

Trombomodulin'in Sisplatinli Kemoterapi Alan Hastalarda Koagulasyona Eğilimin Artmasındaki Rolü

M. Cem BÖRÜBAN¹, Handan ONUR²

¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET

Sitotoksik kemoterapilere bağlı gelişen koagulasyona eğilimin nedenlerinden birisi de, endotel hücresi hasarı olabilir. Gerçek mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Trombomodulin intravasküler koagülasyonun önemli bir modülatörüdür. Birçok endotel hücresi ve tümör hücresi üzerinde bulunur.

Bu çalışmada, sisplatin kullanımı sonucu gelişen vasküler toksisite ve endotel hasarına bağlı olarak artan koagülasyona eğilimde, F-VIII, vWF, diğer koagülasyon faktörleri ve TM düzeyinin, bir gösterge olup olmadığı araştırıldı.

Tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 12 ile 24. saatler arasında olmak üzere, iki kez venöz kan alındı. PT, aPTT, TT, fibrinojen, D-Dimer, F-VIII ve trombomodulin düzeylerine bakıldı.

27 hastanın TM düzeyleri tedavi öncesi (TMÖ) ortalama 47.7 ± 24.8 g/ml (22-130) g/ml, tedavi sonrası ise (TMS) ortalama 39.7 ± 19.5 g/ml (18-96) g/ml olup, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. Trombin zamanı (TT) (P=0.02) ve fibrinojenin (P=0.005) tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark saptandı.

Vaka sayısı artırılarak yapılacak çalışmalarda plazma çözünebilir TM düzeyinin endotel hasarının belirleyicisi olabileceği gösterilebilir. Parametrelerde tedavi sonrası olması beklenen değişikliklerin anlamlı düzeyde görülmemesi, vaka sayısının yetersizliğine bağlandı.

Anahtar Kelimeler: Trombomodulin, Sisplatin, Koagülasyon, Endotel ve toksisite

ABSTRACT

The Role of Thrombomodulin in the Increased Tendency of Hypercoagulability in Patients Treated with Cisplatin Based Chemotherapy

One of the reason why chemotherapeutics cause increased intensity to coagulation may be the endothelial damage. The exact mechanism is not known clearly. Trombomodulin is an important modulator of intravascular coagulation and is available on many of the endothelial, tumors.

In this study the effect of F-VIII, vWF other coagulation factors and thrombomoduline in the increased coagulation due to vascular toxicity and endothelial damage after cisplatin administration were evaluated.

Venous blood samples were taken from the patients before treatment and between 12 and 24 hours after treatment. PT, aPTT, TT, fibrinogen, D-Dimer, F-VIII and thrombomodulin levels were measured. TM levels before and after chemotherapy were measured in 27 of 28 patients. Mean TM level before treatment (TMBT) was 47.7 ± 24.8 ng/ml (22-130 ng/ml) and mean TM level after treatment (TMAT) was 39.7 ± 19.5 ng/ml (18-96 ng/ml).

The difference was not significant. The difference of pre and post treatment levels of TT (P=0.02) and fibrinogen (P=0.005) were significant.

The researches with more patients included, may reveal TM level as a sign of endothelial toxicity. The expected changes in the parameters after treatment were not significant as thought to be related with the inadequate number of patients.

Key Words: Thrombomodulin, Cisplatin, Coagulation, Endothelium and toxicity

GİRİŞ

Kanser hastalarında trombozise eğilim arttıran nedenler arasında vasküler obstrüksiyon, koagülasyon sisteminin aktivasyonu, cerrahi, kemoterapide kullanılan kateterler, immobilizasyon, staz ve kemoterapotik ajanlar sayılabilir (1).

Sitotoksik kemoterapilere bağlı gelişen koagülasyona eğilimin nedenlerinden biriside, endotel hücreleri hasarına bağlı vasküler toksisitedir. Antineoplastik ajanlar kan endotel temas bölgesinde en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Bu durum endotel hasarına zemin hazırlar (2,3).

Sisplatin kullanımı sonrasında görülen Raynaud fenomeni, miyokardial infarktüs ve hipertansiyonun, bu ilacın neden olduğu vasküler endotel hasarı sonucu geliştiği düşünülmektedir. Gerçek mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmalar, sisplatin toksisitesinin mekanizması konusuna artarak yoğunlaşmaktadır koagülasyona eğilimi arttırdığını göstermiştir (4). Bunun yanında, sisplatin kullanımına bağlı hipomagnezemi gelişmektedir. Hipomagnezeminin de vazokonstriktör mekanizmaları harekete geçirerek sisplatin toksisitesini desteklediği düşünülmektedir (2).

Trombomodulin (TM) intravasküler koagülasyonun önemli bir modülatörüdür. Birçok endotel hücreleri ve tümör hücreleri üzerinde bulunur. Özellikle yassı hücreli karsinoma hücreleri üzerinde sık rastlanır. Trombin için endotel hücre reseptörü görevi görür, protein C'yi aktive eder, F-Va ve F-VIIIa'yı inhibe eder (3). Tümör yükü, hastalığın evresi, prognozu ile ilişkisi ve bir tümör belirleyicisi olup olmadığı araştırma konusudur (1,3).

AMAÇ

Bu çalışmada, sisplatin kullanımı sonucu gelişen vasküler toksisite ve endotel hasarına bağlı olarak artan koagülasyona eğilimde, F-VIII, vWF ve diğer

koagülasyon faktörlerinin etkisinden farklı olarak, serum çözünebilir TM düzeyinin rolü, tedaviyle değişimi ve sisplatine bağlı gelişen vasküler endotelial toksisitenin ve hiperkoagülabilitenin bir göstergesi olup olmadığı araştırıldı.

HASTALAR VE METOD

Çalışmaya sisplatinli tedavi alan ve çeşitli kanserleri bulunan 35 hasta dâhil edildi. Yedi hasta, hasta uyumsuzluğu ve laboratuvar sonuçlarındaki aksaklıklar sonucunda testlerin tekrar edilme imkânının olmaması nedeniyle, çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 28 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek onayları alındı. Uygunluk kriterleri olarak patolojik olarak kanıtlanmış maliynitesi olması, sisplatinli kemoterapi alıyor olması, koagülasyona veya kanamaya eğilim oluşturacak bilinen bir hastalığının olmaması, başlangıçtaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinde sonuçları etkileyecek bir anormalliğin olmaması, ilk defa sisplatinli tedavi alıyor olması ve daha önce tromboembolik olay geçirmemiş olması kabul edildi. Hastalık tanısı ve sisplatinin yanında kullanılan kemoterapotik ajan konusunda sınırlama getirilmedi.

Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 12 ile 24. saatler arasında olmak üzere, iki kez venöz kan alındı. Kanlar 0,109 M trisodyumsitrat içeren iki ayrı tüpe, 1 volüm sitrat solüsyonuna 9 volüm kan eklenerek kondu.

PT, aPTT, TT, fibrinojen, D-Dimer ve F-VIII çalışması için tüplerden birisi en az 1500 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Ayrılan plazma +15 ile +25°C arasında muhafaza edildi ve 4 saat içerisinde kullanıldı. Ölçümler nefhalometrik yöntemle Behring cogulation system (Dade Behring, Marburg, Germany) analizatörü kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında yapıldı

Protrombin zamanı için Thromborel S (Dade Behring) protrombin zamanı ölçüm kiti kullanıldı. Plazma optimal miktarda tromboplastin ve kalsiyumla inkübe edilerek kuagülasyon sistemi aktive edildi ve fibrin pıhtısı oluşumuna kadar geçen süre ölçüldü. Laboratuvarın normal referans değeri 10-15 sn olarak alındı.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı ölçümü için Pathromtin SL (Dade Behring) aktive parsiyel tromboplastin zamanı ölçüm kiti kullanıldı. Plazma optimal miktarda fosfolipid ve yüzey aktivatörü ile inkübe edilerek intrinsik koagülasyon sistemi aktive edildi. Kalsiyum iyonu eklenerek koagülasyon tetiklendi ve fibrin pıhtısı oluşumuna kadar geçen süre ölçüldü. Laboratuvarın normal referans değeri 26-38 sn olarak alındı.

Trombin zamanı ölçümü için BC Trombin Reagent (Dade Behring) trombin zamanı ölçüm kiti kullanıldı. Plazmaya optimal miktarda trombin eklenerek, trombinin fibrinojeni fibrine yıkması tetiklendi. Fibrin pıhtısı oluşumuna kadar geçen süre ölçüldü. Laboratuvarın normal referans değeri 16-21 sn kabul edildi.

Fibrinojen düzeyi ölçümü için Multifibren U (Dade behring) fibrinojen düzeyi ölçüm kiti kullanıldı. Modifiye Clauss metodu ile; sitralı plazma büyük miktarda trombin eklenerek koagüle edildi. Fibrinojen miktarına bağlı olarak değişen kuagülasyon zamanı baz alınarak fibrinojen düzeyi ölçüldü. Laboratuvarın normal referans değerleri 1,8 – 3,5 g/l olarak alındı.

vWF ve trombomodulin düzeyleri TAT-FAX 2100 MEDILAB ELISA ölçüm cihazı kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü.

SONUÇLAR

Çalışmaya yaşları 17 ile 73 arasında olan toplam 28 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı ise 54,8, median yaşı 56 olup, %52,8 i 54 ile 65 yaşları arasındaydı.

Çalışmaya 6 KHAK'lu (küçük hücreli akciğer karsinomu), 13 KHDAK'lu (küçük hücreli dışı akciğer karsinomu), 3 kolon karsinomlu, 1 meme karsinomlu, 1 mezoteliomalı, 1 mide karsinomlu, 1 osteosarkomlu, 1 nazofarenks karsinomlu hasta katıldı.

Yirmibir hasta evre 3 ve 4 tü ve palyatif amaçlı, erken evre olan 4 hasta küratif ve 3 hasta adjuvan amaçlı kemoterapi almaktaydı.

28 hastadan 7'si sisplatin-etoposid, 6'sı sisplatin vinorelbine, 5'i mitomisin-sisplatin-vinblastin, 3'ü sisplatin-gemcitabin, 1'i sisplatin-adriamisin, 3'ü irinotekan-sisplatin-dakarbazin, 1'i etoposid-adriamisin-sisplatin, 1'i sisplatin-5 fluorourasil, 1'i sisplatin dakarbazin kemoterapisi alyordu.

Çalışmaya katılan 28 hastanın 27'sinde sisplatin içeren tedavi öncesi ve tedavi sonrası TM düzeyleri ölçüldü. TM düzeyleri tedavi öncesi (TMÖ) ortalama $47.7 \pm 24,8$ g/ml (22-130) g/ml, tedavi sonrası ise (TMS) ortalama 39.7 ± 19.5 g/ml (18-96) g/ml olup, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 1).

Her parametrenin tedavi öncesi ve sonrası değerleri diğer parametrelerden bağımsız olarak karşılaştırıldığında sadece trombin zamanı (TT) (P=0.02) ve fibrinojenin (P=0.005) tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark saptandı. TT'daki değişim normal sınırlar içerisinde gerçekleşmişti. DDÖ (D-Dimer önceki) ve DDS (D-Dimer sonraki) ortalama değerleri ise normal sınırların üstündeydi (Tablo 1). Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin grafik üzerinde dağılımına bakıldığında TT ve fibrinojen dışında belirgin artış veya azalma eğilimi izlenmedi (Şekil 1).

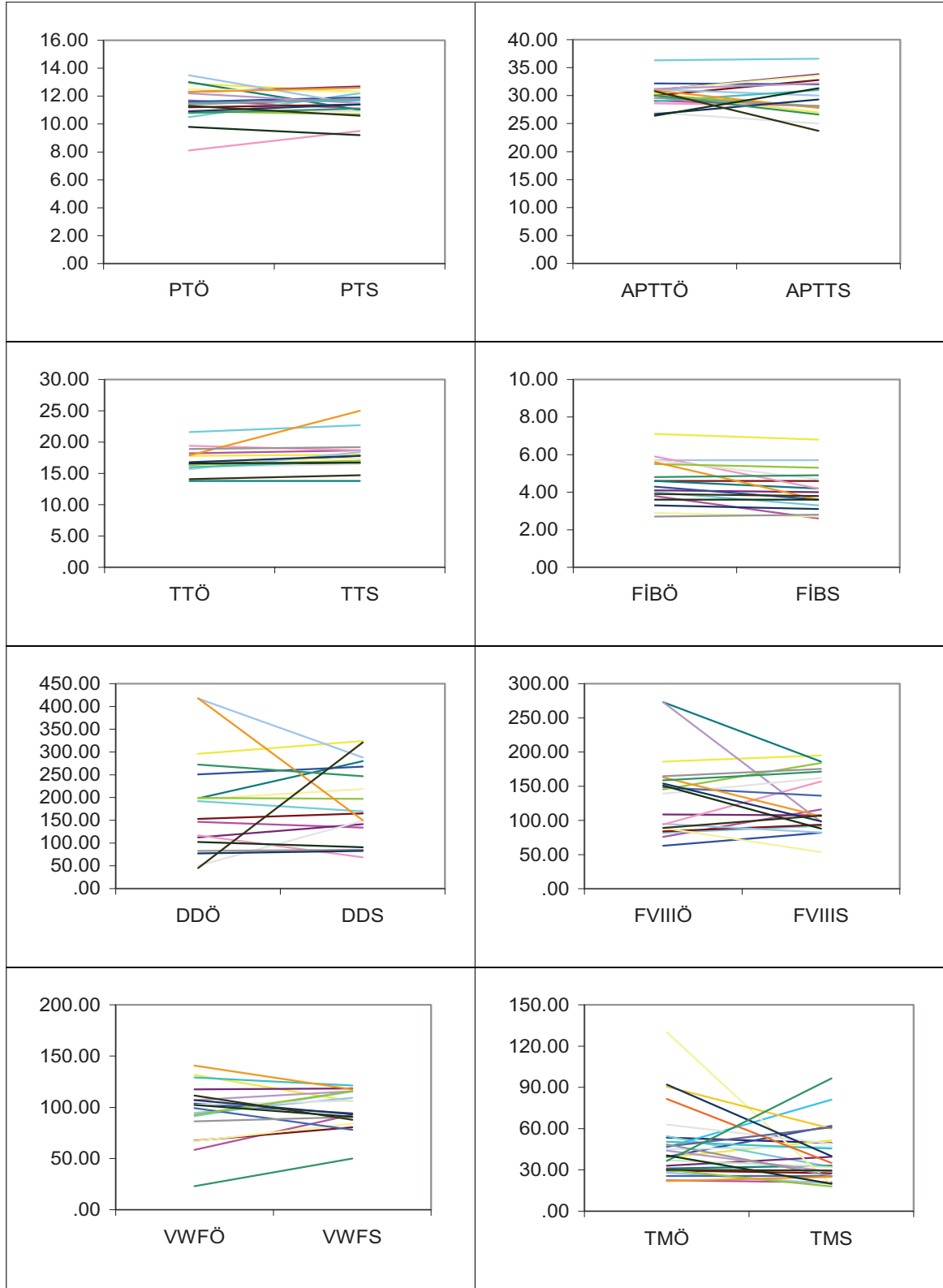
Aynı parametrelerin 60 yaşın altındaki hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında yine sadece TT (P=0.01) ve fibrinojenin (P=0.01) tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu. Altmış yaş üstündeki hastalarda ise hiçbir parametre için anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası TM ve vWF anlamlı fark göstermiyordu.

Yaş ile parametrelerin tedavi öncesi değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; TM ile yaş arasında zayıf negatif ($r= 0.13$) korelasyon, diğer parametreler arasında ise zayıf pozitif korelasyon vardı.

Parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimine yaşın etkisi incelendiğinde; 60 yaş altındaki hastalarda F-VIIIÖ düzeyi (ortalama =169.7 ng/ml) 60 yaş ve üstündekilerden (ortalama= 122.6 ng/ml) daha yüksek bulundu. (P= 0.05) F-VIIIS de 60 yaş altındakilerde (ortalama= 155.1 ng/ml) 60 yaş ve

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistikler ve tedavi öncesi ve sonraki değerlerin farkı					
Parametreler	Hasta	Dağılım aralığı	Ortalama+ Std. Sapma *Median	Normal değeri	P değeri
YAS	28	17-73	54.89+13.03 *56		
PTZÖ	21	8.10-13.50	11.44+1.18 *11.6	10-15 sn	0.616
PTZS	20	9.20-12.70	11.36+0.91 *11.75		
APTTÖ	21	26.40-36.30	30.25+2.26 *30.8	26-38 sn	0.528
APPTS	20	23.70-36.60	29.66+3.21 *30.5		
TTÖ	21	13.80-21.60	16.94+1.70 *17.3	16-21 sn	0.029
TTS	17	13.80-25.00	18.00+2.62 *18		
FİBÖ	20	2.70-9.10	4.85+1.51 *4.7	1.8-3.5 g/l	0.005
FİBS	18	2.60-6.80	4.08+1.11 *4.4		
D DİMÖ	20	45.00-418.00	184.54+106.24 *170	50-92 g/l	0.907
D DİMS	18	68.80-324.00	187.77+83.91 *167		
FVIIIÖ	20	63.00-273.00	136.78+58.93 *142	%70-150	0.326
FVIIS	21	53.60-195.00	127.84+43.91 *107.4		
VWFÖ	20	22.90-150.00	99.15+29.67 *102.5	%60-150	0.678
VWFS	19	50.00-121.30	98.30+18.26 *94.1		
TMÖ	27	22.00-130.00	47.79+24.89 47.7	0-50 ng/ml	0.184
TMS	27	18.00 96.50	39.79+19.50 *39.7		

PTZÖ: Tedavi öncesi protrombin zamanı, PTZS: Tedavi sonrası protrombin zamanı, aPTTÖ: Tedavi öncesi parsiyel tromboplastin zamanı, aPTTS: Tedavi sonrası parsiyel tromboplastin zamanı, TTÖ : Tedavi öncesi trombin zamanı, TTS :Tedavi sonrası trombin zamanı, FİBÖ: Tedavi öncesi fibrinojen düzeyi, FİBS: Tedavi sonrası fibrinojen düzeyi, FVIIIÖ: Tedavi öncesi faktör VIII, FVIIS: Tedavi sonrası faktör VIII, VWFÖ: Tedavi öncesi von Willebrand faktör, VWFS: Tedavi sonrası von Willebrand faktör, TMÖ: Tedavi öncesi trombomodulin, TMS: Tedavi sonrası trombomodulin, D DİMÖ: Tedavi öncesi D-Dimer, D DİMS: Tedavi sonrası D-Dimer * : Median değeri



Şekil 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası protrombin zamanı (PTÖ, PTS), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTTÖ, APTTS), trombin zamanı (TTÖ, TTS), fibrinojen (FİBÖ, FİBS), D dimer (DDÖ, DDS), faktör VIII (F-VIIIÖ, F-VIIS), von Willebrand (vWFÖ, vWFS), trombomodulin (TMÖ, TMS) değerlerindeki değişiklikleri gösteren grafik

üstündekilerden (ortalama= 114.2 ng/ml) daha yüksekti (P= 0.03).

Hastalar aldıkları tedavilere göre gruplandırılıp tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak sisplatin vinorelbin alan hastalarda fibrinojen (P=0.068) ve vWF nin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak sınırdan anlamlı kabul edilebilecek bir fark vardı (P=0.068).

Çalışmaya katılan hastalar tanılarına göre sınıflandırıldığında KHAK'lu hastalarda tedavi, öncesi ve sonrası değerler arasında fibrinojen ve vWF için sınırdan anlamlı fark bulunurken (P= 0.68), KHDAK'lu hastalarda ise TT (P=0,01) ve fibrinojenin (P = 0.02) tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalar evrelerine göre sınıflandırıldıklarında, evre I-III'de tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark gösterilemez iken, evre-IV hastaların tedavi öncesi ve sonrası TM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (P = 0.04).

Küçük hücreli karsinomlu hastalar evrelerine göre sınıflandırıldığında ise yine evre II-IV de tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında tüm parametreler için anlamlı bir farklılık yoktu.

TARTIŞMA

Endotel hasarı hakkında bilgi vermesi nedeniyle endotel hasarının belirleyicisi olarak, plazmadaki çözünebilir TM düzeyinin ölçümü, son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır. Vasküler endotelial hasar ve akciğer karsinomu ile serum ve doku TM düzeyleri arasındaki prognostik ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (5,6).

Çalışmamızın sonucunda sisplatinli tedaviler sonrasında TM düzeyinde anlamlı bir artış olmadı. Remkova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken evre hipertansiyonlu hastalarda TM düzeyinde anlamlı bir artış bulunamamış ve bu sonuç TM düzeyinde bir artış olması için belirgin vasküler hasarla birlikte majör vasküler komplikasyonların olması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır (7). Salomaa ve arkadaşlarının çalışmasında da TM'nin erken evre periferik arteriel hastalığın anlamlı bir gös-

tergesi olmadığı bulunmuştur (8). Bulgularımıza göre tedavi sonrası TM düzeyinin anlamlı olarak yükselmemesi, sisplatinin endotelde majör bir hasar yapmamasına bağlanabilir Ancak sisplatin alan hastalarda koagulasyonla ilgili diğer parametrelerde anlamlı değişiklikler olması ve bu hastalarda görülebilen koagulasyon eğilim, hasta sayısının artırılması ve hastaların daha uzun süreli takip edilmesiy-le netlik kazanabilir.

Trombomodulin düzeyinin evre IV KHDAK'da sisplatinli tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını gördük. Çözünebilir TM sadece hasara uğramış endotelden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda proteazlar ve lökosit elastazı gibi enzimler aracılığı ile membranda yerleşik TM' nin parçalanmasıyla da oluşmaktadır. Kanser hastalarında plazmadaki proteolitik enzimlerin arttığı bilindiğinden, plazma TM düzeyinin de artması beklenmektedir (7). Bu hastalarda tedaviyle serum çözünebilir TM düzeyinin nasıl değiştiği konusunda yeterli bilgi birikimi olmamakla birlikte, kronik miyeloid lösemilerde TM düzeylerinin başlangıçta yüksek bulunurken, tedaviyle lökosit sayısındaki azalmaya bağlı olarak azaldığı görülmüştür. Hamatake ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, yassı hücreli akciğer karsinomlu hastaların primer ve metastatik dokularında immünohistokimyasal boyama ile TM ekspresyonu incelenmiş, TM ekspresyonu ile tümör farklılaşması ve "N" evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Az sayıda lenf nodu tutulumu ve iyi farklılaşma ile TM ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Ancak sadece dokuda eksprese olan TM ölçülmüş, serum çözünebilir TM düzeyi ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Aynı çalışmada, TM ekspresyonu ile sağ kalım arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (6). Tamura ve arkadaşlarının çalışmasında ise evre I yassı hücreli karsinomlu hastalarda TM iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (9).

Biz çalışmamızda TM düzeyi ile hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Zekanowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da araştırmacılar TM düzeyi ve akciğer kanserlerinde hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardı (10). Ancak Tamura ve arkadaşlarının çalışmasında evre IV KHDAK'lu hastaların serum TM düzeyleri evre I ve IIB olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

(11). Bu konudaki araştırmalardaki ve bizim çalışmamızdaki vaka sayısı güvenli bir yorum yapmak için yetersiz görünmektedir. Daha geniş kapsamlı araştırmalar, tümör yükü, hastalığın evresi ve serum znebilir TM düzeyi arasındaki ilişkiyi, daha net olarak ortaya koyabilir. Çalışmamızda KHAKda da TM düzeyinin tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı olarak değişmediğini gördük. Daha önce yapılan çalışmalarda da KHAKda TM ekspresyonunda anlamlı bir artış bulunmamıştır (7).

Çalışmadaki tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen tüm parametreleri diğer değişkenlerden bağımsız olarak birbiriyle karşılaştırıldığında TT (P = 0.029) ve fibrinojen (P = 0.05) için tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir fark vardı. Grafik tabloda tedavi öncesi ve sonrası değerlerin dağılımına bakıldığında sadece TT ve fibrinojen için belirgin artış veya azalma izlenirken diğer parametrelerde belirgin değişiklik görülmedi TT' nin değişimi normal sınırlar içinde gerçekleşmişti (şekil-1). Fibrinojen ve D-Dimerin ortalama değerleri ise kanserli hastalarda beklendiği gibi normalden yüksek bulundu. KHDAK' lu hastalarda da evre 3 ve 4 deki hastalar birlikte incelendiğinde TT tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştı (P = 0.018). Buna karşılık aynı hasta grubunda fibrinojen düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmekteydi (P = 0.027). TT'nin fibrinojenin fibrine dönüşümünü, dolayısıyla koagulasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren bir test olduğu, fibrinojen düzeyindeki azalmayla uzadığı göz önüne alınırsa (29), bu hastalarda net etkisi antikoagulan yönde olan TM'nin azalmasıyla koagulasyona eğilimin arttığı ve fibrinojenin kullanıma bağlı olarak bir miktar azaldığı ve TT'nin uzadığı düşünülebilir (7,12,13). Bu alt grupta ve hastaların genelinde aynı sonucun alınması bu yorumu desteklemektedir.

Tedavi sonrası vWF düzeyinde istatistiksel olarak sınırdan anlamlı sayılabilecek bir artış vardı (P = 0.068). VWF endotel hücrelerinde depolanır ve sisplatine bağlı vasküler toksisite ve endotel hasarı sonrası salınır bu nedenle endotel hasarının bir göstergesi sayılmaktadır (5). KHAK hastalardaki vWF düzeyindeki bu artışın hastalardaki sisplatin toksisi-

tesinin bir göstergesi olabilir. Ancak hasta sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmesini engellemiştir.

Altmış yaşın altındaki hastalarda F-VIII ve F-VI-IIIS ile 60 yaşın üstündeki hastalarda F-VIII (P=0.05) ve F-VIIIS (P=0.03) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Altmış yaşın altındaki hastalarda F-VIII düzeyi daha yüksekti, bu sonuç yaşlı hastalarda koagulasyona eğilimin arttığı bilgisine ters bir sonuç olsa da, sisplatin kullanan ve MI geçiren hastaların yaşlarının ortalama 35 olması (2), bu hastalarda F-VIIIS'nin sisplatine bağlı endotel hasarı ile yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguyu paylaşan çeşitli yayınlar mevcuttur (5,14-18).

Bu hastalarda diğer parametrelerde tedavi sonrası olması beklenen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görülmemesi, vaka sayısının yetersizliğine bağlandı. Olgu sayısının arttırılması bulguların daha sağlıklı olmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Puskauskas S, Pundzius J, Arauskas G. Venous thromboembolism and proflaxis in cancer patients. *Medicina* 44: 175-181, 2008.
2. Geri A. Vascular toxicity associated with chemotherapy for testicular cancer. *Anti-Cancer Drugs* 5: 607-614, 1994.
3. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. *Williams Hematology* 6 th edition. Newyork, McGrawhill 2001.
4. Jere T.W, Licciardello J, Moakechristine L, et al. Elevated plasma von Willebrand Factor Levels and Arteriel Occlusive Complications Associated with Cisplatin- Based Chemotherapy. *Oncology* 42: 296-300, 1985.
5. Ogawa H, Yonezawa S, Maruyama I, et al. Expression of thrombomodulin in squamous cell carcinoma of the lung: It's relationship to lymph node metastasis and prognosis of the patient *Cancer Letter* 28: 95-103, 2000.
6. Hamatake M, Ishida T, Mitsudomi T, et al. Value and clinicopathological corelation of thrombomodulin in squamous cell carcinoma of human Lung. *Clin Cancer Res* 2: 763-766, 1996.

7. Remkova A, Kovacova E, Prikoska M, et al. Thrombomodulin as a marker of endothelium damage in some clinical conditions. *Eur J Int Med* 11:79-84, 2000.
8. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, et al. Cross Sectional association of soluble Thrombomodulin with mild peripheral artery disease. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 157: 309-14, 2001.
9. Tamura A, Hebisova A, Hayashi K, et al. Prognostic significance of thrombomodulin expression and vascular invasion in squamous carcinoma of the lung. *Cancer* 34: 375-382, 2001.
10. Zekanowska E, Cieslinski K, Kotschym L W. Level of soluble thrombomodulin in blood of patients with lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 69: 174-178, 2001.
11. Tamura A, Komatsu H, Hebisawa A, et al. Is thrombomodulin useful as a tumor marker of a lung? *Cancer* 15: 189-195, 1996.
12. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Eds, Braunwald E, Fauci AS, Casper DL, et al. 16th ed. Mc-Grawhill, Newyork Chapter 2005, 337-343.
13. Califano F, Giovannello T, Pantane P, et al. Clinical importance of thrombomodulin serum levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 4: 59-56, 2000.
14. Weiss RB, Tormey DC, Holland F, Weinberg VE. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 65: 677-679, 1981.
15. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 318:404-407, 1998.
16. Goodnough LT, Saito H, Mani H, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen: A study of 159 patients. *Cancer* 54: 1264-1268, 1984.
17. İçli F, Karaoğuz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity with cisplatin based chemotherapy. *Cancer* 72:587-593, 1993.
18. Lip GY, Blonn AD. Von Willebrand Factor and its relevance to cardiovascular disease. *Br Heart J* 74:580-583, 1995.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Melih Cem BÖRÜBAN
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Meram
KONYA

e-mail: mcb3247@hotmail.com