 0366 0, 0360 -0, 05 0, 10 0, 000
Toplam	Hasta sayısı Ortalama Standart deviasyon Minimum Maksimum	345 -0, 0138 0, 0452 -0, 16 0, 15	345 -0, 0202 0, 0470 -0, 15 0, 20

Tüm hasta gruplarında kemoterapi öncesi ve ortası trombosit parametreleri karşılaştırıldığında DCF alan mide kanserli hastalarda trombosit sayısındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,15$) ve kolorektal kanserli FOLFIRI alanlarda trombosit sayısındaki azalma ($p=0,047$) dışındaki bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak bu iki durum dışındaki tüm gruplarda kemoterapi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırmalarına benzer sonuçlar elde edildi.

Altı kemoterapi grubunda kemoterapi öncesi ve ortası trombosit parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında OTH değişimi açısından kemoterapi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ancak trombosit sayıları ($p=0,00$) ve trombosit dağılım aralığı ($p=0,03$) değerleri arasında kemoterapi grupları arasında da anlamlı farklılık saptandı. Kemoterapi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında da kemoterapi öncesi ve ortası değerlerin karşılaştırılması ile benzer sonuçlar elde edildi.

Çalışmamıza katılan hastalar incelendiğinde 345 hastadan 9 unda kemoterapi aldığı dönemde tromboembolizm rastlandı. 7 hastada alt ekstremitte derin ven trombozu, 1 hastada karotis ven trombozu ve 1 hastada pulmoner emboli görüldü. Tromboembolik olay geçiren hastalar ile geçirmeyenler karşılaştırıldı. Kemoterapi aldığı dönemde tromboembolik olay geçiren hastalarda trombosit sayısı ve OTH değerleri tromboembolik olay geçirmeyen hastalara göre azalmış, trombosit dağılım aralığı ise artmıştı. Ancak bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışmamızda katılan mide ve kolorektal kanserli hastalarda ortalama takip süresi 18, 60+-11, 40 (3-52) ay olarak saptandı. Çalışmamız süresince 63 (%18,3) hastada kanser hastalığına bağlı nedenlerle ölüm meydana geldi. Bu 63 hastanın kanser hastalığı saptanmasından sonra hesaplanan ortalama yaşam süresi 14, 46+-9, 28 ay olarak bulundu. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi ile trombosit sayısı, OTH, trombosit dağılım aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Ayrıca metastatik olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında da incelediğimiz trombosit parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı da saptandı.

Mide kanseri tanılı, adjuvan FUFA kemoterapisi alan 95 hasta ve kolorektal kanser tanılı 120 hasta incelendiğinde 52 (%24,2) hastada takipleri esnasında metastaz geliştiği saptandı. Adjuvan kemoterapi sonrası yeni metastaz gelişen ve

gelişmeyen hastalar arasında kemoterapi öncesi, ortası ve sonrası trombosit sayısı, OTH ve TDA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Metastatik mide ve kolorektal kanser tanısıyla FUFA, DCF ve FOLFIRI kemoterapisi alan 130 hasta çalışmaya alınmıştı. Bu hastaların uygulanan kemoterapi protokolü sonrasında 31 inde kemoterapi aldığı dönemde (%23, 8) progresyon geliştiği saptandı. Progresyon gelişen ve gelişmeyen gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında, adjuvan kemoterapi alan grupta olduğu gibi kemoterapi öncesi, ortası ve sonrası trombosit sayısı, OTH, TDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

169 mide ve 176 kolorektal kanser tanılı toplam 345 hastayı kapsayan çalışmamızda bu kanserlerde sıklıkla kullanılan 6 ayı kemoterapi protokolü ile trombosit sayısı, OTH ve TDA değerlerindeki değişimler değerlendirildi. Çalışmamıza alınan hastaların ortalama yaşı 59 (23-80) olup 190 ı erkek 155 hasta ise kadındı. 215 hasta adjuvan kemoterapi alırken 130 hasta metastatik hastalığa yönelik kemoterapi almıştı. Mide kanseri tanılı hastalar FUFA, FOLFIRI ve DCF kemoterapi protokolleri, kolorektal kanser tanılı hastalara ise FUFA, FOLFOX, FOLFIRI-B kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmişlerdi.

Çalışmamızda kemoterapi öncesi değerler incelendiğinde mide kanserli ve kolorektal kanserli hastalar OTH ve TDA değerleri açısından benzer ve normal sınırlarda bulundu. OTH değerleri mide kanserli hastalarda kolorektal kanserli hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte her iki grupta da normal aralıklardaydı.

Çalışmaya katılan tüm kemoterapi alan hastalar değerlendirildiğinde kemoterapi uygulanması sonrasında, uygulanan kür sayısı ile doğru orantılı olarak trombosit sayılarının ve OTH değerlerinin anlamlı oranda düştüğü, trombosit dağılım aralığının ise arttığı saptadık. Bu bulgular çalışmamızda incelenen çoğu kemoterapi alt grubunda benzer olmakla birlikte, bazı kemoterapi alt gruplarında farklılıklar mevcuttu.

Çalışmamızda metastatik mide kanseri tanısıyla FOLFIRI kemoterapisi uygulanan hastalarda trombosit parametrelerinde diğer kemoterapi alan hastalarla sayısal anlamda benzer değişimler mevcuttu. Ancak kemoterapi öncesi ve sonrası trombosit sayılarındaki düşüş dışındaki değerler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

DCF kemoterapisi alan grupta ortalama trombosit sayısı ve OTH değerlerinde kemoterapi ortası ve sonrası değerlerde diğer gruplara benzer şekilde anlamlı düşüş saptandı. TDA da benzer şekilde bir miktar artış mevcuttu ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kemoterapi protokolleri birbiri ile karşılaştırıldığında ise OTH değerleri tüm gruplarda kemoterapi sonrası azalmış olmakla birlikte gruplar arasında OTH deki düşüş oranları açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak gruplar arasında trombosit sayısı ve TDA değerlerindeki değişim oranları açısından farklılıklar mevcuttu.

Çalışmamıza katılan hastalar değerlendirildiğinde kemoterapi öncesi trombosit sayısı, OTH ve TDA değerleri ile hastalığın metastatik olup olmaması, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım veya tromboembolik olay gelişimi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kanser hastalarında tromboz riskinin arttığı iyi bilinen bir gerçek olup literatürde kemoterapinin de tromboz riskini artıran önemli faktörlerden biri olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (1). Tromboembolik olaylar kanser hastalarında mortalitenin en önemli nedenlerindedir. 2007 yılında yapılan bir çalışmada ayaktan kemoterapi alan hastalarda mortalitenin %9, 2 si tromboza bağlı olduğu görülmüştür (2). Kanser hastalarının yaşam süresi boyunca her 3 hastadan yaklaşık birinde tromboembolik bir olay gelişir (5). Hastanede yatarak izlenen hastalara tromboembolik olaylar için antikoagulan profilaksi uygulanması genel kabul gören bir görüşken ayaktan poliklinik takibi ile izlenen ve kemoterapi alan hastalarda çeşitli risk skorlamaları öne sürülmekle birlikte henüz genel kabul gören bir görüş yoktur.

Trombositler koagülasyon sisteminde olduğu gibi inflamasyonda da önemli rolü olan kan hücreleridir. Kanser hastalığı da progresyonuyla birlikte artan derecede inflamasyonu tetikleyen bir süreç gösterir. Levin ve ark.nın yaptığı bir çalışmada trombositoz saptanan erişkinlerin %38 gibi yüksek bir bölümünde daha önce tanı koyulmamış bir birincil tümör saptamaları sonrası trombositlerin kanser hastalığındaki rolüne karşı olan ilgi günümüze dek artarak devam etmiştir (149).

Tümör dokuları çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanmaktadır. Bu sitokinlerden en önemlilerinden biri de interlekin- 6 olup, trombositlerin öncülü olan megakaryositlerin olgunlaşmaları ve gelişimleri için güçlü bir uyarıcı olduğu bilinmektedir (208). Ayrıca yapılan çalışmalarda IL- 6 nın birçok kanser türünün gelişim ve progresyonunda rol aldığı da saptanmıştır (209, 210). Yapılan bir çalışmada 5FU ve paklitaksel ile tedavi edilen kanser hastalarında trombositlerin kolon ve over adenokarsinoma hücrelerinin yaşam süresini artırdığı görülmüştür. Trombositlerin varlığı

ile kanser hücrelerinin apopitoz önleyici genlerinin aktive olduğu ve apopitoz sağlayan genlerin baskılanmış olduğu görülmüş. Siklinlerin ve DNA tamir proteinlerinin sayısı artmış, DNA sentezindeki tümör hücresi sayısı artarken sessiz fazdaki hücre sayısı azaldığı saptanmış. Bu veriler trombositlerin adenokanser hücrelerinin yaşam süresini ve kemorezistansını artırdığını göstermiştir (211).

Trombositlerin tümör hücrelerinin üzerini kaplayarak konak immün sisteminden koruyabileceği de tesbit edilmiştir (212). Ayrıca trombositlerin tümör trombüsleri oluşumuna katılarak tümör hücrelerinin damar endoteline adezyonunu hızlandırdığı ve trombositlerden salınan p selektin gibi mediatörlerin tümör dokusunun büyümesinde ve metastaz oluşturmada önemli rolleri olduğu bilinmektedir (213). Bazı çalışmalarda trombositlerin bazı kanser türlerinde prognostik faktörlerden olabileceği de gösterilmiştir (214).

Bu bilgiler trombositlerin hem tümör hücrelerini konak immün sisteminden saklayıp koruyarak, hem de tümör gelişimini hızlandırarak tümörün yayılım ve progresyon riskini artırdığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da tüm kanser hastalarının kemoterapi öncesi trombosit sayıları incelendiğinde türk toplumu için belirlenen ortalama değerlerin üzerinde olduğunu saptadık.

OTH, tam kan sayımı sırasında rutin olarak çalışılan ve kemik iliğinde trombositlerin normal olarak üretilip üretilmediği konusunda fikir veren bir parametredir. OTH henüz trombosit sayısında değişiklik meydana gelmeden problemin nedenine yönelik fikir verebilir. OTH trombosit üretiminin artışıyla artarken trombosit üretimi azaldığında düşük saptanır.

Can ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da OTH ve trombosit sayısı değerlerinin mesane kanserlerinde invazyonu öngörmede önemli bir parametre olduğu göstermişlerdir (215). Kılınçalp ve arkadaşları ise yaptıkları çalışma sonucunda OTH nin mide kanserinin erken tanısında bir belirteç olarak kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir (216).

Osada ve arkadaşları ise ileri evre mide kanserlerinde OTH değerini daha yüksek olarak saptadıklarını belirtmişlerdir (217). Karaman ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda pankreatik adenokarsinomları non-fonksiyone pankreatik nöroendokrin tümörlerden ayırmada OTH'nin anlamlı bir prediktif değeri olduğunu saptamışlar ve bu açıdan bakıldığında OTH'nin sadece bir tümör belirteci veya

invazyonu gösterme aracı olma yanında ayırıcı tanıda da rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (218). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise mide kanserlerinde cerrahi tümör rezeksiyonu sonrası OTH değerinin belirgin şekilde azaldığı belirtilmiştir. (219)

Sağlıklı populasyonda trombosit sayısı ile OTH de ters orantılı değişimler görülmektedir. Bizim çalışmamızda kemoterapi alan hastalarda OTH ve trombosit sayısı değerleri birlikte ve anlamlı düzeyde düştüğünü saptadık. Bu bilgiler ile birlikte değerlendirdiğimizde, çalışmamızda hem trombosit sayısı hem de OTH de birlikte meydana gelen düşüşün, kemoterapi ilaçları ile sağlanan tümör boyutundaki küçülme ve inflamasyonun baskılanmasına bağlı olabileceğini değerlendirdik.

Büyük trombositler daha yüksek tromboz riski taşırlar ve p-selektin gibi trombosit aktivasyon markerlarını daha yüksek oranda salgırlar (220, 221). Chironos ve arkadaşları Venöz tromboemboli (VTE) hastalarında p-selektin düzeylerinin artmış olduğunu göstermiş (222), Kyrle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tekrarlayan VTE lerde p-selektin düzeyinin daha da yüksek olduğu görülmüştür (223). Başka bir çalışmada ise p-selektin gibi adezyon moleküllerinin artmış düzeylerinin ilerleyen dönemde VTE gelişim riskini yaklaşık 2, 6 kat artırdığı saptanmıştır (224).

Yapılan çalışmalarda DVT saptanan kanser hastalarındaki OTH değerlerinin saptanmayan gruba göre daha yüksek olmasının sebeplerinden birisi de trombositlerden salınan p-selektin gibi adezyon moleküllerinin düzeyindeki artış olabileceği düşünülmektedir (222, 223, 224). Ancak p-selektin düzeyleri kanser hastalarının rutin takiplerinde birçok klinikte olduğu gibi kliniğimizde de çalışılmamaktadır. Kanser hastalarında venöz tromboemboli riski açısından p-selektin düzeylerini inceleyen ileri çalışmalar bu konuda bize daha aydınlatıcı bilgiler verebilir.

Hilde ve ark. nın yaptığı bir çalışmada (225) 25160 hasta incelenmiş. Ortalama 10 yıllık takipte 2082 hasta kanser tanısı almış. Trombosit parametreleri kanser tanısından ortalama 8,3 yıl önce çalışılmış. Kanser hastaları grubunda takiplerinde 129 (%1, 35 vaka/yıl) tromboembolik olay gelişirken kanser saptanmayan grupta ise 377 (%0, 12 vaka/yıl) hastada tromboembolik olay gelişmiş. Kanser hastalarından, tanı öncesi çalışılan trombosit sayısı 80 persentil üzerinde

olanlarda (>295000/ml), 40 persentil altında olanlara göre (<235.000/ml) 2 kat daha yüksek venöz tromboemboli riski saptanmıştır. Kanser hastalığı saptanmayan grupta ise trombosit sayıları arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların kemoterapi öncesi ortalama trombosit sayısı değeri sağlıklı popülasyonda Türk toplumu için belirlenen ortalama trombosit sayısı değerlerinin üzerindeydi, ancak normal aralıklardaydı. Ancak çalışmamızda hastaların kanser tanısı almadan önceki trombosit parametreleri araştırılmadı.

Kanser hastalarında kemoterapi almanın venöz tromboemboli riskini artıran faktörlerden olduğu bilinmektedir. Özellikle cisplatin, gemsitabin, bevasizumab gibi ilaçların koagülasyon sistemi üzerine belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir (2). Ancak kemoterapinin trombosit parametreleri üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bilir ve ark.nın 77 derin ven trombozlu kanser hastasında yaptığı bir çalışmada kemoterapi alan grupta derin ven trombozu riskinin daha yüksek olduğu görülmüş. Aynı çalışmada derin ven trombozu olan hastalarda OTH değerlerinin olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (226). Bu çalışmada OTH değerleri 8, 6 fl üzerinde olan hastalarda OTH düşük olan gruba göre derin ven trombozu riskinin belirgin olarak arttığını saptamışlar. Trombosit sayıları OTH ile negatif korelasyon göstermekteymiş. Ayrıca kanser tanısı ile DVT gelişimi arasında geçen süre ile OTH değerleri arasında da negatif bir ilişki bulunmuş (226). Ancak bu çalışmada kemoterapötik ilaçlar ayrı ayrı değerlendirilmemiş olup bazı kemoterapötiklerin farklı mekanizmalarla trombotik etkileri olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır.

Bilir ve ark.nın yaptığı bu çalışmada DVT saptanan kemoterapi alan hastalarda DVT gelişmeyenlere oranla OTH değerleri daha yüksek bulunması OTH değerinin yüksekliğinin DVT gelişimi için kanserin metastatik olup olmamasından bağımsız olarak bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Çalışmalarında kemoterapi alan DVT hastalarında OTH değerlerinin kemoterapi alan kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişler. Ve bu hastalarda kemoterapi ile OTH değerlerinin artmış olabileceğini öngörmüşler. Ancak bu çalışmada hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle hastaların OTH değerlerinin kemoterapi ile artıp artmadığı kesin olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Bizim çalışmamızda ise bu öngörünün aksi bazı

bulgular elde ettik. Çalışmamızda FOLFIRI kemoterapisi uygulanan grup dışında tüm kemoterapi alan hasta gruplarında OTH değerlerinin hem kemoterapi öncesi ve ortası hem kemoterapi öncesi ve sonrası dönemler için istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını saptadık. FOLFIRI kemoterapisi alan hasta grubunda da benzer şekilde OTH azalması olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının ise bu gruptaki hasta sayısının az olması ile açıklanabileceğini değerlendirdik.

Çalışmamızda kemoterapi uygulanan 169 mide kanserli hastanın 7 sinde ve 176 kolorektal kanserli hastanın 2 sinde olmak üzere toplam 9 hastada kemoterapi aldığı süreç içerisinde tromboembolik olay gelişmişti. 7 hastada alt ekstremitte DVT, 1 hastada karotis ven trombozu ve 1 hastada pulmoner emboli saptanmıştı. Tromboembolik olay geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında, trombosit sayısı ve OTH ve TDA değerleri açısından farklılık yoktu. Benzer şekilde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile de trombosit sayısı, OTH ve TDA değerlerindeki değişim arasında çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bilir ve arkadaşlarının çalışmalarında sadece DVT tanısı alan hastalarda OTH değerleri çalışılmış olup, gelişen derin ven trombozuna bağlı trombositlerin aktivasyonu ile ilişkili olarak ta OTH de akut bir artış meydana gelmiş olabilir. Bizim çalışmamızda ise tromboz öyküsünden bağımsız, direkt olarak kemoterapi ile OTH de meydana gelen değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmamızda tromboz öyküsü ise sadece hastaların kemoterapi aldığı periyotla sınırlı olarak incelenmiştir. Yine bizim çalışmamızda tromboembolik olay geçiren hasta sayısının 345 hastada sadece 9 olması da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmesini sınırlamış olabilir.

Çalışmamız Bilir ve ark.nın çalışması ile birlikte değerlendirildiğinde, kemoterapi alan hastalarda OTH değerlerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi belirgin olarak azalması beklenirken artış saptanıyorsa bu hastaların tromboembolik olaylar açısından daha dikkatli incelenmesi gerekebileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda kemoterapi aldığı dönemde rutin takiplerinde OTH de artış saptanan hastaların tromboembolik olay varlığının araştırılması ve antikoagulan profilaksi gerekliliği açısından daha dikkatli değerlendirilmeleri tromboembolik olayların erken saptanmasında faydalı olabilir.

Kanser hastalarında OTH ile venöz tromboemboli gelişimi arasındaki riski inceleyen Riedl ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada (227) ise Bilir ve ark. nin saptadığı bulgularla uyumsuz sonuçlar elde edilmiş. 1544 kanser tanı hastası ortalama 573 gün süreyle izlenmiş. Çalışma esnasında 114 (%7, 4) hastada venöz tromboemboli gelişmiş. Çalışma popülasyonunda OTH değerleri >75 persentil (>10, 8fl) olan grup ile OTH<75 (<10, 8fl) persentil olan gruplar karşılaştırılmış. OTH>75 persentil olan grupta venöz tromboemboli gelişim riskinin daha düşük olduğu görülmüş. Yine bu çalışmada OTH değerleri ile PSK ve GSK değerleri ile yeni metastaz gelişimi arasında bizim çalışmamızda da olduğu gibi anlamlı ilişki saptanmamış (227).

Ancak bu çalışmada hastaların kemoterapi alıp almadığı belirtilmemiş, bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi kemoterapi alan hastaların OTH değerlerinde düşüş saptanmıştır. Buna rağmen kemoterapi alan hastalarda tromboembolik olay riski arttığı da iyi bilinmektedir. Riedl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OTH düşüşüne rağmen tromboembolik olay gelişimindeki artış bu çalışmadaki kemoterapi alan hastalarda kemoterapotik ilaçlara bağlı artan tromboemboli riski ile de ilişkili olabilir.

Mutlu ve ark.nın yaptığı trombosit parametrelerinin tromboz gelişimine etkisini araştıran bir diğer çalışmada (228) ise tromboembolik olay saptanan 43 kanserli hasta değerlendirilmiştir. Tromboz geliştiği dönemde OTH değerleri, kanser tanısı konduğu döneme göre anlamlı ölçüde düşük iken; trombosit sayıları da düşük ancak istatistiksel anlamlılık düzeyinde değilmiş. Çalışma sonucunda diğer iki çalışmada belirtilenin de aksine trombositlerin kanserli hastalarda tromboz gelişimine katkısı olmadığı sonucuna varmışlar. Ancak bu çalışmada tromboembolik olay gelişmeyen kanser hastaları ile herhangi bir karşılaştırma yapılmamış ve yine hastalar kemoterapi alıp almamasına göre gruplanmamış. Oysa kemoterapi alan hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi OTH ve trombosit sayılarında anlamlı derecede düşüş meydana gelmektedir. Bu bilgiler ışığında Mutlu ve arkadaşlarının çalışmasındaki tanı anına göre tromboz saptandığı dönemdeki OTH lerinin daha düşük oluşu da hastaların bir kısmının kemoterapi alması ve kemoterapotik ilaçların OTH den bağımsız etkileri ile açıklanabilir (228).

Sağlıklı populasyonda yapılan prospektif bir çalışmada ise Bilir ve arkadaşlarının çalışması ile benzer bulgulara ulaşılmıştır. Brækkan ve arkadaşlarının yaptığı, 25923 erişkinde ortalama 10, 8 yıllık takipleri içeren bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde OTH yüksekliğinin diğer faktörlerden bağımsız olarak tromboembolik olay riskini artırdığı görülmüş (9).

TDA de OTH gibi trombosit aktivasyon göstergelerindedir. Tam kan sayımı esnasında rutin olarak çalışılan basit bir tetkiktir. Trombosit aktivasyonu ile TDA de OTH gibi artar (161). Trombosit aktivasyonu değerlendirilmesinde OTH ni inceleyen birçok çalışma olmakla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda TDA nin trombositlerin aktivasyonunda marker olarak değerlendirilebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada trombosit aktivasyonu gelişen durumlarda TDA ve OTH değerlerinin her ikisinin arttığı gösterilmiştir (161). Ancak trombosit parametrelerinin platelet aktivasyonun değerlendirilmesinde tek başına kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir, büyük ve değişken boyutta trombositler hemoraji ve myeloproliferatif hastalıklar gibi bazı klinik durumlarda da trombosit aktivasyonu yokken de saptanabilir (161). Ayrıca sağlıklı insanlarda da trombosit şekil ve boyutları değişiklikler gösterebilir. Bu açıdan seri OTH ve TDA ölçümlerinin daha yararlı olabileceği düşünülmeyle birlikte, gelecekte trombosit aktivasyonu belirlenmesinde pratik olmayacaktır (161).

Bizim çalışmamızda ortalama TDA değerleri DCF kemoterapisi alan grup dışında tüm kemoterapi alan gruplarda OTH nin tersine anlamlı derecede artmıştı. FOLFIRI kemoterapisi verilen grupta da bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bu durumun çalışmamızdaki FOLFIRI alan hastaların sayısının az olmasına bağlı olduğunu değerlendirdik. TDA deki bu artışı açıklamak için yeni üretilen trombositlerin OTH lerinde artış olabileceğine ve dolaşımdaki eski trombositlerin OTH lerinin düşük olmasına bağlamak çok ta anlamlı olmayacaktır. Böyle bir durumda OTH değerlerinin de artması da gerekirdi.

OTH ve trombosit sayısının kanser hastalarının prognozunda ve tromboembolik olayların gelişimindeki rolü pek çok çalışmada araştırılmış ve araştırılmaya devam da edilmektedir. Bu çalışmaların birçoğunda anlamlı sonuçlar da elde edilmiştir. Ancak trombosit aktivitesinin önemli belirteçlerinden biri olan TDA nin değerlendirildiği çalışma sayısı ise oldukça sınırlıdır. Oysa TDA nin

trombosit aktivasyonunda OTH den daha spesifik bir gösterge olabileceğini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Koagülasyon aktivasyonu değerlendirilirken OTH ve TDA nin birlikte gözönüne alınmasının daha yararlı olabileceği düşünülmektedir (161).

Kemoterapi alan hastalarda TDA de oluşan değişimleri inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Çalışmamız bu açıdan bir ilk olma özelliği taşımaktadır. TDA önemli bir trombosit aktivasyon belirteci olup düzeylerinde kemoterapi alan hastalarda anlamlı artışın kemoterapiye bağlı artmış tromboembolik olay gelişimini açıklamada yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kemoterapi protokollerinin irdelenmesi

FUFA

Bildiğimiz kadarıyla kanser hastalarında intravenöz FUFA uygulamasının trombosit sayısı, OTH ve TDA değerleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışma literatürde yoktu. Ancak oral bir fluoropirimidin olan kapesitabin tedavisinin kolorektal kanserli hastalarda hematolojik parametreler üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma mevcuttu (10). Bu çalışmada kapesitabin tedavisi ile ortalama trombosit sayısı ve OTH de anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. 3 kür kapesitabin tedavisi sonrası yapılan incelemede kemoterapiye yanıt veren grupta trombosit sayısında yanıt vermeyenlere oranla daha belirgin düşüş olduğu saptanmış. Ancak OTH de kemoterapiye yanıt veren ve vermeyen grup arasında anlamlı farklılık bulunmamış. Bizim çalışmamızda FUFA kemoterapisi alan hastalarda elde ettiğimiz verilerde İnanç ve arkadaşlarının çalışmasındaki (10) bu bulgularla benzerdi. Çalışmamızda kemoterapi kür sayısı ile hem mide hem kolorektal kanserli hastalarda doğru orantılı olarak trombosit sayısı ve OTH nde düşüş saptanırken TDA oranlarında anlamlı oranda artış mevcuttu. Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak mide kanserli hastalarda ölüm, progresyonsuz sağkalım ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptamadık. Çalışmamızda hastaların progresyon açısından takip süreleri nisbeten kısa olup sadece kemoterapi aldığı dönemleri kapsamaktaydı. Bu konuda daha geniş popülasyonları kapsayan prospektif çalışmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

DCF

Çalışmamıza başladığımız tarihte DCF kemoterapisi sonrası trombosit parametrelerindeki değişiklikleri inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Cisplatin, platin bazlı kemoterapotik ajanların kanser tedavisinde en sık kullanılanı olup, tedavi sırasında nefrotoksisite ototoksisite ve periferal nöropati gibi yan etkilere sıklıkla rastlanmaktadır. Fluorourasil gibi cisplatinin de trombositler üzerinde önemli etkileri vardır.

Fare deneyleri üzerinde cisplatinin akut uygulanması ile belirgin trombositopeni geliştiği saptanmıştır (229). cisplatinin solid tümörlerde kanser hücrelerinde (230, 231) olduğu gibi normal hücrelerde de (232) apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Cisplatin trombositlerde de apoptozu indükleyerek trombositopenik etki gösterir (233). Ayrıca araşidonik asit mekanizması üzerinden trombosit reaktivitesini artırır (234). Aksine ADP (adenozin difosfat) ve trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunu ise inhibe eder (235).

Bu çok yönlü etkileri nedeniyle cisplatinin trombosit aktivasyonu üzerindeki net etkileri de henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada cisplatinin çekirdeksiz hücreler olmalarına rağmen trombositlerde de apoptozu tetiklediği, ayrıca trombosit aktivasyonu artırıcı etkisinin de olmadığı saptanmıştır (236). Dahası cisplatinin platelet agregasyonu üzerine inhibitör etkiler gösterip hemorajik olaylara yatkınlığı artırdığı da görülmüştür (234).

Docetaxelin ise trombosit parametreleri üzerine etkisini gösteren çalışma sayısı literatürde sınırlıdır. Docetaxel in doz sınırlayıcı etkisi myelosupresyondur. Belirgin nütropeni yaptığı gösterilmesine rağmen trombositopeni üzerine etkisi nisbeten daha az belirgindir (237). Bir çalışmada docetaxel ve carboplatin alan 8 hasta ile irinotekan ve karboplatin alan 3 hasta karşılaştırılmış. Tedavinin 15. Gününde irinotekan uygulanan hastalarda trombosit sayısında ve anlamlı düşüş saptanırken trombopoietin düzeyinde değişim olmadığı görülmüş. Docetaxel uygulanan hastalarda ise trombosit sayılarında anlamlı bir değişim saptanmamışken trombopoietin düzeyleri ise artmış olarak bulunmuş. Bu sonuçlar ile docetaxel in karboplatinin antitrombosit etkilerine karşın dolaşımdaki trombopoietin düzeyini artırarak trombositleri koruyucu etki gösterdiği değerlendirilmiş (238). Literatürde docetaxel in OTH ve TDA üzerine etkilerini gösteren bir çalışmaya ise rastlamadık.

Bizim çalışmamızda da DCF alan hastalarda FUFA alan hastalara göre ortalama trombosit sayısında daha az oranda düşüş saptanması docetaxelin bu trombosit koruyucu etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca FUFA uygulanan hastaların büyük çoğunluğu metastatik değilken DCF uygulanan hastaların çoğunun metastatik hastalar olması ve metastaz saptanan hastalarda mevcut tümör dokusuna bağlı olarak kemoterapi sonrası trombositozun daha zor gerilemesi bunun nedenlerinden biri olabilir. Çalışmamızda her iki kemoterapi grubu arasında OTH değerlerindeki düşüş oranı açısından ise anlamlı bir farklılık saptanmadı. DCF alan hastalarda TDA değerlerinde de anlamlı bir artış yoktu. OTH de anlamlı bir düşüş varken TDA de anlamlı bir artış olmaması diğer kemoterapi rejimlerinden farklıydı. Bu durum yine docataxel in muhtemel trombosit koruyucu etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Cisplatinin platelet agregasyonu üzerine inhibitör etkileri olduğundan ve hemorajik olaylara yatkınlığı artırdığından bahsetmiştik. TDA değerlerini etkileyen faktörlerden biri de trombositler üzerinde oluşan psödopodların değişkenliği olup, cisplatinin belki de elektron mikroskopi çalışmaları ile trombositler üzerinde meydana getirdiği değişimleri incelemek bu durumun açıklanmasında faydalı olabilecektir.

FOLFIRI

FOLFIRI alan 11 hastanın tümü metastatik mide kanseri tanılı hastalardı. İrinotekanın trombositopeni etkisi nisbeten orta düzeydedir, ancak bilinen ilaca bağlı akut ciddi immun trombositopeni yapıcı etkisi de gözlenebilmektedir (239). Yaptığımız araştırmalarda literatürde irinotekan ın yada FOLFIRI kemoterapisinin OTH ve TDA değerleri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızın sonucunda bu gruptaki hastalarda beklediğimiz gibi FUFA kemoterapisi alanlara benzer oranlarda trombosit sayısında ve OTH de düşüş ile birlikte TDA de artış saptadık. Ancak bu değişimlerden sadece trombosit sayılarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda FOLFIRI kemoterapisi alan hasta sayısının az olması bu durumun nedeni olabilir. FOLFIRI kemoterapisi alan hastalarda daha ileri çalışmalarda bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı bulunabileceğini düşünmekteyiz.

FOLFOX

Oksaliplatin toksisitesi azaltılmış bir cisplatin analogudur (177). Cisplatin ile aynı mekanizmalar üzerinden etki gösterir ve kemik iliği toksisitesi de cisplatine benzer düzeydedir. Ayrıca oksaliplatinin de irinotekan gibi akut ciddi immuntrombositopeni yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir (240).

Trombositopeni oksaliplatinin sık rastlanan toksisitelerindedir. FOLFOX kemoterapisi sırasında hastaların yaklaşık %70inde değişik derecelerde trombositopeni geliştiği gösterilmiştir. Bu oran FUFA kemoterapisi alanlardan daha fazladır (241). Yine de grade 3-4 trombositopeni oksaliplatin alan hastaların yalnız %3-4 ünde görülür.

Myelosupresif etkileri yanında oksaliplatine bağlı sinuzoidal karaciğer hasarı ile iki yıla kadar etkisi uzayabilen splenik trombosit sekestrasyonu olabileceği de bazı çalışmalarda belirtilmektedir (242).

Literatürü incelediğimizde yine oksaliplatin bazlı kemoterapilerin de OTH ve TDA üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Bizim çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda FUFA ve FOLFOX kemoterapisi karşılaştırıldığında oksaliplatin alan hastalarda daha belirgin trombosit sayısında düşüş mevcuttu. Bu durum de Gramont ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluydu ve muhtemelen oksaliplatinin fluorourasile ek trombositopenik etkilerinden kaynaklanmıştır. Çalışmamızda her iki grupta da istatistiksel anlamlı oranda OTH değerlerinde düşüş ve TDA değerlerinde artış mevcuttu. İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında ise OTH değerlerindeki değişim oranları açısından bir farklılık izlenmedi. Ancak TDA değerlerinde FOLFOX uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda artış izlendi.

FOLFIRI- b

Bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-A) ne karşı rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. VEGF esas olarak trombositlerden salınır (198). Bevacizumab tüm VEGF formlarını ve onların aktif ürünlerini inhibe ederek etki gösterir (243). Yapılan çalışmalarda kemoterapi rejimlerine bevacizumab eklendiğinde hastalarda tromboembolik olayların

insidansında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (244). Ancak bu artışın trombositlerde meydana gelen değişikliklerle ilişkisi net değildir.

Literatürde bevacizumab içeren kemoterapi rejimlerinin OTH düzeylerine etkisini değerlendiren sadece bir çalışmaya rastladık. Bu çalışmada Mutlu ve arkadaşları bevacizumab ile kombine en az 3 ay süreyle kemoterapi rejimleri alan 74 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdi (245). Hastaların %90 ı kolorektal kanser tanısı ile bizim çalışmamızda olduğu gibi FOLFIRI-b kemoterapisi almıştı. Çalışmacılar tedavinin üçüncü ayında yapılan değerlendirmede bevacizumab ile kombine kemoterapi alan hastalarda ortalama trombosit sayısı ve OTH değerlerinde anlamlı düşüş olduğunu saptamışlar. Bizim çalışmamızın sonucunda da bevacizumab alan hastalarda benzer bulguları saptadık. FUFA alan hastalarla FOLFIRI-b kemoterapisi alan hastalar arasında kemoterapi ile OTH ve trombosit sayısında meydana gelen düşüş oranları arasında da istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Mutlu ve arkadaşları bu bulgulardan yola çıkarak bevacizumab ile kombine kemoterapi verilen kanser hastalarında trombositlerin artan tromboembolik olay patogenezinde rolünün çok düşük olduğunu değerlendirmişler.

Bizim çalışmamızda FOLFIRI-b kemoterapisi uygulanan hastalarda TDA değerlerinde FUFA uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında kemoterapi öncesine göre artış oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlı da değildi ($p>0,05$).

Çalışmamızda kolorektal kanserli FOLFOX ve FOLFIRI-b kemoterapisi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında ise FOLFOX kemoterapi protokolü uygulanan hastalarda trombosit sayısında daha yüksek oranda düşüş olduğu saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. OTH değerlerindeki düşüş ve TDA değerlerindeki artış ise her iki grup arasında benzer orandaydı. Mutlu ve arkadaşları ise bevacizumab ile kombine kemoterapi rejimleri alan hastalarda almayanlara göre daha fazla OTH de düşüş saptamışlardı. Ancak çalışmalarında hastaların çoğunluğu FOLFIRI kemoterapisi ile karşılaştırılmıştı. Oksaliplatinin trombosit sayısındaki azaltıcı etkisi irinotekan a göre daha fazla olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda kemoterapi alan hastalarda trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi gibi trombosit aktivasyon belirteçlerinin değerlerinde anlamlı derecede düşüş olduğunu gördük. Ancak kanser hastalarında kemoterapi uygulamasının tromboembolik olayların sıklığını artırdığı da iyi bilinen bir gerçektir. Kanser hastalarında tromboza olan yatkınlık gibi kanama eğilimindeki artışta iyi bilinmektedir. Bu nedenle tromboembolik olaylar açısından profilaktik tedavi verilmesi konusu iki ucu keskin bir bıçağa benzer. Profilaktik antikoagulan tedavi planlanması için risk faktörleri ve gerekliliği çok iyi irdelenmesi gerekmektedir. Khoana ve arkadaşlarının ayaktan kemoterapi ile izlenen kanser hastalarında önerdiği risk skorlaması bu alanda en bilinen çalışma olmasına rağmen daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (246).

Bu risk skorlamasında trombosit sayısı gözönüne alınırken OTH ve TDA gibi diğer trombosit aktivasyon belirteçleri dikkate alınmamıştır. Oysa bu konuda son yıllarda yapılan bir çok çalışma bu trombosit aktivasyon belirteçlerinin de trombosit sayısı gibi tromboembolik olay gelişiminde önemli rolleri olduğunu öngörmektedir. Kemoterapi alan hastalarda her kontrolde rutin olarak çalışılıp hiçbir ek maliyet yada girişim gerektirmeyen OTH ve TDA değerlerinin de tromboembolik olayların tanısında ve gelişim riskinin hesaplanmasında değerli olabileceğini düşünmekteyiz. Yine bu belirteçler diğer faktörlerle birlikte kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde de önem taşıyabilirler. Nitekim bir çalışmada opere olup kür sağlanan mide kanserli hastalarda OTH değerlerinde belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir. Literatürde kemoterapi alan hastalarda da OTH değerlerindeki düşüşün kemoterapiye yanıt ile doğru orantılı olabileceğini öngören çalışmalar da vardır.

Çalışmamızda OTH ve trombosit sayısı trombosit aktivasyon belirteçleri olarak değerlendirildiğinde, kemoterapi alan hastalarda her ikisinin de gerilemesi bazı çalışmalarda öngörülenin aksine kemoterapiye bağlı bir trombosit aktivasyonu olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak TDA değerleri ise kemoterapi uygulanması ile anlamlı derecede artmıştır. Bazı yayınlarda TDA de trombosit aktivasyonunun önemli belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (162, 164, 165, 166).

Literatürü incelediğimizde kemoterapi ile TDA değerlerinde meydana gelen değişimleri inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız bu açıdan bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca bizim çalışmamız kemoterapiye bağlı OTH değerlerinde meydana gelen değişimleri de kapsamlı olarak inceleyen ilk çalışmadır. Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular ışığında kemoterapiye bağlı tromboembolik olay sıklığındaki artışın sebepleri arasında trombositler şekil ve boyutlarında meydana gelen değişikliklerin rolü sanılandan daha az önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumda asetilsalisilik asit gibi ek hemoraji riski de getirebilecek ve yoğunlukla trombosit fonksiyonlarını düzenleyerek etki gösteren ajanların tromboemboli açısından profilakside kullanılmasının da yararı olmayabilir. Dahası bu tür antiagregan ajanların hastalarda kanama riskini artırarak mortalite ve morbidite üzerine ek olumsuz etkileri de olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda bir başka trombosit aktivasyon belirteci olan TDA değerlerinin de kemoterapi alan hastalarda belirgin olarak arttığını gözlemledik. TDA nin kemoterapiye bağlı artan tromboemboli riskindeki rolünü inceleyen ileri çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ve p selektin gibi ileri tetkiklerle trombosit aktivasyon belirteçlerinin çalışılmamış olması bu konuda daha kesin yargılara varmamızı da zorlaştırmaktadır.

Kemoterapinin tromboembolik olay riskini artırıcı etkilerini daha iyi anlamak ve trombosit fonksiyonlarına olan etkilerini belirlemek için p selektin gibi biyokimyasal trombosit aktivasyon belirteçlerini ve elektron mikroskopi çalışmalarını da içeren daha geniş populasyonlarda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Michael B. Streiff, Association Between Cancer Types, Cancer Treatments, and Venous Thromboembolism in Medical Oncology Patients, *FACP Clinical Advances in Hematology & Oncology* Volume 11, Issue 6 June 2013
2. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-5505.
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-1248.
4. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica.* 2008;93:273-278.
5. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167:1471-1475.
6. Khorana AA, Dalal M, Tangirala K, Miao R. Higher incidence of venous thromboembolism in the outpatient versus the inpatient setting among U.S. cancer patients. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011;118: Abstract 674.
7. Falanga A. The incidence and risk of venous thromboembolism associated with cancer and nonsurgical cancer treatment. *Cancer Invest.* 2009;27:105-115.
8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-634.
9. K. Brækkan, * E. B. Mathiesen, _ I. Njølstad, _ T. Wilsgaard, _ J. Størmer§ And J. B. Hansen, Mean Platelet Volume Is A Risk Factor For Venous Thromboembolism: The Tromsø Studys. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, 8: 157–162

10. Mevlude I., Ayse Ocak D., Halit K., Veli B., Oktay B., Ersin O., Metin O. Haematologic Parameters in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Capecitabine Combination Therapy *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (1), 253-256
11. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004;164:1653-1661.
12. Lyman GH, Wang Y, Wang H, Cohen AT. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients receiving chemotherapy: a real-world analysis of VTE risk and the impact of VTE on healthcare expenditure. Presented at the Biennial Multidisciplinary Congress of the European Cancer Organisation
13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
14. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (3): 354 - 362.
15. National Cancer Institute, Annual Cancer Statistics review: 1973-1991 Department of Health and Human Services; Bethesda 1994
16. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between West and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3 (1): 29 – 32.
17. Demirer T, Icli F, Uzunalimoglu Ö, et al. Diet and stomach cancer incidence: a case-control study in Turkey. *Cancer*. 1990;65:2344–2348.
18. Tsugane S and Sasazuki S. Diet and the Risk of Gastric Cancer: Review of Epidemiological Evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75 – 78.
19. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A et al. Smoking and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 689 – 701

20. Chen MJ, Wu DC, Lin JM, Wu MT, Sung FC. Etiologic Factors of Gastric Cardiac Adenocarcinoma Among Men in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (43): 5472 – 5480
21. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1175 – 1181.
22. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the Relationship Between *cagA* Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2003; 125 (6): 1636 – 1644.
23. H. Petra Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability *The Scientific World Journal* Volume 2012 (2012), Article ID 761909, 10 pages
24. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial Gastric Cancer Etiology and Pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 721–734
25. Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Diagnosis, Genetic Counseling, and Prophylactic Total Gastrectomy. *Cancer* 2008; 112: 2655–2663.
26. Park YJ, Shin KH, and Park JG. Risk of Gastric Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in Korea. *Clin Cancer Res* August 2000; 6: 2994-2998.
27. Aird I, Bentall H, Roberts JAF. A Relationship Between Cancer of The Stomach and the ABO Blood Group. *BMJ* 1953; 1: 1799-1882.
28. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH: Histological typing of esophageal and gastric tumors: WHO international histological classification of tumors. 2nd edition. Berlin: Springer; 1990
29. 2. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma - 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998, 1:10–24.

30. Fang WL, Wu CW, Lo SS, Chen JH, Hsieh MC, Shen KH, Li AF, Tai LC, Lui WY: Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009, 56:1227–1231.
31. Catalano V, Labianca L. Gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 71: 127–164
32. Lauren P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991; 26: 150-154.
33. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric Carcinoma. *N. Eng J Med.* 2005; 333: 32 - 41.
34. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease.* 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2002:829–44.
35. Bektaş M, Bhutani MS. Gastrointestinal sistem kanserlerinin evrelemesinde endoskopik ultrasonografi. *Endoskopi* 2010; 18 (3): 74-80
36. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut.* 1993;34:604–10.
37. John C. Layke, Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options D.O. University of Illinois Metropolitan Group Hospitals, Chicago, Illinois PETER P. LOPEZ, M.D. University of Miami School of Medicine, Miami, Florida *Am Fam Physician.* 2004 Mar 1;69 (5):1133-1141.
38. Shah M, Yeung HW, Trocola D, et al. The characteristics and utility of FDG-PET scans in patients with localized gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 1: 2-8.
39. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 49 – 54.

40. Swan R, Miner TJ. Current Role Of Surgical Therapy In Gastric Cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (3): 372 - 379.
41. Jeurnink SM, Casper HJ, Steyerberg EW et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2007; 7: 18 – 22.
42. Oditura M, Martinelli E, Galizia G. Chemoradiotherapy as Adjuvant Treatment Of Gastric Cancer. *Ann Oncol* 2007 18: 133 – 135.
43. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345 (10): 725 – 730
44. Cunningham D, Allum W, Sally P et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11 – 20.
45. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi TM, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810 – 1820.
46. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1989;7:1318–26.
47. Takayama S, Wagasugi T, Funohashi H, Takeyama H. Strategies for gastric cancer in the modern era. *World J Gasstrointest Oncol* 2010; 2 (9): 335 – 341.
48. Carventes A, Rosello S, Roda D. The Treatment Of Advanced Gastric Cancer: Current Strategies And Future Perspectives. *Ann Oncol* 2008; 19: 103 – 107.
49. Cutsem VE, Mosiyenko VM, Tijulandin S, et al. Phase III Study Of Dacetylaxel And Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin And Fluorouracil As First Line Therapy for Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997.

50. Mariavaverde C, Macarulla T, Casado E. Novel Target in Gastric and Esophageal Cancer. *Oncology/Hematology* 2006; 59: 128-138.
51. Park JM, Ryu WS, Kim JH, et al. Prognostic Factors For Advanced Gastric Cancer: Stage-Stratified Analysis Of Patients Who Underwent Curative Resection. *Cancer Res Treat* 2006; 38 (1): 13 – 18.
52. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic Characteristics and Prognostic Factors in 10, 783 Patients With Gastric Cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 125 – 33.
53. Michelassi F, Takanishi DM, Pantolome D, Hart J. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994; 116 (4): 804 – 809.
54. Edge SB. *AJCC Cancer Staging Handbook*, American Joint Committee On Cancer. (7th Ed) 2010, pp 144 – 149.
55. Jemal A, Samuels A, Murray T, Samuels A, Murray T, Samuels A, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Aug;19 (8):1893- 907.
56. Karaca H, Berk V, İnanç M ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalı'na 2006–2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011; 20 (1): 1–8.
57. Mensink PB, Kolkman JJ, Van Baarlen J, Kleibeuker JH. Change in anatomic distribution and incidence of colorectal carcinoma over a period of 15 years: clinical considerations. *Dis Colon Rectum.* 2002 Oct;45 (10):1393-6
58. Ghahremani GG, Dowlathshahi K. Colorectal carcinomas: diagnostic implications of their changing frequency and anatomic distribution. *World J Surg.* 1989 May-Jun;13 (3):321-4

59. Huang J, Seow A, Shi CY, Lee HP. Colorectal carcinoma among ethnic Chinese in Singapore: trends in incidence rate by anatomic subsite from 1968 to 1992. *Cancer*. 1999 Jun 15;85 (12):2519-25
60. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun 13.
61. Stewart BW & Kleihues P *World Cancer Report (2003)*. IARC Press, Lyon
62. Boyle P & Langman JS ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ* 2000; 7264:805-808.
63. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 11:916-932.
64. Lieberman DA, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1991 Aug; 86 (8): 946-51.
65. Kurahashi T, Kaneko K, Makino R & Mitamura K. Colorectal carcinoma with special reference to growth pattern classifications: clinicopathologic characteristics and genetic changes. *J Gastroenterol* 2002; 5:354-362.
66. Lynch JP & Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 4:775-810
67. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zaubler AG, Anderson RN et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116:544–73.

68. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008 May;134 (5):1570-95.
69. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.
70. Speights V.O, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*, 1991; 84 (5): p. 575-8.
71. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*, 1986; 57 (9): p. 1866-70.
72. Macrae, F.A. and D.J. St John, Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*, 1982; 82 (5 Pt 1): p. 891-8.
73. Goodman, D. and T.T. Irvin, Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg*, 1993; 80 (10): p. 1327-9.
74. Uchikado Y, Natsugoe S, Okumura H et al. Slug Expression in the E-cadherin preserved tumors is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2005; 11 (3): p. 1174-80.
75. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y., Xu J, Thun M.J. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 2009; 59 (4): p. 225-49.

76. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli U, Bozfakıoğlu Y (Editörler). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997; s.142-68.
77. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9:36-8.
78. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003; 289 (10):1288-96.
79. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. Ann Intern Med 2002; 137 (2): 132-41.
80. Aydın A, Topuz E (Editörler), Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49.
81. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001; 624-30.
82. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9 (4): 271-81.
83. Sobin LH, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th ed. John Wiley & Sons (2002), London.
84. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J et al. Colorectal cancer. Lancet 2010; 375: 1030-47.
85. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-94.

86. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 2003;84: 127–131.
87. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut*. 2004;53: 371–375.
88. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 1989;42:162–166.
89. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609–18.
90. Aschele C, Debernardis D, Lonardi S, et al. Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3758–65.
91. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912–19.
92. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433–41.
93. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16.

94. Ruers T, van Coevorden F, Pierie J et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): 4012
95. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3277-83.
96. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
97. Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer* 2009; 7: 6077 (abstr).
98. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347–59.
99. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–704.
100. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:2. abstract 3508.
- 101 Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: survival results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 Suppl): abstract LBA 4005
102. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1, 864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102–9.

103. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29 (11):1465-71
104. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456–61.
105. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, Goldberg RM, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Lopa S, Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29 (1):11-6.
108. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, Smyrk TC, Sinicrope FA, Chan E, Gill S, Kahlenberg MS, Shields AF, Quesenberry JT, Webb TA, Farr GH Jr, Pockaj BA, Grothey A, Goldberg RM. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Apr 4;307 (13):1383-93.
109. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–51.
110. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company Philadelphia, Hemoastasis and blood coagulation p 390-97.
111. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3339-47.
112. Butkiewicz AM, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Matowicka Karna J, Radziwon P, Lipska A. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopenic indices in healthy women and men. *Thromb Res* 2006; 118: 199-204.

113. Souza DD. Trombosit activation and arterial thrombosis. *Lancet* 1994;344:991-95.
114. Mathur A, Robinson M, Cottton J, et al. Trombosit reactivity in acute coronary syndroms: evidence for differences in trombosit behaviour between unstable anjina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;85: 989-94.
115. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
116. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol* 1983;54:337-52.
117. Yetkin E. Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement. *Thromb Haemost* 2008;100:3-4.
118. Armen Yuri Gasparyan, Lilit Ayvazyan, Dimitri P. Mikhailidis and George D. Kitas Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, 2011;17:47-58
119. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
120. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
121. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.*2002;25 (2):103-108.
122. Dalby Kristensen S, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction-a 2 year follow-up study. *Thromb Haemost* 1988;59:353-6.

123. Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y, Guray U, Kisacik HL, Sasmaz H, et al. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J ThrombThrombolysis* 2008;26:49-54.
124. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean trombosıt volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Trombosits*. 2004;15 (8):475-478.
125. Coban E, Yazicioğlu G, Berkant Avci A, Akcit F. The mean trombosıt volume in patients with essential and white coat hypertension. *Trombosits*.2005; 16 (7):435 - 438.
126. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean trombosıt volume as an indicator of trombosıt activation: methodological issues. *Trombosits*. 2002;13 (5-6):301-302
127. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural trombosıt size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol*. 2004;59 (4):391-395.
128. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean trombosıt volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:622- 626.
129. H. G. Şahin, H. A. Şahin, Ş. Zeteroğlu, M. Kamacı, R. Sürücü, M. Güvercinci Mean platelet volume levels in preeclampsıa and eclampsı Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2002;12 (2):126-9
130. Başar Ö, Ertuğrul İ, İbiş M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E, Dağlı Ü, Ülker A, Şaşmaz N. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosıt Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2007; 2: 46-49.
131. Serkan K., Müjgan G., Ela T., Aslan Ç., Rıza A., İsmail E., Relation Between Mean Platelet Volume and Risk Factors for Coronary Heart Disease Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26 (4):380-4

132. Cil H, Yavuz C, Islamoglu Y, et al. Platelet count and mean platelet volume in patients with in-hospital deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:650-3.
133. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7:104-113.
134. Macey M, Azam U, McCarthy D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine, and dipyridamol for assessing trombosit activation on the ADVIA 120 Hematology System. *Clin Chem* 2002;48:891-899.
135. Mansour Siavash, Emami, Tajolmolouk, Najafian, Alireza and Amini, Masoud (2006), Mean trombosit volume measurement, EDTA or citrate?, *Hematology*, 11:5, 317 – 319.
136. Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Trombosit volume is not increased in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1994;8 (6):457-459.
137. A. Uludağ, M. B. Canöz, F. Erdenen, C. Müderrisoğlu, B. Canöz Ortalama trombosit hacmi (mpv) myokard infarktüsü için bir risk faktörü mü? *Nobel Med* 2005; 1 (2): 20-23.
138. Pizulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19:80-84.
139. Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. *Kardiologia Polska* 2003;58.
140. Tschope, D., Langer, E., Schauseil, S., Rosen, P., Kaufmann, L., & Gries, F. A. (1989). Increased trombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klinische Wochenschrift*, 15 (7), 253–259.
141. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:1000-1001.

142. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
143. Terres W, Becker P, Rosenberg A. Changes in cardiovascular riskprofile during the cessation of smoking. *Am J Med* 1994; 97: 242-9.
144. El Haouari M, Rosado JA. Platelet function in hypertension. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42: 38-43.
145. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
146. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
147. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:622- 626.
148. The influence of intermittent hypoxemia on trombosit activation in obese patients with obstructive sleep apnea. Shilpa Rahangdale, Susie Yim Yeh, Victor Novack, Karen Stevenson, Marc R. Barnard, Mark I. Furman, Andrew L. Frelinger, Alan D. Michelson, Atul Malhotra. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011; 7 (2):172-178.
149. Levin J., Conley Cl. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med*. 1964 Oct;114:497–500.
150. Miller SP, Sanchez-Avalos J, Stefanski T, Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. *Cancer* 1967;20:1452-65.
151. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:237-48.

152. Karagöz B, Sücüllü İ, Sayan Ö, et al. Platelet indices in patients with colorectal cancer. *Cent Eur J Med* 2010;5:365-8.
153. P. Jurasz, D. Alonso-Escolano and M. W Radomski Platelet–cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation *British Journal of Pharmacology*, 143,7: 819–826.
154. J.E. Peterson, D.Zurakowski, J. E. Italiano Jr., L. V. Michel, L. Fox, G. L. Klement and J. Folkman, Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets, *American Journal of Hematology*, 85, 7:487–493
155. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, *et al.* Platelet colloquium participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1759-66.
156. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 449-54
157. Paramo JA, Rocha E. Deep vein thrombosis and related platelet changes after total hip replacement. *Haemostasis* 1985; 15: 389-94.
158. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, *et al.* Mean plateletvolume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart*, 2010; 96: 460-5.
159. Can MM, Tanboğa IH, Demircan HC, *et al.* Enhanced hemostaticindices in patients with pulmonary arterial hypertension: An observationalstudy. *Thromb Res* 2010; 26 (4): 280-2.
160. Başar Ö., Ertuğrul İ., İbiş m, Ataseven H., Yüksel İ., Uçar E., Dağlı Ü., Ülker A., Şaşmaz N. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi. *Türkiye Yüksek? Htisas Hastanesi Gastroenteroloji Klini? İ, Ankara Yeni Tıp Dergisi / 01-01-2007 Cilt: 24 Sayı: 1*
161. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I., Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation *HIPPOKRATIA* 2010, 14, 1: 28-32

162. Serdal Korkmaz, MD, Ali U. Uslu, MD, Bahattin Aydin, MD, Ozgur Dogan, Mehmet Sencan, Pre-treatment and post-treatment changes in platelet indices in patients with immune thrombocytopenia MD. Saudi Med J 2013, 34:6
163. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. Platelets 2000; 11 (1): 28-32.
164. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Morimoto T, Noma Y. Relationship between hemostatic factors and the plate let index in patients with ischemic heart disease. Pathophysiol Haemost Thromb 2006; 35 (5): 388-391.
165. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Kat- dare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an In- dian scena. J Clin Pathol 2006; 59 (2): 146-149.
166. Amin MA, Amin AP, Kulkarni HR. Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell dis- ease. Ann Hematol 2004; 83 (6): 331-335
167. Tutkun A, İnanlı S, Caymaz O, Ayanoğlu E, Duman D. Cardiotokxicity of 5-flourouracil. Auris Nasus Larynx 2001; 28:193-96.
168. Correale P, Cerretani D, Marsili S, Pozzessere D, Petrioli R, S, Sabatino M, Roviello F, Pinto E, Francini G, Giorgi G. Gemcitabine increases systemic 5-flourouracil exposure in advanced cancer patients. European Journal of Cancer 2003; 39: 1547-1551.
169. Xian C.J, Howard G.S, Cool J.C, Foster B.K. Effects of acute 5-flourouracil chemotherapy and insulin-like growth factor-1 pretreatment on growth plate cartilage end metaphyseal bone in rats. Bone 2004; 35:739-749.
170. Toyoda K, Shibutani M, Sato H, Uneyama C, Takahashi M, Hayashi Y, Hirose M. Lack of Carcinogenicity and increased survival in F344 rats treated with 5-flourouracil for two years. Food and chemical toxicology 2000; 38:187-193.

171. Kuilenburg Andre B.P. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5- fluorouracil. *European Journal of cancer*2004; 40: 939-950.
172. Chabner B.A, Ryan D.P, Paz-Ares L, Garcia-Carbanera R, Calabresi P. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Hardman J.G, Limbird L.E, Gilman A.G. Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2001:1989-1459.
173. Ferguson M.J, Ahmed F.Y, Cassidy J. The role of pro-drugtherapy in the treatment of cancer. *Drug resistance updates* 2001; 4:225-232.
174. Kayaalp O.S. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık 2000; 372-400.
175. Sauberlich HE, Baumann CA. A factor required for the growth of *Leuconostoc citrovorum*. *J Biol Chem* 1948;176 (1):165–173.
176. Schoenbach EB, Greenspan EM, Colsky J. Reversal of aminopterin and amethopterin toxicity by *citrovorum* factor. *J Am Med Assoc* 1950;144 (18):1558–1560.
177. Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2005 Hacettepe - Taş 11. baskı s 323.
178. Goodman and Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11/E Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker 2006 s 1315.
179. Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 371-379.
180. Blanke CD, Haller DG, Benson AB, et al. A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2001;12: 1575-1580.
181. Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, et al. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1751-59.

182. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 709-15.
183. Waters JS, Ross PJ, Popescu RA, et al. New approaches to the treatment of gastro-intestinal cancer. *Digestion* 1997; 58: 508-19.
184. Ogawa M. Novel anticancer drugs in japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 134-140.
185. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-12.
186. Schiff, P.B., Fant, J., Horwitz, S.B. "Promotion Of Microtubule Assembly In Vitro By Taxo Nature, 277, 665-667.
187. Ringel, I., Horwitz, S.B. "Studies With RP 56976 (Taxotere): A Semisynthetic Analogue Of Taxol" *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 288-91.
188. Rowinsky, E.K., Wright, ML, Monsarrat, B., Lesser, G.J., Donehower, R.C. "Taxol: Pharmacology, Metabolism And Clinical Implications" *Cancer Surv.*, 17, 283-304 (1993).
189. Bruno, R., Sanderink, G.J. "Pharmacokinetics And Metabolism Of Taxotere (Docetaxel)" *Cancer Surv.*, 17, 305-313.
190. Harris, J.W., Katki, A., Anderson, L.W., Chmurny, G.N., Paukstelis, J.V., Collins, J.M. "Isolation, Structural Determination, And Biological Activity Of 6_-Hydroxytaxol, The Principal Human Metabolite Of Taxol" *J. Med. Chem.*, 37 (5), 706-709.
191. Rowinsky, E.K., Eisenhauer, A., Chaudrhry, V., Arbuck, S.G., Donehower, R.C. Clinical Toxicities Encountered With Paclitaxel (Taxol) *Semin. Oncol*, 20 (4), Suppl. 3, 1-15.

192. Rowinsky, E.K., Eisenhauer, A., Chaudrhry, V., Arbuck, S.G., Donehower, R.C. Clinical Toxicities Encountered With Paclitaxel (Taxol) Semin. Oncol, 20 (4), Suppl. 3, 1-15.
193. Zecchina G, Ghio P, Bosio S, Cravino M, Camaschella C, Scagliotti GV. Reactive Thrombocytosis Might Contribute To Chemotherapy-Related Thrombophilia In Patientswith Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2007;8 (4):264-267.)
194. Desoize B, Modoulet C. Particular Aspects Of Platinum Compounds Used At Present In Cancer Treatment. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 42 (3) : 317-25.
195. Roberts JJ, Thomson AJ. The Mechanism Of Action Of Antitumor Platinum Compounds. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1979; 22 : 71-133.
196. De Gramont A, Figier A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Et Al. Leucovorin And Fluorouracil With Or Without Oxaliplatin As First-Line Treatment In Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2000; 18 (16):2938-47.
197. Carozzi VA, Marmioli P, Cavaletti G, The Role Of Oxidative Stress And Anti-Oxidant Treatment In Platinum-Induced Peripheral Neurotoxicity.Cancer Drug Targets. 2010 Nov;10 (7):670-82.
198. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S Et Al. Phase III Trial Of Bevasizumab Plusinterferon Alfa-2a In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis Of Overall Survival. J Clin Oncol 2010;28 (13):2144-50.
199. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Et Al: Assignment Of The Vascular Endothelial Growth Factor Gene To Human Chromosome 6p21.3 Circulation. 1996;93-985.
200. Rahimi N.: Vascular Endothelial Growth Factor Receptors: Molecular Mechanisms Of Activation And Therapeutic Potentials. Exp. Eye Res. 2006, 83:1005-1016

201. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH.: Angiogenic And Cell Survival Functions Of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9:777-794
202. H. M.W. Verheul, M. P.J. Lolkema, D. Z. Qian, Y. H.A. Hilkes, E. Liapi, JW. N. Akkerman, R. Pili, and Emile E. Platelets Take Up The Monoclonal Antibody Bevacizumab. *ClinCancerres.Aacrjournals.Org* On March 31, 2014. 2007 American Association For Cancer
203. İ. Ü. Übeyt, Anti-VEGF Ajanlarda Toksikite-Yan Etkiler Ümit Übeyt İNAN *Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:55-62*
204. Broxmeyer HE, Cooper S, Li ZH Et Al.: Myeloid Progenitor Cell Regu- Latory Effects Of Vascular Endothelial Cell Growth Factor. *Int J Hematol.* 1995;62:203-215.
205. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlinj, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavarf. Bevacizumab Plus İrinotecan, Fluorouracil, And Leucovorin For Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.*2004;350:2335-42.
206. Dincer M, Altundag K. Angiotensin-Converting Enzyme İnhibitors For Bevacizumab İnduced Hypertension. *Ann Pharmacother.* 2006;40:2278-9.
207. Gordon MS, Cunningham D. Managing Patients Treated With Bevacizumab Combination Therapy. *Oncology.*2005;69:25-33
208. Pant S, Martin LK, Geyer S, Wei L, Van Loon K, Sommovilla N, Zalupski M, Iyer R, Fogelman D, Ko AH, Bekaii-Saab T.Treatment-Related Hypertension As A Pharmacodynamic Biomarker For The Efficacy Of Bevacizumab İn Advanced Pancreas Cancer: A Pooled Analysis Of 4 Prospective Trials Of Gemcitabine-Based Therapy With Bevacizumab *Am J Clin Oncol.* 2014 Jul 25.
209. Berger Fg. The Interluekin-6 Gene: Suspectibility Factor That May Contribute To Racial And Ethnic Disparities İn Breast Cancer Mortality. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 281-5.

210. Trikha M, Corringham R, Klein B Ve Ark. Targeted Antiinterleukin 6 Monoclonal Antibody Therapy For Cancer: A Review Of The Rationale And Clinical Evidence. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4653-65.
211. Radziwon-Balicka A., Medina C., O'driscoll L., Treumann A., Bazou D., Inkielewicz-Stepniak I., Radomski A., Jow H., Radomski MW., Platelets Increase Survival Of Adenocarcinoma Cells Challenged With Anticancer Drugs: Mechanisms And Implications For Chemoresistance.. *Br J Pharmacol.* 2012 Oct;167 (4):787-804
212. Neswandt B., Hafner M., Echtenacher B. Ve Ark. Lysis Of Tumor Cells By Natural Killer Cells In Mice Is Impeded By Platelets. *Cancer Res.* 1999 Mar 15;59 (6):1295-300
213. Kim YJ, Borsig L, Varki NM Ve Ark. P-Selectin Deficiency Attenuates Tumor Growth And Metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Aug 4;95 (16):9325-30
214. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P Ve Ark. Thrombocytosis As A Prognostic Factor For Survival In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer.* 2006 Oct 15;107 (8):1793-800
215. Can C., Baseskioglu B., Yilmaz M. Ve Ark. Pretreatment Parameters Obtained From Peripheral Blood Sample Predicts Invasiveness Of Bladder Carcinoma. *Urol Int.* 2012;89 (4):468-72
216. Kılınçalp S, Ekiz F, Basar O Ve Ark. Mean Platelet Volume Could Be Possible Biomarker In Early Diagnosis And Monitoring Of Gastric Cancer. *Platelets.* 2013 Mart 28. [Http://Informahealthcare.Com/Doi/Pdf/ 10.3109/09537104.2013. 783689](http://informahealthcare.com/Doi/Pdf/10.3109/09537104.2013.783689)
217. Osada J, Rusak M, Kamocki Z Ve Ark. Platelet Activation In Patients With Advanced Gastric Cancer. *Neoplasma.* 2010;57 (2):145-50.
218. Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E Ve Ark. The Predictive Value Of Mean Platelet Volume In Differential Diagnosis Of Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors From Pancreatic Adenocarcinomas. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec;22 (6):E95-8. Doi: 10.1016/J.Ejim.2011.04.005.

219. Kılınçalp S, Ekiz F, Basar O Ve Ark. Mean Platelet Volume Could Be Possible Biomarker In Early Diagnosis And Monitoring Of Gastric Cancer. *Platelets*. 2013 Mart 28.
220. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity Of Platelet Function. Correlation With Platelet Volume. *Am Jmed*. 1978;64 (4):542-546.
221. Breimo Es, Osterud B. Studies Of Biological Functions In Blood Cells From Individuals With Large Platelets. *Platelets*.2003;14 (7-8):413-419.
222. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, JY W, Jimenez JJ, Ahn E, Horstman LL, Et Al. Elevation Of Endothelial Microparticles, Platelets, And Leukocyte Activation In Patients With Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*.2005;45 (9):1467-1471
223. Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, Wagner O. Circulating P-Selectin And The Risk Of Recurrent Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007;97 (6):880-883.
224. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, Kornek G, Et Al. High Plasma Levels Of Soluble P-Selectin Are Predictive Of Venous Thromboembolism In Cancer Patients: Results From The Vienna Cancer And Thrombosis Study (Cats). *Blood*. 2008;112 (7):2703-2708.
225. Hilde Jensvoll, Kristine Blix, [...], And John-Bjarne Hansen Platelet Count Measured Prior To Cancer Development Is A Risk Factor For Future Symptomatic Venous Thromboembolism: The Tromsø Study *Plos One*. 2014; 9 (3): E92011.
226. Cemil B., Huseyin E., Filiz B. Increased Mean Platelet Volume In Deep Vein thrombosis Patients With Cancer *J Hematol* 2013;2 (2):64-68.
227. J. Riedl, A. Kaider, E.-M. Reitter, C. Marosi, U. Jäger, I. Schwarzingler, C. Zielinski, I. Pabinger, C. Ay, Association Of Mean Platelet Volume With Risk Of Venous Thromboembolism And Mortality In Patients With Cancer, Results From The Vienna Cancer And Thrombosis Study (Cats) *Thromb Haemost*. 2014 Apr 1;111 (4):670-8

228. Mutlu H, Artis Ta, Erden A, Akca Z. Alteration In Mean Platelet Volume And Platicrit Values In Patients With Cancer That Developed Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;19:331-3.
229. Marković Sd, Djačić Ds, Cvetković Dm, Obradović Ad, Zizić Jb, Ognjanović B1, Et Al. Effects Of Acute In Vivo Cisplatin And Selenium Treatment On Hematological And Oxidative Stress Parameters In Red Blood Cells Of Rats. *Biol Trace Elem Res* 2011;142:660–70
230. Sedletska Y, Giraud-Panis Mj, Malinge Jm. Cisplatin Is A Dna-Damaging Antitumour Compound Triggering Multifactorial Biochemical Responses In Cancer Cells: Importance Of Apoptotic Pathways. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2005;5: 251–65.
231. Boulikas T, Vougiouka M. Recent Clinical Trials Using Cisplatin, Carboplatin And Their Combination Chemotherapy Drugs. *Oncol Rep* 2004;11:559–95.)
232. Mandic A, Hansson J, Linder S, Shoshan Mc. Cisplatin Induces Endoplasmic Reticulum Stress And Nucleus-Independent Apoptotic Signaling. *J Biol Chem* 2003;278:9100–6.
233. Weilin Zhang, Lili Zhao, Jun Liu, Juan Du, Zhicheng Wang, Changgeng Ruan, Kesheng Dai, Cisplatin Induces Platelet Apoptosis Through The Erk Signaling Pathway *Thrombosis Research* 130 (2012) 81–91.
234. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin Triggers Platelet Activation. *Thromb Res* 2000;99:503–9.
235. Olas B, Wachowicz B. Cisplatin-Induced Changes In Biological Activity Of Blood Platelets: Thiol-Related Mechanisms. *Anticancer Drugs* 1996;7:476–82.
- 236 Weilin Zhang, Lili Zhao, Jun Liu, Juan Du, Zhicheng Wang, Changgeng Ruan, Kesheng Dai, Cisplatin Induces Platelet Apoptosis Through The Erk Signaling Pathway, *Thrombosis Research* 130 (2012) 81–91.

237. J D Hainsworth, H A Burris 3rd, J B Erland, M Thomas And F A Greco, Phase I Trial Of Docetaxel Administered By Weekly Infusion In Patients With Advanced Refractory Cancer. *Jco* June 1998 Vol. 16 No. 62164-2168.
238. Ryo H, Isobe K, Toyama K, Sugino K, Sano G, Yamada H, Hiroi M, Kimura K *Cancer & Chemotherapy* [2003, 30 (10):1435-1439.
239. Bozec L, Bierling P, Fromont P, Et Al. Irinotecan-Induced Immune Thrombocytopenia. *Ann Oncol* 1998;9:453-5.
240. Immune-Mediated Thrombocytopenia Resulting From Sensitivity To Oxaliplatin Brian R. Curtis, James Kaliszewski, Marisa B. Marques, M. Wasif Saif, Lisle Nabelle, Jules Blank, Janice G., Mcfarland, And Richard H. Aster *American Journal Of Hematology* 81; 3; 199-201.
241. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Et Al. Leucovorin And Fluorouracil With Or Without Oxaliplatin As First-Line Treatment In Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*2000;18:2938-2947.
242. Overman Mj, Maru Dm, Charnsangavej C, Et Al Oxaliplatin-Mediated Increase In Spleen Size As A Biomarker For The Development Of Hepatic Sinusoidal Injury. *J Clin Oncol* 2010;28:2549-2555.
243. Rosenfeld Pj, Moshfeghi Aa, Puliafito Ca., Optical Coherence Tomography Findings After An Intravitreal Injection Of Bevacizu- Mab (Avastin) For Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:331-335.
244. Scappaticci Fa, Skillings Jr, Holden Sn, Et Al. Arterial Thromboembolic Events In Patients With Metastatic Carcinoma Treated With Chemotherapy And Bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (16):1232-1239.
245. H. Mutlu, V. Berk, H. Karaca, A. Erden, T. Aslan And Z. Akca Treatment Regimen With Bevacizumab Decreases Mean Platelet Volume In Patients With Metastatic Colon Cancer *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 18: 546

246. Development And Validation Of A Predictive Model For Chemotherapy-Associated Thrombosis
Salok A. Khorana, N. M. Kuderer, E. Culakova, G. H. Lyman, C. W. Francis
Blood, 111-10;4902-4907

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 26/02/2013
TOPLANTI NO : 2013/04

KARARLAR :

- 6- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şehmuz ERTOP'un sorumluluğunda yapılacak olan 2013-23-12/02 Protokol no'lu "Kemoterapi Alan Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve trombosit dağılım aralığı (PDW) Değerlerinin Değişimi" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı