

Solid Malignensili Hastalarda Hiperkoagülabilité ve Hiperkoagülabilitenin Tromboelastografi ile Değerlendirilmesi

¹Tuncer Temel, ²Zafer Gülbaş

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir

²Özel Anadolu Sağlık Merkezi, Onkolojik Bilimler- Hematolojik Onkoloji Departmanı, Kocaeli, Türkiye.

e-posta: ttemel@ogu.edu.tr

ÖZET: Amaç: Klinik, laboratuvar ve patolojik, çalışmalar ile tüm malignensi tiplerinde koagülasyon sisteminin lokal ve sistemik aktivasyonunu ortaya koyan veriler elde edilmiştir. Malignensiler tarafından indüklenen hiperkoagülabilité pek çok değişken durumdan etkilenebilir. Tromboelastografi, tam kandaki pıhtılaşmayı dolayısıyla fibrinojen, trombositler ve koagülasyon proteinleri arasındaki etkileşimi değerlendirir. Çalışmamızda; solid malignensili hastalarda TEG ile koagülasyon durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya tedavi almamış, 50'si erkek ve 23'ü kadın solid malignensili hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, hastalara uygun yaş ve cinsiyetle eşleştirilen 9 erkek ve 7 kadından oluşan toplam 16 sağlıklı birey alındı. Tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer, tromboelastografi tetkikleri çalışıldı. İstatistiksel analizler Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim dalı tarafından yapıldı. Analiz için tek yönlü varyans analizi ve gruplar arasındaki farklılığın karşılaştırılmasında posthoc testlerinden Tukey HSD testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bulgular: İnteg yöntemine göre hastaların CT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek bulundu; hasta CFT değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) düşük olduğu saptandı, hastaların MCF düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Exteg yöntemine göre hastaların CT değerlerindeki azalma kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değildi ($p > 0,05$); hastaların CFT değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) düşük olduğu saptandı, hastaların MCF düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Sonuç: Solid malignensili hastalarda hiperkoagülabilitéye olan yatkınlık artmış görünmektedir. Tromboelastografi rutin testlerle saptanamayan bu yatkınlığı belirlemede faydalı olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Solid Malignensi, Hiperkoagülabilité, Tromboelastography, Hematoloji.

SUMMARY: Data obtained from clinical, laboratory and pathological studies of all types of malignancies have exposed local and systemic activation of the coagulation system. Hypercoagulable state induced with malignancies can be affected by many variables. Thromboelastography evaluates clotting in whole blood, thus the interaction between fibrinogen, platelets and coagulation proteins. The aim of our study is to evaluate the coagulation status of patients with solid malignancies by TEG. Materials and Methods: Fifty male and 23 female patients pretreatment patients with solid malignancies were included to the study. As a control group, age and sex-matched 9 males and 7 females, 16 healthy individuals, were involved. Complete blood count, PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer, thromboelastography tests were performed. Statistical analysis was carried out by Osmangazi University Medical Faculty Statistics Department. For analysis; one-way ANOVA and for comparison of differences between groups; posthoc Tukey HSD tests were used. Results were expressed as mean ± standard deviation and a p value of < 0.05 was considered as statistically significant. Results: According to the integ method; CT values of patients were significantly ($p < 0.05$) higher than the control group; when compared to control group CFT values, of patients were significantly ($p < 0.001$) low and increase in MCF levels at patients were significantly high ($p < 0.001$). According to the exteg method; decrease in CT values of the patients were not significant ($p > 0.05$) when compared with the control group ($p > 0.05$); CFT values of patients were significantly ($p < 0.001$) low and increase in MCF levels at patients were significantly higher than control group ($p < 0.001$). Results: In patients with solid malignancies susceptibility to hypercoagulable states appears to be increased. Thromboelastography may be helpful in determining this predisposition which can't be detected by routine tests.

KEY WORDS: Solid Malignancies, Hypercoagulability, Thromboelastography, Haematology.

1. Giriş

Solid malignensili hastalarda, tromboembolik komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Klinik, laboratuvar ve patolojik, çalışmalar ile tüm malignensi tiplerinde koagülasyon sisteminin lokal ve sistemik aktivasyonunu ortaya koyan veriler elde edilmiştir. Biyokimya, hücre biyolojisi ve moleküler biyolojideki gelişmeler ile kanserin hemostatik sistem üzerindeki etkileri saptanmıştır (1). Malignensiler tarafından indüklenen hiperkoagülabilité patogenezi komplekstir. Pek çok değişken durumdan etkilenebilir. Virchow tarafından öne sürülen paradigmada, bu duruma yol açan olaylar şu şekilde sınıflandırılmıştır: Kan akımındaki anormallikler, kan içeriğindeki anormallikler, damar duvarındaki anormallikler (2). Kanser hastalarında; immobilizasyon, yatak istirahati veya büyük tümör kitleleri tarafından vasküler kompresyona bağlı olarak gelişen venöz staz sık rastlanılan bir durumdur. Yavaşlayan kan akımı, aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin temizlenmesinde gecikme ile endotel hücre hipoksisi ve hasarına neden olarak tromboembolik hastalığa zemin hazırlar (3). Bütünlüğü bozulmamış tümör hücreleri direkt olarak trombin gelişimini indükleyebilir ve prokoagülan aktivite gösterebilirler (4). Yapısal olarak çok az prokoagülan aktivite gösteren monositler; antijenler, sitokinler, mitojenle stimüle T hücre süpernatantları, sitotoksik ilaçlar, immün kompleksler, allojenik hücreler, bakteriyel endotoksinler ve komplemanlar tarafından aktiflenir ve doku faktörü, direkt faktör X aktivatörleri ile protrombini aktive etme yeteneğine sahip olan bir protrombinaz kompleksi oluşturabilirler veya plazma membran yüzeylerinde koagülasyon faktörlerini üretebilirler ve/veya toplayabilirler ve fibrinojen bağlayabilirler (5,6). Malignensilerde; %30-60 oranında izlenen trombositoz, tümör hücresi-trombosit etkileşimlerine ikincil artmış trombosit reaktivitesi ve tümör hücreleri tarafından saçılan

membran vezikülleri ile tümör hücre parçacıklarının in vivo/in vitro olarak trombosit agregasyon ve sekresyonunu arttırması hiperkoagülabilité ile sonuçlanmaktadır(7,8). Endotelial fenotip tümöre konakçı yanıtının bir parçası olarak salgılanan peptid ürünleri ve enflamatuvar sitokinlerin etkisi altında prokoagülan olabilir (9). Malignensiler; etkileri IL-1, IL6, TNF gibi inflamasyon sitokinleri tarafından kontrol edilen akut faz proteinlerinin hepatik sentezini arttırırlar. Protein S'yi bağlayan akut faz proteini C4b bağlayıcı proteinin artmış düzeyleri hiperkoagülabilité durumu ile sonuçlanır (10). Tümör hücreleri bilinen bütün sitokin ve hormonlardan farklı olan bir vasküler permeabilite faktörü sentezlerler (11). Hayvan modellerinde izlenen artmış mikrovasküler geçirgenlik, tümör hücreleri veya benign stromal hücreler ile ilişkili prokoagülanlar tarafından hızla pıhtıya dönüşen fibrinojen ve diğer plazma pıhtılaşma proteinlerinin damar dışı birikimine yol açar (12). Kanserlere bağlı gelişen hiperkoagülabilité durumunun patogenezi aydınlatmak için daha özgül ve duyarlı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler ile ölçülen parametreler; koagülasyonun in vivo aktivasyonu sırasında ortaya çıkan F1+2 (faktör Xa tarafından protrombinden ayrıştırılan peptid fragmanı), Protein C aktivasyon peptidi (trombin/trombomodülin kompleksi tarafından aktive edildiğinde Protein C den ayrıştırılan peptid), D-Dimer (hem trombin oluşumunun hem de sekonder fibrinolizin göstergesi olan fibrin yıkım ürünü), fibrinopeptid A (trombin tarafından fibrinojen yıkımı sırasında salınan peptid) ve fibrin fragmanı B β 15-42 (plazmin tarafından oluşturulan fibrin proteoliz ürünü) gibi fibrinojen/fibrin yıkım ürünleri, trombin-ATIII kompleksi gibi koagülasyon aktivasyonu sırasında ortaya çıkan proteinaz inhibitör kompleksleri, plazminojen, PAI, plazmin, anti plazminler, plazmin-anti plazmin kompleksleri gibi fibrinolitik sistemde yer alan proteinler ve protein C, protein S ve

AT III gibi fizyolojik koagülasyon inhibitörleridir. Trombosit aktivasyonunu inceleyen yöntemler; trombosit sağ kalım çalışmaları, spontan trombosit agregasyonunun ex vivo ölçümleri, trombosit kolonilerinden salınan platelet faktör 4 ve tromboglobulin gibi dolaşan ürünlerin ölçümleri ve CD 62 ve CD 63 gibi dolaşımdaki aktive trombositlerin belirteci olan spesifik aktivasyon bağımlı proteinlerin yüzey ekspresyonunu saptamak için uygulanan akım sitometrik incelemelerdir (13).

Koagülasyon sistemi çok sayıda bir biri ile ilişkili ve tümör histolojisi, hastalık yaygınlığı ve tedaviye bağlı etkiler gibi pek çok faktörden etkilenen farklı yollardan oluştuğu için malignensiye bağlı koagülabilitenin laboratuvar tanısı üzerinde fikir birliği mevcut değildir. İlave olarak, koagülasyon aktivasyonunun ölçümünde kullanılan bu yöntemlerden herhangi birinin, kanser hastalarında bireysel tromboembolik olay riskini saptamada prediktif bir değeri olduğu konusunda da görüş birliği yoktur. Tromboelastografi, tam kandaki pıhtılaşmayı dolayısıyla fibrinojen, trombositler ve koagülasyon proteinleri arasındaki etkileşimi değerlendirir. Tromboelastografi, düşük akım stresi ortamında pıhtı oluşumunun indüklenmesi prensibine bağlı olarak kanın viskoelastik özellikleri hakkında bilgi verir. Akım stresindeki değişiklikler pıhtı oluşum ve gelişim süreçlerinin, pıhtı sertliği ve dayanıklılığının saptanmasını sağlar (14). Çalışmamızda; solid malignensili hastalarda TEG ile koagülasyon durumunun değerlendirilmesi, hiperkoagülabilite insidansının belirlenmesi, tromboelastografinin hiperkoagülabiliteye yatkınlığı saptamadaki yeterliliğinin saptanması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda prospektif

olarak yapılmıştır. Çalışmaya tedavi almamış, 50'si erkek ve 23'ü kadın 27'si gastrointestinal sistem kanseri, 26'sı akciğer kanseri, geri kalan 20'side primeri bilinmeyen karsinom, over karsinomu, metastatik adeno karsinom, Ewing karsinomu, mezotelyoma, malign epitelyal tümörden oluşan diğer grup dahil edildi. Kontrol grubu olarak, hastalara uygun yaş ve cinsiyetle eşleştirilen 9 erkek ve 7 kadından oluşan toplam 16 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubunda hiperkoagülabiliteye yol açacak hastalık veya diğer sistemik hastalık öyküsü yoktu ve koagülasyon sistemi ile etkileşecek ilaç almıyordu. Kontrol grubundan ve tedavi öncesi tüm hastalardan alınan kan örneklerinde, tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer, tromboelastografi çalışıldı. Tam kan sayımı için kan örnekleri, venöz yoldan, Becton Dickinson (BD) Vacutainer marka hazır antikoagülanlı tüplere alındı ve Beckman Coulter Gen-S SM, USA otomatik kan sayım aleti ile sayım yapıldı. PT, aPTT, Fibrinojen, D-Dimer için venöz yoldan, sodyum sitrat içeren Becton Dickinson (BD) Vacutainer marka tüplere alındıktan sonra 2400 g devirde, 20 dakika santrifüj edilerek plazma örneği ayrıldı. Diagnostica Stago firmasının hazır kitleri kullanılarak aynı firmaya ait STA compact cihazı ile tetkikler çalışıldı. Tromboelastogram için venöz yoldan 4.5 ml kan %3.2 sodyum sitratlı Becton Dickenson (BD) Vacutainer marka tüplere alındıktan sonra ROTEG 05 marka Whole Blood Haemostasis Analyser using Rotation Thromboelastography cihazı ile gerçekleştirildi. Tromboelastografi yönteminde celite ile aktive 360 µl tam kan 37°C deki küvete yerleştirildi. Ardından asılı piston 4.5 derecelik ileri ve geri rotasyon yapan küvetin içine indirildi. Küvette oluşan pıhtı küvet hareketlerini asılı pistonu aktardı. Pistonun yay hareketine bağlı olarak kayıt cihazı ile tromboelastogram elde edildi. Çalışmamızda tromboelastografi ile intrinsek yolu değerlendiren integ,

ekstresek yolu değerlendiren exteg, fibrinojen durumunu değerlendiren fibteg ve hiperfibrinolizisi değerlendiren apteg yöntemleri kullanılarak CT (pıhtılaşma zamanı=sn), CFT (pıhtı oluşma zamanı=sn), MCF(maksimum pıhtı kalınlığı=mm) parametreleri tromboelastogramdan saptanarak değerlendirildi. Laboratuvarımıza ait refans değerlere göre CT ve CFT'de kısalma ve MCF'de artma hiperkoagülabilité açısından anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada sürekli normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi yapıldı ve ortalama \pm standart sapma (ort \pm ss) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. İstatistiksel önemlilik için $p<0.05$ değeri kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı.

3. Bulgular ve Analizler

Çalışmaya alınan 73 solid malignensili hastada tromboelastografinin(TEG) integ,

exteg, fibteg ve apteg yönteminin değerlendirilmesi amacı ile CT, CFT değerleri ve MCF düzeyleri belirlendi. İnteg yöntemi değerlendirme kriterlerine göre 73 hastanın 7'sinde (%10) CT değeri ile 47'sinde (%64) CFT değerinde kısalma, 50'sinde (%68) MCF düzeyinde artma saptandı. Exteg yöntemi değerlendirme kriterlerine göre 73 hastanın 4'ünde (%5) CT değeri ile 47'sinde (%64) CFT değerinde kısalma ve 45'inde (%62) MCF düzeyinde artma saptandı. Fibteg yöntemi değerlendirme kriterlerine göre 73 hastanın 59'unda (%81) MCF düzeyinde artma saptandı. Abteg yöntemi değerlendirme kriterlerine göre 73 hastanın 27'sinde (%37) CT değeri ile 54'ünde (%74) CFT değerinde kısalma ve 52'sinde (%71) MCF düzeyinde artma saptandı. Elde edilen değerler tablo 1'de gösterildi. Çalışmaya alınan 16 sağlıklı kontrol ve 73 solid malignensili hastadan oluşan gruplar arasında tromboelastografi yöntemine göre CT, CFT değerleri ile MCF düzeyleri ölçüldü. Bu değerler arasında gözlenen farklılıkların anlamlılık düzeyleri belirlendi (Tablo 2).

Tablo 1

Solid malignensili hastalarda CT, CFT ve MCF değerleri

Değişken	Integ		Exteg		Fibteg		Apteg	
	n	%	n	%	n	%		%
CT'de kısalma	7	10	4	5	-	-	27	37
CFT'de kısalma	47	64	47	64	-	-	54	74
MCF'de artma	50	68	45	62	59	81	52	71

Tablo 2

Hasta ve kontrol gruplarında INTEG, EXTEG, FIBTEG ve APTEG yöntemlerine göre CT, CFT ve MCF değerleri.

Gruplar		Kontrol ort ± ss	Hasta ort ± ss	P değeri
INTEG	CT	131,62 ± 16,26	145 ± 34,14	*
	CFT	82,25 ± 16,95	50,00 ± 13,27	***
	MCF	57,44 ± 4,59	69,41 ± 6,57	***
EXTEG	CT	55,80 ± 7,99	51,71 ± 11,36	ns
	CFT	107,87 ± 25,72	55,70 ± 21,18	***
	MCF	59,13 ± 5,04	70,96 ± 7,22	***
FIBTEG	MCF	15,59 ± 4,88	32,85 ± 12,85	***
	CT	58,80 ± 5,22	55,85 ± 9,60	ns
	CFT	107,80 ± 31,36	54,97 ± 18,51	***
APTEG	MCF	58,20 ± 4,76	70,70 ± 7,33	***

ortalama ± standart sapma: ort ± ss, *: p<0,05, **: p<0,01, *** : p<0,001

İnteg yöntemine göre hastaların CT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (p<0,05) yüksek bulundu. Hasta CFT değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (p< 0,001) düşük olduğu saptandı. Hastaların MCF düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Exteg yöntemine göre hastaların CT değerlerindeki azalma, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların CFT değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (p< 0,001) düşük olduğu saptandı. Hastaların MCF düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Fibteg yöntemine göre hastaların MCF

düzyelerindeki artış, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Apteg yöntemine göre hastaların CT değerlerinde gözlenen azalma kontrol grubuna göre anlamlı değildi (p>0,05) . Hastaların CFT değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (p< 0,001) düşük olduğu saptandı. Hastaların MCF düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Solid malignensili hasta alt gruplarında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit, fibrinojen, D dimer düzeyleri ile, PT, INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerleri ölçüldü (Tablo 3).

Tablo 3
Solid malignensilerde hematolojik parametreler

Değişkenler	Gruplar	n	ort ± ss	Karşılaştırma sonuçları		
				1	2	3
Hb	1	27	11,96 ± 2,07			
	2	25	12,19 ± 1,94			
	3	20	12,09 ± 2,01			
Htc	1	27	35,72 ± 5,73			
	2	25	36,54 ± 5,59			
	3	20	35,97 ± 6,16			
BK	1	27	11574,07 ± 6082,55			
	2	25	15404,00 ± 22704,87			
	3	20	9950,00 ± 4835,99			
Plt	1	27	344740,74 ± 121231,70			
	2	25	393040,00 ± 144706,16	*	**	
	3	20	247350,00 ± 111087,10			
PT	1	27	14,39 ± 1,13			
	2	26	14,38 ± 1,44			
	3	20	13,99 ± 1,22			
INR	1	27	1,17 ± 0,12			
	2	26	1,16 ± 0,17			
	3	20	1,12 ± 0,13			
PTT	1	27	28,12 ± 2,78			
	2	26	29,07 ± 4,14			
	3	20	28,81 ± 3,41			
Fib	1	27	477,37 ± 113,29			
	2	26	641,92 ± 191,17		**	
	3	19	548,00 ± 143,26			
DD	1	23	2,60 ± 3,17			
	2	20	1,45 ± 1,18			
	3	17	2,10 ± 2,36			

*, p<0,05, **: p<0,01, *** : p<0,001

1: GIS malignensi, 2: Akciğer malignensi, 3: Diğer solid malignensiler

Solid malignensili hasta alt grupları arasında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, D dimer düzeyleri ile pıhtılaşma zamanı, uluslararası normleştirme oranı, parsiyel tromboplastin zamanı değerleri arasında belirlenen farklılık anlamlı düzeyde değildi (p>0,05). Akciğer malignensili hastalarda ölçülen trombosit düzeyleri gastrointestinal sistem malignensili ve diğer solid malignensili hastalarda ölçülen düzeyler ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak (p<0,01) bulundu. Gastrointestinal sistem malignensili hastalarda ölçülen

trombosit düzeyleri ise diğer grup solid malignensili hastalarda ölçülen düzeyler ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak (p<0,05) bulundu. Akciğer malignensili hastalarda ölçülen fibrinojen düzeyleri Gastrointestinal sistem malignensili ve diğer solid malignensili hastalarda ölçülen düzeyler ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak (p<0,01) bulundu. Solid malignensi alt gruplarında integ, exteg, fibteg ve apteg yöntemleri ile CT, CFT değerleri ve MCF düzeyleri belirlendi ve birbirleri ile kıyaslandı (Tablo 4).

Tablo 4

Solid malignensi alt gruplarında integ, exteg, fibteg ve apteg yöntemlerine göre CT, CFT ve MCF değerleri

Değişkenler	Gruplar	n	ort ± ss	Karşılaştırma Sonuçları			
				1	2	3	
INTEG	CT	1	27	136,70 ± 27,63			
		2	26	152,31 ± 38,60			
		3	20	149,90 ± 34,89			
	CFT	1	27	51,26 ± 12,90			
		2	26	46,27 ± 13,28			
		3	20	53,15 ± 13,28			
	MCF	1	27	68,89 ± 6,27			
		2	26	71,50 ± 7,22			
		3	20	67,40 ± 5,53			
EXTEG	CT	1	27	51,67 ± 9,88			
		2	26	53,96 ± 9,80			
		3	20	48,85 ± 14,60			
	CFT	1	27	60,67 ± 25,58			
		2	26	47,00 ± 16,18		*	
		3	20	60,30 ± 17,29			
	MCF	1	27	69,37 ± 7,49			
		2	26	73,88 ± 7,24		*	
		3	20	69,30 ± 5,79			
FIBTEG	MCF	1	27	30,30 ± 11,39			
		2	26	37,81 ± 14,44		*	
		3	20	29,85 ± 11,04			
	CT	1	27	54,96 ± 9,16			
		2	26	57,58 ± 10,06			
		3	20	54,80 ± 9,75			
	APTEG	CFT	1	27	59,00 ± 20,70		
			2	26	48,50 ± 17,00		*
			3	20	57,95 ± 15,56		
MCF		1	27	69,74 ± 5,90			
		2	26	73,81 ± 7,08		*	
		3	20	67,95 ± 9,60			

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

1: GIS malignensi, 2: Akciğer malignensi, 3: Diğer solid malignensiler

Solid malignensili hasta alt gruplarında integ yöntemi değerlendirme kriterleri olarak ölçülen CT, CFT değerleri ve MCF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı (p>0,05). Solid malignensili hasta alt gruplarında exteg yöntemi değerlendirme kriterleri olarak ölçülen CT değerlerinde anlamlı derecede farklılık saptanmadı (p>0,05). Akciğer malignensili hastalarda belirlenen CFT değerleri GIS ve diğer solid malignensili hastalarda saptanan CFT değerlerine göre anlamlı derecede

(p<0,05) düşüktü. Akciğer malignensili hastalarda belirlenen MCF düzeyleri GIS ve diğer solid malignensili hastalarda saptanan MCF düzeylerine göre anlamlı derecede (p<0,05) yüksekti. Solid malignensili hasta alt gruplarında fibteg yöntemi değerlendirme kriteri olarak ölçülen MCF düzeyleri akciğer malignensili hastalarda GIS malignensili ve diğer solid malignensili hastalara göre anlamlı derecede (p<0,05) yüksek bulundu. Solid malignensili hasta alt gruplarında apteg yöntemi değerlendirme

kriteri olarak ölçülen CT değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Akciğer malignensili hastalarda belirlenen CFT değerleri GIS ve diğer solid malignensili hastalarda saptanan CFT değerlerine göre anlamlı derecede ($p<0,05$) düşüktü. Akciğer malignensili hastalarda belirlenen MCF

düzeyleri GIS ve diğer solid malignensili hastalarda saptanan MCF düzeylerine göre anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksekti. Solid malignensili hastaların hematolojik parametreleri integ, exteg, fibteg ve apteg yöntem değerlendirme parametreleri olarak kullanılan CT, CFT değerleri ve MCF düzeyleri ile karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5*TEG ile hematolojik parametrelerin karşılaştırılması*

Değişkenler	INTEG			EXTEG			FIBTEG	APTEG		
	CT	CFT	MCF	CT	CFT	MCF	MCF	CT	CFT	MCF
Hb	ns	**	**		**	**	**	ns	**	**
Htc	ns	**	**		**	**	**	ns	**	**
BK	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Plt		**	**		**	**	**	ns	**	**
PT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
INR	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
PTT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Fib	ns	**	**		**	**	**		**	**
DD	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns: (nonsignificant) $P>0,05$, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, (-); negatif Korelasyon

Hemoglobin düzeyleri ve hematokrit değerlerindeki azalma, CFT değerlerindeki azalma ile pozitif korelasyon gösterirken, MCF düzeylerindeki artma ile negatif korelasyon gösterdi ($p<0,01$). Trombosit düzeylerindeki artış, CFT değerlerindeki azalma ile negatif korelasyon gösterirken, MCF düzeylerindeki artma ile pozitif

korelasyon gösterdi ($p<0,01$). Fibrinojen düzeylerindeki artış, CFT değerlerindeki azalma ile negatif korelasyon gösterirken, MCF düzeylerindeki artma ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,01$). Lökosit sayısı ve PT, aPTT, D-Dimer düzeyleri ve INR değerleri ile CT, CFT değerleri ve MCF düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda hiperkoagülabiliteye yatkınlığın saptanması için solid malignensili hastalar kontrol grubu ile tromboelastografi yöntemi aracılığıyla karşılaştırıldı. Pıhtı oluşum zamanı (CFT) ve maksimum pıhtı sertliği (CT) parametrelerinde, hiperkoagülabiliteye yatkınlık ile uyumlu, istatistiki derecede anlamlılık gösteren farklılık saptandı. Bu bulgu, solid malignensili hastalarda hiperkoagülabiliteye artmış olan yatkınlığı tromboelastografi ile saptamaya yönelik yapılan çalışmalar ile örtüşmektedir. Ancak solid malignensili hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması sırasında, pıhtılaşma zamanında (CT) integ yöntemi ile beklenen azalma yerine hasta grubunda istatistiki derecede anlamlılık gösteren artış saptandı. Exteg, fibteg ve apteg yöntemleri ile farklılık izlenmedi. Bu bulgu Francis J.L. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elde ettikleri verilerle çelişmektedir (14). Pıhtılaşma zamanı (CT) ölçümünün solid malignensilerde hiperkoagülabilitiyi değerlendirmedeki etkinliğinin aydınlatılması için daha fazla karşılaştırılmalı çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında solid malignensili hastalarda, integ, exteg, fibteg ve apteg yöntemlerinin hepsinde hiperkoagülabiliteye yatkınlık artışı izlendi. Bu bulgu, solid malignensili hastalarda hiperkoagülabiliteye yol açan fizyopatolojik nedenlerin incelenmesi sonucunda saptanan, tromboembolik olay gelişiminde, koagülasyon sisteminin tüm basamaklarını kapsayan geniş bir yelpazede sorun olduğu düşüncesiyle paralellik gösteriyordu (15).

Çalışmamıza dahil edilen solid malignensili hastaların tümünün normal bireylerle karşılaştırılması sonucunda, exteg tromboelastografi yöntemiyle CFT değerlerinde ve MCF düzeylerinde

istatistiki olarak anlamlı derecede saptanan artış, solid malignensili hastalarda hiperkoagülabiliteye yatkınlıkta ekstresek koagülasyon sisteminin rol oynayabileceğini düşündürdü. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, solid malignensilerde hiperkoagülabiliteye ekstresek yol fonksiyon bozukluklarının katkıda bulunduğu düşüncesini ileri süren bulgularla örtüşmektedir (15). Solid malignensili hastalarda ekstresek koagülasyon sisteminde hiperkoagülabiliteye yatkınlık artışının, malign hücre yüzey ekspresyonu gösteren ve tümöral hücrelerden salgılanan IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin etkisine bağlı olarak aktivitesi artan doku faktörü ve faktör X'u direkt olarak aktive eden sistein proteazı olan kanser prokoagülanının etkisine bağlı olduğu gösterilmiştir (16).

Malignensilerde hiperkoagülabiliteye yatkınlıkta direkt intrensek sistem aktivasyonuna yol açarak rol oynayan fizyopatolojik bir mekanizma saptanmamıştır (17). Ancak çalışmamızda, tüm solid malignensili hastaların normal bireylerle karşılaştırılması sonucunda, intrensek sistemde, integ tromboelastografi yöntemi ile hiperkoagülabiliteye yatkınlıkta, istatistiki derecede anlamlı artış saptandı. Bu durum solid malignensilerde hiperkoagülabilitye gelişiminde intrensek sisteme ait spesifik bir fizyopatolojik mekanizma olmadığı bilgisiyle çelişmektedir.

İnteg ve exteg yöntemlerinde pıhtı oluşum süresinde kısalma saptanan hasta sayısının aynı olması, günümüzde öne sürülen koagülasyon sisteminin ortak yol modelinin, bu bulguyu açıklayabileceğini düşündürmüştür. Ortak yol modelinde hemostazı başlatan öncül olayın, vasküler endotel duvarındaki hasarlanmaya bağlı oluşan faktör VIIa/doku faktörü kompleksi olduğu ve bu kompleksin

sadece faktör X'u değil, aynı zamanda intrinsek sistemin komponenti olan faktör IX'u da aktive ettiği saptanmıştır (18).

Solid malignensili hastalarda, tPA ve PAI aktivitesindeki artışa bağlı olarak plazma fibrin düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Hastalarda gözlenen bu yüksek fibrin düzeylerinin hiperkoagülabilitéye yol açtığı düşünülmektedir (19). Çalışmamızda, artan fibrin düzeyinin hiperkoagülabilitéye etkisi, fibteğ tromboelastografi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Maksimum pıhtı sertliği değerinde, solid malignensili hasta grubunun, kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırılması sonucunda, hiperkoagülabilitéye yatkınlıkta istatistiki derecede anlamlılık tespit edilmiştir. Bu durum, malignensili hastalarda fibrin düzeyi ölçerek, yüksek fibrin düzeylerinin hiperkoagülabilitéye yatkınlığa yol açtığını saptayan Nand S. ve ark. elde ettiği sonuçlar ile uyumludur (15).

Fibrin yıkım ürünlerine bağlı hiperkoagülabilité yatkınlığının değerlendirilmesine yönelik inceleme apteğ yöntemiyle gerçekleştirildi. Değerlendirme sonuçlarında solid malignensili hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiki derecede anlamlılık gösteren farklılık saptandı. Solid malignensili hastaların yaklaşık olarak %15'inde DIC gelişmektedir. Malignensilerde DIC' in kronik formlarına daha sık rastlanmaktadır. Kronik DIC'li hastalar genellikle asemptomatiktir ve rutin laboratuvar tetkiklerinde hiperkoagülabilitéye yatkınlığı düşündürecek bozukluklar genellikle izlenmez. Kronik DIC'in tanısında en etkili yöntem fibrin yıkım ürünlerinin saptanmasıdır (20). Bu bulguların ışığında, kronik DIC' in tanısında, fibrin yıkım ürünlerine bağlı hiperkoagülabilitéyi değerlendiren apteğ yönteminin etkin bir yöntem olabileceği öne sürülebilir. Solid malignensi alt

gruplarında hiperkoagülabilitéye yatkınlık açısından farklılık olduğu bilinmektedir (21). Bu yüzden çalışmamızdaki solid malignensili hasta alt grupları, hiperkoagülabilité riski farklılıklarının saptanması için tromboelastografi yöntemi ile birbirleriyle karşılaştırıldı. Çalışmamızda akciğer kanserli grupta, gastrointestinal ve diğer sistem malignensilerine oranla exteğ ve abteğ yöntemiyle saptanan pıhtı oluşum zamanındaki (CFT) azalma ve maksimum pıhtı (CT) sertliğinde artış ve fibteğ yöntemiyle saptanan maksimum pıhtı sertliğindeki artış istatistiki derecede anlamlıydı. Bu sonuç bize akciğer malignensili hastalarda hiperkoagülabilité yatkınlık riskinin diğer solid malignensili gruba göre daha yüksek olduğunu düşündürdü. Sack ve ark. ile Liberman ve ark. hiperkoagülabilitéye yatkınlık artışı olan malignensileri tespit etmek için retrospektif incelemeler yapmış ve hiperkoagülabite insidansındaki artışın, akciğer ve pankreas malignensilerinde daha yüksek olduğunu saptamışlardır (22,23). Çalışmamızda tespit ettiğimiz akciğer malignensilerindeki artmış hiperkoagülabite yatkınlığı literatürdeki bu bilgiler ile örtüşmektedir (21).

Solid malignensili hastalarda rutin laboratuvar tetkiklerinde saptanan ve hiperkoagülabilitéye işaret ettiği düşünülen bulgular hiperfibrinojenemi ve trombositozdur (24). Solid malignensi alt gruplarının, birbirleriyle hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması ile trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri açısından akciğer malignensili hastalarda, diğer gruplara oranla, istatistiki derecede anlamlılık gösteren artış saptandı. Çalışmamızda saptanan ve literatür bulguları ile desteklenen, akciğer malignensilerindeki artmış hiperkoagülabilité yatkınlığı, akciğer malignensilerindeki artmış trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde, akciğer malignensilerde hiperkoagülabilitenin rutin laboratuvar tetkikleri ile

saptanmasında trombosit sayısı ve fibrinojen düzeylerinin uygun belirteçler olabileceği düşünüldü. Rutin laboratuvar tetkiklerinin tromboelastografi yöntemi ile karşılaştırılması sonucunda, trombosit sayısı, fibrinojen düzeyleri, hemoglobin ve hematokrit değerleri ile hiperkoagülabilitateye yatkınlık riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu bulgu literatürdeki hiperfibrinojenemi ve trombositozun hiperkoagülabilitateye artmış yatkınlık doğurduğu bilgisine paraleldir (24). Hiperkoagülabilitateye yatkınlık ile trombosit ve fibrinojen düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki bize solid malignensilerde hiperkoagülabilitateye yatkınlığı saptamada trombosit sayısı ve yüksek fibrinojen düzeylerinin etkin yöntemler olabileceğini düşündürdü.

Tromboelastografi ile saptanan azalmış hemoglobin düzeyleri ve hematokrit değerleri ile hiperkoagülabilitate yatkınlığı arasındaki anlamlı ilişkinin; solid malignensilerde hiperkoagülabilitateye yatkınlıkta artışa yol açan, artmış sitokin düzeylerine bağlı olabileceği düşünüldü (23,25). Bu bulgunun ışığında artmış trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri ile birlikte, kronik hastalık anemisinin de solid malignensilerdeki artmış hiperkoagülabilitate yatkınlığını saptamada, indirekt bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülebilir. Ancak, bu bulguyu destekleyecek literatür bilgilerinin olmaması nedeniyle, aneminin hiperkoagülabilitateye yatkınlığı saptamadaki etkinliklerini araştırarak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, tromboelastografi ile hematolojik parametrelerden D-Dimer düzeylerinin hiperkoagülabilitateye

yatkınlık riski için karşılaştırılması sonucunda hiperkoagülabilitateye yatkınlık riski açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. D-Dimer düzeyleri solid malignensilerde hiperkoagülabilitatenin en sık rastlanan formu kronik DİC'in önde gelen belirteçlerindedir (26). Bu bulgu solid malignensilerde hiperkoagülabilitatenin saptanmasında tromboelastografinin D-Dimere göre hızlı ve etkin bir metod olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda hematolojik parametrelerden beyaz küre sayısı ile tromboelastografinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu solid malignensili hastalarda hiperkoagülabilitateye yatkınlığın beyaz küre sayısı ile değil malignensilere yanıt olarak uyarılmış beyaz küre fonksiyonlarına bağlı olduğu bulgusu ile paraleldir (27).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ile TEG ile solid malignensili hastalarda hiperkoagülabilitatenin saptanması ve izlenmesinin etkin bir şekilde yapılabileceği sonucuna varıldı. Solid malignensili hastalarda tromboembolik olay riskinin artmış fibrinojen düzeyleri ve trombosit sayısı, azalmış hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile korele olduğu saptandı. Akciğer malignensili hastaların diğer malignensi gruplarına oranla artmış tromboembolik olay riski taşıdığı görüldü. Solid malignensilerde koagülasyon sisteminin tüm basamaklarında hiperkoagülabilitateye yatkınlığa neden olan bozukluklar olduğu saptandı. Tromboelastografinin solid malignensili hastalarda tarama testi olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Gezer, S. (2004). Kanser ve Tromboz. THD. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, VIII. M.S.E.K. 75-80.
2. Virchow, R. (1856). In *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichem Medicin*. Frankfurt, *Meidinger Sohn*.
3. Shattil, S.J. (1984). Diagnosis and treatment of recurrent venous thromboembolism. *Med Clin North Am*. 68,577-581.
4. Falanga, A. (2005). Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*.115, 21-24.
5. Semeraro, N. (1988). Differential expression of procoagulant activity in macrophages associated with experimental and human tumors. *Haemostasis*. 18, 47-51.
6. Edwards, R.L. Rickles, F.R. (1992).The role of leukocytes in the activation of blood coagulation. *Blood*. 29, 202-25.
7. Falanga, A. (2005). Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Hemost*. 31(1),104-110.
8. Bastida, E. Ordinas, A. (1988). Platelet contribution to formation of metastatic foci: The role of cancer cell-induced platelet activation. *Haemostasis*.18, 29-33.
9. Jaffe, E.A. Biochemistry, immunology, and cell biology of endothelium. In Colman R.W. Hirsh, J. Marder, V.J. Salzman, E.W. (eds). (1994). *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*, ed 3.Philadelphia, JB Lippincott.
10. Lombardi, R. Manucci, P.M. Segatchian, M.J. et al. (1981). Alterations of factor VIII von Willebrand factor in clinical conditions associated with an increase in its plasma concentration. *Br J Haematol*. 49,61-66.
11. Senger, D.R. Gall, S.G. Dvorak, A.M. et al. (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascitic fluid. *Science*. 219, 983-87.
12. Dvorak, H. F. Senger, D. R. Dvorak, A.M. et al. (1985). Regulation of extravascular coagulation by microvascular permeability. *Science*. 227, 1059-1062.
13. Falanga, A. Barbui, T. Rickles, F.R. et al. (1993). Guidelines for clotting studies in cancer patients. For the Scientific and Standardization Committee of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 70, 540-544.
14. TEG kaynağı koyulacak.
15. Nand, S. Messmore, H. (1990). Hemostasis in malignancy. *Am J Hematology*.35, 45-55.
16. Edwards, R.L. Silver, J. Rickles, F.R. (1993). Human tumor procoagulants: Registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 69, 205-210.
17. Letal, A. Kuter, D. (1999). Cancer, coagulation and anticoagulation. *The Oncologist*. 4, 443-449.
18. Nemerson, Y. (1990). The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol*. 29, 170-175.
19. Bell, W.R. (1996). The fibrinolytic system in neoplasia. *Semin Thromb Hemostas*. 22, 459-478.
20. Labella, C.A. Kitchens, C.S. (2005). Disseminated intravascular coagulation: Treat the cause, not the lab values. *Cleve Clin J Med*. 72, 377-390.
21. Levine, M. (1997). Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis*. 27, 38-43.
22. Sack, G.H. Levin, J. Bell, W.R. (1977). Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. *Medicine*. 56, 1-37

23. Lieberman, J. S. Borrero, J. Urdoncta, E. Wright, I. S. (1961). Thrombophlebitis and cancer. *J Am Med Assoc.* 177, 542-545.
24. Edwards, R.L. Rickles, F.R. Meritz, T.E. (1987). Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol.* 88, 596-602.
25. Le, J. Vilcek, J. (1987). Tumor necrosis factor and interleukin 1: Cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest.* 56, 234-241.
26. Cosmi, B. Legnani, C. Cini, M. Guazzaloca, G. Palaretti, G. (2005). The role of D-Dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica.* 90(5), 713-715.
27. Semeraro, N. (1988). Differential expression of procoagulant activity in macrophages associated with experimental and human tumors. *Haemostasis.* 18, 47-51.