



LÖKOSİT TROMBOSİT AGREGATLARININ İLERİ EVRE KANSER HASTALARINDA TROMBOZ GELİŞİMİNE KATKISI

CONTRIBUTION OF LEUKOCYTE PLATELET AGGREGATES TO DEVELOPMENT OF THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ADVANCED CANCER

Burcu AVCI¹, Okan AVCI², Dilek SOLMAZ³, Tarkan YETİŞYİĞİT², Burhan TURGUT⁴

¹ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

² Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği

³ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Kliniği

⁴ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı inflamasyon ve tromboza yatkınlıkla giden solid organ tümörü hastalarında lökosit trombosit agregatları ve tromboz ilişkisini tespit etmektir.

Materyal ve Metot: Çalışmada Namık Kemal Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2013-2014 tarihleri arasında izlenen 28 metastatik GİS tümörü, 33 metastatik akciğer tümörü, 29 opere tümör olgusu olmak üzere toplam 90 hastaya ilişkin laboratuvar ve klinik verileri 12 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık

Bulgular: Çalışmamızda monosit trombosit agregatları düzeyi metastatik GİS tümörlerinde ve opere tümörlerde kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p: 0,05 ; 0,029 sırasıyla). Granülosit trombosit agregatları düzeyi ise metastatik GİS, metastatik akciğer ve opere tümörlerin tümünde kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p: 0,015; 0,012 ; 0,01 sırasıyla). Trombin-antitrombin III kompleks ve nötrofil lökosit oranı düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Hiperkoagülopatinin değerlendirilmesine yönelik tüm gruplar analiz edildiğinde derin ven trombozu geçirme sıklığı %22 (18 hasta) olarak tespit edildi. Opere tümör hastalarında oran % 17 iken, metastatik akciğer tümörlerinde %21 idi. Metastatik GİS tümörlerinde derin ven trombozu sıklığı ise %35 olarak tespit edildi. Derin ven trombozu olanlar ile olmayanlar arasında yaş, monosit trombosit agregatları, granülosit trombosit agregatları, trombin-antitrombin III kompleks ve yüksek duyarlılık C reaktif protein değerleri arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuçta, bildiğimiz kadarıyla ilk kez farklı evre ve farklı dokulardan kaynaklı kanser hastalarında lökosit trombosit agregatı değerlerinin yükseldiğini tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçları doğrulamak ve bu bilgilerin kanser hastalarında trombotik olayların tahmininde potansiyel etkisini ortaya koymak için daha büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lökosit trombosit agregatı, tromboz, kanser

Abstract

Objective: The aim of our study was to determine the correlation between leukocyte platelet aggregates and thrombosis in patients with solid tumors who are susceptible to inflammation and thrombosis.

Material and Method: In this study, we compared laboratory and clinical data of 28 metastatic gastrointestinal tumors, 33 metastatic lung tumors, 29 operated tumor patients, for a total of 90 patients with a control group consisting of 12 healthy volunteers followed at Namık Kemal University Oncology clinic in between 2013-2014.

Results: According to the results, monocyte platelet aggregates level of metastatic gastrointestinal tumors and operated tumors were found to be significantly higher compared to the control group (p: 0.05, 0.029, respectively). No significant difference was observed between the groups in the levels of thrombin-antithrombin III complex and neutrophil lymphocyte ratio.

When all groups were analyzed to assess the hypercoagulopathy, deep vein thrombosis frequency were identified as 22% (18 patients). The rate was 17% in operated tumors, and was 21% in metastatic lung tumors. The incidence of deep vein thrombosis in metastatic gastrointestinal tumors was found to be 35%. There was no significant difference between patients with and without deep vein thrombosis about age, monocyte platelet aggregates, granulocyte platelet aggregates, thrombin-antithrombin III complex and high-sensitivity C-reactive protein levels.

Conclusion: In conclusion, to the best of our knowledge for the first time we found leukocyte platelet aggregate values increases in cancer patients of different stages and different tissue origin. To confirm the results we have achieved, and to demonstrate the potential impact of this information in estimation of thrombotic events in cancer patients more studies conducted in larger groups of patients are needed.

Keywords: Leucocyte thrombocyte aggregate, thrombosis, cancer

GİRİŞ

Kanser ve tromboz ilişkisi ilk olarak 19. yüzyılda ortaya konmuş olup bugüne kadar birçok farklı çalışmada doğrulanmıştır. Tromboz hastalarında, alta yatan etiyolojinin araştırıldığı çalışmalarda ilk venöz tromboembolik (VTE)

olay geçiren hastaların yaklaşık %20-30 kadarının kanser ilişkili olduğu gösterilmiştir^{1,2}. Farklı açıdan bakıldığında ise kanser hastalarında tromboz sıklığının da değişik çalışmalarda arttığı gösterilmiş olup relatif risk artışı 4-7 kat arasında bulunmuştur^{3,4}.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Burcu Avcı
Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
Tekirdağ Türkiye
Email: dr.avciburcu@gmail.com
Telefon: 05302073001

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 29.01.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 21.03.2017

Kanser hastalarında tromboz gelişiminin patogenezi kompleks ve multifaktöriyel bir süreçtir. Kanserde tromboz ile sonuçlanan koagülasyon aktivasyonunun temel mekanizması prokoagülan faktörlerin ekspresyonudur. Bunların başlıcaları doku faktörü (DF) ve kanser prokoagülanı (KP) gibi prokoagülan faktörler, mikropartiküller, adezyon molekülleri ve sitokinlerdir. Lökosit ve trombositler kanser hastalarında tromboz oluşumunda önemli rol oynar. Tümör hücreleri inflamatuvar sitokinler (örn: TNF- α , IL-1 β) salgılayarak normal monositler ve endotel hücrelerinin prokoagülan bir fenotip kazanmasını tetiklerler. Selektinler lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandları ile etkileşir. L-selektin lökosit aktivasyonunu, P-selektin trombosit aktivasyonunu, E-selektin endotel aktivasyonunu gösterir. Endotel aktivasyonu dolaşımdaki granülositlerin yuvarlanması, damar duvarına tutunması, şekil değişikliğine uğraması ve çevre dokuya penetrasyonu ile sonuçlanmaktadır.

P-selektin aktive trombositler ile aktive endotel hücreleri tarafından eksprese edilmekte ve s (solübl) P-selektin sıklıkla trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Lökosit ve trombositlerin endotel hücreleri ile ilişkilerini düzenlemektedir^{5,6}. Aktive trombositlerdeki P-selektin, trombositlerin lökositlerle özellikle de monositlerle etkileşimini başlatır ki bu durum lökosit-trombosit agregatlarının (LTA) oluşumuyla sonuçlanır⁷. LTA' nın dolaşımda trombosit aktivasyonunun bir belirteci olabileceği öngörülmüştür. Bu bağlamda protrombotik durumlara eğilim artışı ile ilişkili olan diyabet, inme ve miyokardiyal enfarkt gibi

durumlarda LTA miktarının arttığına dair yayınlar mevcuttur.

Biz bu çalışmamızda farklı dokulardan kaynaklı ileri evre metastatik kanser tipleri ve opere olmuş adjuvan ve metastatik hastalık için kemoterapi alan solid organ tümörlü hastalar arasında prokoagülan fenotip açısından fark olup olmadığını ve bu prokoagülan fenotipin tromboz gelişimini tetikleyip tetiklemediğini belirlemeyi amaçladık. Bu amaç doğrultusunda trombosit aktivasyonunun iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiş olan monosit trombosit agregatları (MTA), granülosit trombosit agregatları (GTA); kanda trombin ortaya çıkışını gösteren trombin- antitrombin III kompleksi (TAT) ve inflamasyon belirteci olarak yüksek duyarlılık C reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri çalışıldı.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma kesitsel vaka kontrollü prospektif bir çalışmadır. 2013 Haziran- 2014 Haziran tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş 18 yaşından büyük, histolojik olarak kanıtlanmış solid organ kanseri olan 90 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 28'i metastatik GİS tümörü, 33' ü metastatik akciğer tümörü, 29'u opere tümör (meme ca, endometriyum ca ve sarkom nedeni ile opere olmuş ve adjuvan kemoterapi alan hastalar) olgusuydu. Ayrıca kontrol grubu olarak hasta grupları ile benzer yaş ve cinsiyette 12 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden çalışma başlangıcında trombosit aktivasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini değerlendirdiğimiz MTA, GTA ve bunlar ile birlikte hiperkoagülasyon ile ilişkisi farklı

çalışmalarca kanıtlanmış olan TAT miktarlarını ölçmek amaçlı kan örnekleri alındı. Bunun yanında hemogram değerleri, inflamasyon belirteci olarak hs – CRP bakıldı. Mevcut verilerden ayrıca NLO değerleri hesaplandı.

Kan örnekleri alınan hastalar ve sağlıklı gönüllüler 1 yıl boyunca 3 ay aralıklar ile izleme alındı. Hiperkoagülobilitenin klinik sonucu derin ven trombozu kabul edildi. Her hastanın rutin 3 aylık kontrollerinde derin ven trombozu açısından fizik muayenesi yapıldı. Semptom ve bulgusu olan hastalardan doppler US yapıldı. Aynı zamanda sağlıklı gönüllülerde benzer aralıklar ile takip edildi. Sağlıklı gönüllülerde DVT düşündürülen semptom ve bulguya rastlanmadığından ileri tetkike gerek duyulmadı.

Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın onayının alındığını belgeleyen“Bilgilendirilmiş Onay Formu” imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 2014-10-02-04 protokol numarasıyla etik kurul onamı alındı.

MTA ve GTA'ların Akım-Sitometrik Yöntemle Tayini

Ölçümler kan alındıktan sonraki iki saat içinde yapıldı, Sitratl (1:9) antikoagülan içeren kan hemen soğutulmuş in vitrolökosit ve trombosit aktivasyonu en az düzeye indirildi (minimize edildi). Lökosit trombosit agregatlarının saptanması için çalışma yapılacak her tübe sitratlı tam kan (60 µl), CD14 (PE) (5 µl) ve CD41 (FITC) (5 µl) konularak oda sıcaklığında inkübe edildi. Karanlık ortamda 15 dakika inkübe edildikten sonra, %2'lik formaldehid (100 µl) ile fiksasyon

ya yapıldı. 10 dakikalık fiksasyondan sonra eritrositlerin lizisi gerçekleştirildi. Hazırlanan örnekler akım sitometri cihazında (BDFACS Calibur, USA) uygun panelde analiz edildi. Monositler ve nötrofiller ikili histogramlarda (dot plot) anti-CD14 (monosit belirteci) ile boyanma ve “forward scatter-side scatter” özelliklerine kapı alınarak analiz edildi. Nötrofiller ve monositler üzerinde ayrı ayrı CD41 ekspresyon yüzdesi belirlendi. Pozitiflik sınırını belirlemek için izotip kontrol antikoru CD41 (PE) yerine kullanıldı. Ayrıca hemogram sonucuna göre nötrofil ve lenfosit mutlak değerleri birbirine bölünerek NLO hesaplandı.

hs-CRP tayini

3mL miktarındaki venöz kan jelli biyokimya tüpüne konularak 10000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum çalışmanın yapılacağı güne kadar -20°C 'de saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün materyal oda ısısında çözülüp, human ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kiti [“DRG® CRP hs (EIA-4584), USA) kullanılarak serum high sensitive c-reactive protein (hs-crp) düzeyleri ölçüldü.

Plazma TAT Miktar Tayini

TAT ölçümünde ELİSA kiti (ASSAYPRO; Katalog no: ET1020-1, Lot no: 09591021, USA) kullanıldı. Kan örnekleri (5ml) antikoagülan olarak sitrat içeren (1:9) tüplerin içine alındı. Tüpler oda sıcaklığında tutularak kan alımının ilk 1 saati içinde 4.000rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. TAT kompleksi kantitatif sandviç enzime immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS 22.0 hazır paket programı yardımıyla yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlar median ve minimum-maksimum, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında normal dağılan sürekli değişkenler t testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler ise Mann Whitney U testi ile, 3 ve üzeri grup analizlerinde ise normal dağılan sürekli değişkenler Anova, normal dağılmayan sürekli değişkenler Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için ise ki kare testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyon için normal dağılıp dağılmamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlı fark $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2013 Haziran- 2014 Haziran tarihleri arasında izlenen 28 metastatik GİS tümörü (grup 1), 33 metastatik akciğer tümörü (grup 2), 29 opere tümör (grup 3) olgusu olmak üzere toplam 90 hastaya ilişkin veriler değerlendirildi. Sağlıklı ve gönüllü kontrol grubu (grup 0) ise toplam 12 olgudan oluşturuldu.

Hastaların gruplara göre dağılımı, demografik ve laboratuvar değerleri tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar değerlerinin gruplara göre dağılımı

	GRUP 0	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
Hasta sayısı	12	28	33	29
Cinsiyet, Kadın/Erkek (n)	6/6	12/16	2/31	18/11
Yaş \pm SD	55,7 \pm 6,2	61,0 \pm 7,2	52,0 \pm 19,3	59,0 \pm 8,3
Ort. WBC \pm SD	8054,1 \pm 2756,2	9025,1 \pm 4831,1	9417,4 \pm 7960,1	7012,3 \pm 2599,4
Ort. NEU \pm SD	4523, 1892,2 \pm 2	6132,5 \pm 4431,1	6389,6 \pm 7166,2	3973,0 \pm 1967,8
Ort.LENF \pm SD	2125, 1 \pm 982,1	2430,3 \pm 2917,3	2164,5 \pm 1918,5	1883,4 \pm 662,7
Ort. MONO \pm SD	758, 1 \pm 398,1	1362,2 \pm 2405,5	976,4 \pm 644,2	656,5 \pm 269,2
Ort. HGB \pm SD	12,8 \pm 1,5	12,0 \pm 1,6	11,9 \pm 1,9	12,9 \pm 1,4
Ort. HTC \pm SD	37,1 \pm 9,3	36,2 \pm 4,4	36,2 \pm 5,4	38,0 \pm 8,0
Ort. MCV \pm SD	85,2 \pm 7,2	85,4 \pm 8,5	85,2 \pm 8,0	86,6 \pm 4,8
Ort. PLT \pm SD	332,8 \pm 102,2	330,3 \pm 200,5	323,6 \pm 193,4	335,9 \pm 106,5
Ort. MPV \pm SD	9,1 \pm 1,0	9,0 \pm 0,9	8,8 \pm 0,7	9,3 \pm 1,0

Çalışmamızda MTA, GTA, TAT, hs CRP ve NLO değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. MTA, GTA ve hs-CRP düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi.

MTA, GTA, TAT, hs – CRP ve NLO düzeylerinde gruplar arasındaki farklılık tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. MTA, GTA, TAT, hs – CRP ve NLO düzeylerinde gruplar arasındaki farklılık

	GRUP 0	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P Değeri
MTA	14.40	31.48			<0.05*
MTA	14.40		21.45		>0.05*
MTA	14.40			29.48	<0.05*
GTA	4.64	13.65			<0.05*
GTA	4.64		12.46		<0.05*
GTA	4.64			13.92	<0.05*
TAT	1,46	2,95	2,35	2,02	>0.05**
hs-CRP	2.17	19.93			<0.05*
hs-CRP	2.17		56.28		<0.05*
hs-CRP			56.28	4.96	<0.05*
NLO	2,12 ± 1,25	2,48 ± 1,83	2,54 ± 3,05	2,15 ± 1,31	>0.05**

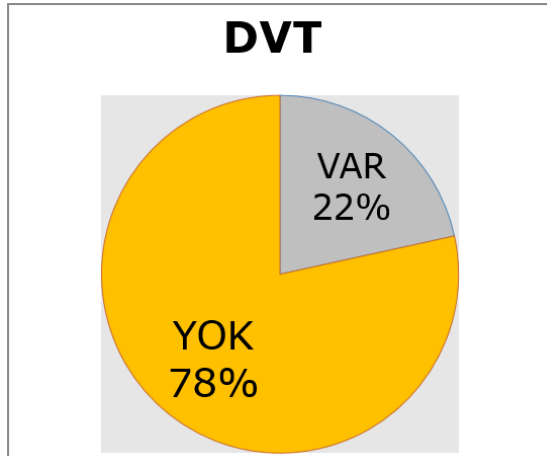
(TAT: trombin- antitrombin III kompleks, MTA: Monosit trombosit agregat, GTA: Granülosit trombosit agregat).

(* Mann Whitney U testi ile değerlendirildi)

(** Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi)

Hiperkoagülopatinin değerlendirilmesine yönelik tüm gruplar analiz edildiğinde DVT geçirme sıklığı %22 (18 hasta) olarak tespit edildi.

Tüm gruplarda DVT geçirme sıklığı tablo 3' de görülmektedir.

Tablo 3. Tüm gruplarda DVT sıklığı

DVT ile MTA, GTA, TAT, hs-CRP ve NLO ilişkisine bakıldı. Hastaların MTA değerleri GTA değerleri ile korelasyon gösteriyordu (r: 0,602, p: 0,000). Ayrıca hastaların NLO değerleri ile DVT geçirme sıklığı arasında korelasyon saptandı (r: 0,233 , p: 0,033).Hastaların TAT, hs – CRP ve yaş değerleri ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 4. Özetlendi)

Tablo 4. DVT olanlar ile olmayanlar arasında yaş, MTA, GTA, TAT, hs-CRP ve NLO değerleri arasındaki ilişki

	DVT (YOK)	DVT (VAR)	P DEĞERİ
Ortalama yaş ± SD	61,00 ± 15,00	61,00 ± 20,25	>0.05
Median MTA ± IR	28,73 ± 32,18	23,82 ± 29,80	>0.05
Median GTA ± IR	10,22 ± 7,84	8,45 ± 9,57	>0.05
Median TAT ± IR	2,30 ± 3,48	2,21 ± 3,06	>0.05
Median hs-CRP ± IR	7,07 ± 18,53	6,52 ± 60,66	>0.05
Median NLO ± IR	2,20 ± 1,98	3,15 ± 1,61	<0.05

Çalışmaya alınan hastaların yaş, DVT, inflamasyon ve trombosit aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki tablo 5' da görülmektedir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların yaş, DVT, inflamasyon ve trombosit aktivasyon parametreleri arasındaki ilişki

		MTA	GTA	TAT	hS-CRP	N/L	DVT	YAŞ
MTA	R	1.0	,602	,119	,027	,064	,053	,031
	T	.	,000	,264	,803	,562	,618	,774
GTA	R	,602	1,000	,173	,054	-,045	-,065	,067
	T	,000	.	,103	,616	,682	,542	,528
TAT	R	,119	,173	1,000	,061	-,135	-,004	-,034
	T	,264	,103	.	,566	,222	,970	,751
Hs – CRP	R	,027	,054	,061	1,000	,173	-,001	,049
	T	,803	,616	,566	.	,115	,993	,649
NLO	R	,064	-,045	-,135	,173	1,000	,233	,006
	T	,562	,682	,222	,115	.	,033	,953
DVT	R	,053	-,065	-,004	-,001	,233	1,000	-,072
	T	,618	,542	,970	,993	,033	.	,502
YAŞ	R	,031	,067	-,034	,049	,006	-,072	1,000
	T	,774	,528	,751	,649	,953	,502	.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 29 opere olmuş ve adjuvant kemoterapi alan solid organ kanseri, 28 metastatik GIS kanseri, 33 metastatik akciğer kanseri hastası ve 12 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinden akım sitometrik yöntem ile LTA alt grubu olarak MTA ve GTA ölçümleri yapılmıştır. GTA düzeyi tüm kanser tiplerinde kontrol gruba göre yüksek saptandı. MTA düzeyi ise metastatik akciğer tümörleri dışında diğer iki grupta kontrol grubuna göre yüksek saptandı.

Tromboembolik hastalıklar, kanser hastalarında sık görülen komplikasyonlardır. Hastaların aldığı kemoterapi, geçirdikleri tümör cerrahisi, santral venöz kateterler, immobilizasyon gibi faktörler bu hastalarda tromboza yatkınlığını daha da

artırır. Kanser hastalarında trombozun önemi, hastanın yaşam süresini kısaltması ve tekrarlayan trombozlara (ciddi morbiditelere) yol açmasıdır⁸.

P-selektin; aktivasyonu takiben trombosit yüzeyinde belirir; inflamasyon, tromboz, kanser büyümesi ve metastazlarında lökositlerin, trombositlerin ve kanser hücrelerinin adhezyonuna aracılık eder. LTA, trombositlerin aktivasyonlarından sonra eksprese ettikleri hücre adhezyon moleküllerinden selektin ailesinin bir üyesi olan P selektinin, lökositler üzerinde yapısal olarak eksprese olan PSGL-1'e bağlanması ile oluşur⁹. Bu etkileşim diğer mediatörler ile birlikte prokoagulan mikropartiküllerin salınımına ve böylece artmış trombosit aktivasyonu, fibrin formasyonu ve trombüs büyümesine katkıda bulunur.

LTA' nın trombosit aktivasyonunu göstermede p-selektinden daha üstün olduğuna dair görüşler vardır¹⁰. Bu bilgiler ışığında bizde değişik dokulardan kaynaklı ve farklı evrelerdeki kanser hastalarını kendi aralarında ve kontrol grubu ile LTA değerleri açısından karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda da kanser grupları ile kontrol grubu arasında LTA düzeylerinde anlamlı farklılık vardı. Aynı şekilde kanser gruplarında kontrol gruba göre hs-CRP değerleri de anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı. Ancak LTA ve hs-CRP düzeyleri arasında korelasyon yoktu.

Turgut ve ark.'nın yürüttüğü akut serebral iskemide hastalarında patofizyolojik mekanizmaların incelendiği çalışmada da lökosit trombosit etkileşimlerinin rolü araştırıldı. Bu amaçla p- selektin ekspresyonu ve trombosit lökosit agregatları akım sitometri ile değerlendirildi. Hastalar iskeminin sebebine göre büyük damar hastalığı, küçük damar hastalığı ve kardiyembolik hastalık olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Toplam 72 hasta ve 37 kontrol olgu üzerinde çalışıldı. Alt gruplardan büyük damar ve küçük damar hastalığı gruplarında MTA ve GTA değerleri kontrol gruba göre anlamlı oranda yüksek tespit edildi. Ancak kardiyembolik hastalık grubunda kontrol gruba göre anlamlı farklılık yoktu. Bunun üzerine büyük damar ve küçük damar hastalığı sebepli akut serebral iskemide olgularındaki aksine kardiyembolik serebral iskemide patogenezinde lökosit trombosit etkileşiminin patogenezinde önemli yeri olmadığı sonucuna vardılar¹⁰.

Çalışmamızda MTA ve GTA değerleri kanser tipleri arasında ve aktif ileri evre hastalığı olanlar ile operasyon sonrası adjuvant kemoterapi alan hastalar arasında anlamlı

farklılık göstermedi. Bu bulgular MTA ve GTA'ların kanser hastalarında yükseldiğini ve prokoagulan fenotipi gösterebildiğini ancak kanser tipleri ve evresi açısından prokoagulan fenotip farklılığını belirleyemediğini düşündürmüştür.

Kanser hastalarında venöz tromboz sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda hasta popülasyonuna, takip süresine, trombotik olayın tespit metoduna göre değişen risk oranları ortaya konmuştur. Ortalama risk ise, %1 ile %8 arasında değişmektedir¹¹. Bir diğer çalışmada ise Chew ve ark. veritabanı üzerinden (California Cancer Registry to the California Patient Discharge Data Set) 235.149 hastayı kanser tanısından sonra izlediler. Sonraki 2 yıl içinde 5032 hasta (%1,6) venöz trombotik olay geçirdi¹².

Ayrıca kanserde tromboz riski primer bölgeye ve histolojik alt tipe göre de belirgin değişiklik göstermektedir; örneğin, en yüksek tromboemboli oranları pankreas (19.2%), mide (15.8%), ve akciğer kanserinde (13.9%) gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise kanser hastalarında DVT sıklığı % 24,4 iken, metastatik GİS tümörlerinde bu oran %35 idi. Mevcut sonuç çalışmaya alınan hasta grubunun bir kısmının çalışmaya alındığı esnada DVT geçiriyor olması, yakın takibe alınmaları, ileri evre, yaşlı, performansı düşük vakalardan seçilmiş olmaları ile ilişkilendirildi.

C- reaktif protein artmış IL-6 uyarısı sonucu karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. Bu sebeple biz çalışmamızda kanser hastalarında inflamasyon ve protrombotik durumundaki ilişkiyi hsCRP ve LTA'ları kullanarak incelemeyi amaçladık.

hs- CRP düzeyleri opere tümörler dışında ileri evre metastatik tümörlerde kontrol gruba göre anlamlı yüksek tespit edildi. hs-CRP değerleri kontrol gruba göre kanser hastalarında LTA değerleri ile birlikte artmıştı ki, bu durum inflamasyon ile MTA ve GTA oluşumu arasında etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Ancak LTA değerleri ile hs – CRP değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç kanser hastalarında prokoagulan fenotip ile CRP'nin ilişkili olmayabileceğini, tromboz eğiliminin büyük ölçüde inflamatuvar yanıtta bağımsız olarak arttığını düşündürmüştür.

TAT trombin ile anti-trombin'in birleşimi sonucu oluşur, bu sebeple TAT değerlerinde artış trombin oluşumunun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Abdominal kanserler için cerrahi geçirmiş hastalar üzerine yürütülen bir çalışmada, cerrahi öncesi TAT düzeylerinin cerrahi sonrası DVT gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³. Çalışmamızda kanser hastalarımızın TAT değerleri kontrol olgulara göre daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak biz TAT'ın oluşan trombozu göstermede etkili fakat seviyelerinin kanser hastalarında protrombotik fenotipi göstermede LTA kadar duyarlı olmadığını düşündük.

Çalışmamızda ayrıca yeni bir inflamasyon belirteci olarak giderek artan sıklıkla değerlendirmeye alınan NLO değerleri hesap edildi. Tümör biyolojisinin anlaşılmasında tümoral mikroçevrenin önemi bilinmektedir. Nötrofil, T ve B hücreler tümör inflamasyonunda temel rolü oynamaktadır. Ayrıca nötrofiller ile lenfositler arasındaki dengesizliğin tümör hipoksisi ya da nekrozuna ikincil olabileceği ve anti- apoptotik etkiler ile ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu

bilgiler bağlamında son yıllarda inflamasyon belirteci olarak NLO bir çok kanser türünde çalışıldı ve sağkalım, progresyonsuz sağkalım vb. konularda prognostik değeri olduğuna dair umut verici sonuçlar elde edildi^{14,15}. Lu ve ark. hepatoselüler kanserde NLO' yu incelediler. 963 hasta değerlendirildi. Hastaların tümüne küratif amaçlı hepatik rezeksiyon uygulanmıştı. NLO' nun sınır değerinin 2.81 olarak alındığı çalışmada 2.81' den büyük hastaların genel sağkalım oranları daha düşük bulundu. Ayrıca tümör rekürrensi açısından da NLO yüksekliğinin anlamlı bir risk faktörü olduğunu ortaya koydular¹⁴. Zhao ve ark. ise akciğer kanserinde NLO'nun prognostik değerini incelediler. Meta analizde 22 çalışma olmak üzere toplam 7054 hasta değerlendirildi. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın primer sonlanım noktası olarak alındığı çalışmada NLO yüksek olanların hem genel sağkalımda, hem de progresyonsuz sağkalımda daha kötü prognoz gösterdiklerini tespit ettiler¹⁵.

Bulabildiğimiz literatürde kanser tipleri arasında NLO farklılığını araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda metastatik GIS ve metastatik akciğer kanserlerinde kontrol grubu ve adjuvan gruba göre NLO değerleri daha yüksekti fakat istatistiksel öneme ulaşmamıştı. Bu durumun özellikle kontrol grubundaki hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülürdü. Ancak DVT olanlar ile olmayankanser hastaları arasında yapılan analizde, DVT olan kanser hastalarında NLO anlamlı olarak yüksek saptandı (p; 0,034). Diğer yandan NLO değerleri ile hs- CRP değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar NLO'nun aktif tromboz esnasında yükseldiğini ama bunun inflamasyondan bağımsız olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuçta, bildiğimiz kadarıyla ilk kez farklı dokulardan kaynaklı ve farklı evrelerde ki kanser hastalarında LTA değerlerinin yükseldiğini tespit ettik. hs-CRP özellikle ileri evre (metastatik) kanserlerde yüksek tespit edildi. Primer trombosit aktivasyonunu gösteren LTA değerleri ile birlikte hs-CRP değerleri de artmıştı ancak aralarında korelasyon tespit edilmedi. Bu bize kanserde ortaya çıkan trombozun tespit edilebilir inflamatuvar belirteçlerden bağımsız olarak meydana geldiğini düşündürdü. DVT' si olan kanser hastalarında NLO korele şekilde artmıştı. Bu bize prokoagülan fenotipi yansıtmada NLO' nun kullanılabilirliğini göstermiş oldu. Elde ettiğimiz sonuçları doğrulamak ve bu bilgilerin kanser hastalarında trombotik olayların tahmininde potansiyel etkisini ortaya koymak için daha büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-9.
2. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1471-5.
3. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103(7):947-53.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
5. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9(6):263-8
6. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand*. 2001;173(1):35-43.
7. Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14(1):18-22.
8. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy; risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91
9. Siegfried JM. Biology and chemoprevention of lung cancer. *Chest* 1999;113 Supp 1:40-5.
10. Turgut B, Turgut N, Çelik Y, Tekgündüz E, Pamuk GE, Demir M. Differences in platelet-leukocyte aggregates among subtypes of acute cerebral ischemia. *Journal of the Neurological Sciences* 305 (2011) 126-30
11. Timp FJ, Braekkan KS, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. 2013; *Blood*: 122 (10)
12. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458-464.
13. Brummel-Ziedins KE, Pouliot RL, Mann KG. Thrombin generation: phenotypic quantitation. *J Thromb Haemost* 2004;2:281-8.
14. Lu SD, Wang YY, Peng NF, Peng YC, Zhong JH, Qin HG, et al. Preoperative Ratio of Neutrophils to Lymphocytes Predicts Postresection Survival in Selected Patients With Early or Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2722.
15. Zhao Q.-T, Yang Y, Xu S, Zhang X.-P, Wang H.-E, Zhang H, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis including 7,054 patients. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2731-8.