


■ Araştırma Makalesi

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri tanılı hastalarda tamoksifen sitrat kullanımının ortalama trombosit hacmi üzerine etkisi

The effect of tamoxifen citrate on average platelet in hormone receptor-positive patients with breast cancer

 Meral Sayın*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi. Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen sitratın sık görülen yan etkilerinden biri derin ven trombozudur. Daha önce literatürde bildirildiği şekilde, tamoksifen kullanımına bağlı olarak ortalama trombosit hacmi artıyor ve derin ven trombozuna neden oluyor. Bu yan etkinin ortalama trombosit hacmi (MPV) ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Ocak 2015- Aralık 2016 yılları arasında tedavisinde, tamoksifen sitrat kullanılan 210 meme kanseri tanılı hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tamoksifen sitrat tedavisinin 60. ayını doldurmuş hastaların hepsi çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışma boyunca takip süreleri 6 yıldır. Hastalarda tedaviden önce (bazal seviye), 3. ayda, 12. ayda ve 60. ayda bakılan kontrol hemogramlarda MPV seviyeleri tarandı. Retrospektif gözlemsel tarama sonuçları için SPSS 25 ile Microsoft Excel 2007 programı kullanıldı.

Bulgular: Toplam 210 hasta dosyası incelendi. Hastaların yaşları ile zamansal MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. ($p>0,05$). Hastaların menopoz durumları ile zamansal MPV değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ($p>0,05$). Hastaların bazal, 3, 12. ve 60. ay (zamansal olarak) MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p=0,0001$). Evre I-II-III ile evre IV arasında bazal MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ($p>0,05$). Evre I-II-III ile evre IV arasında 3.ay 12.ay ve 60.ay MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$, $p=0,002$). Evre IV te ölçülen tüm zamanlardaki MPV değerleri Evre I-II-III te ölçülen MPV değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktür.

Sonuç: Tamoksifen sitrat meme kanseri tedavisinde kullanılan çok değerli bir ilaç. Tamoksifen bazal seviyede ölçülen ve dağılımları normal olan tüm MPV değerlerini zamanla arttırdı. Tamoksifenin menapoz durumuna göre, MPV değerleri üzerine etkisinin değişmediği görüldü. Tamoksifenin evre I,II,III grubundaki MPV değerlerini arttırdığı ancak metastatik evrede MPV üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Tamoksifen sitrat, Derin ven trombozu, Ortalama trombosit hacmi

Sorumlu Yazar*: Meral Sayın, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi. Ankara

E-posta: meral_sayin@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-1211-1723

Doi: 10.18663/tjcl.1325430

Geliş Tarihi: 10.07.2023Kabul Tarihi: 06.12.2023

Abstract

Aim: One of the common side effects of the drug containing the active ingredient tamoxifen citrate, used in the treatment of breast cancer, is deep vein thrombosis. As previously reported in the literature, mean platelet volume increases with tamoxifen use and causes deep vein thrombosis. We investigated the relationship of this side effect with mean platelet volume (MPV).

Material and Methods: We retrospectively reviewed the files of 210 breast cancer patients treated with tamoxifen citrate between January 2015 and December 2016 at Ankara Training and Research Hospital. All patients who completed the 60th month of tamoxifen citrate treatment were enrolled in the study. The study follow-up period was 6 years. MPV levels were screened in control hemograms performed before treatment (baseline level), at 3 months, 12 months, and 60 months. SPSS 25 and Microsoft Office Excel 2007 were used for the results of the retrospective observational screenings.

Results: A total of 210 patient files were examined. There is no statistically significant association between the age of the patients and temporal MPV values ($p>0.05$). There is no significant difference between patients' menopausal status and temporal MPV values ($p>0.05$). There is a statistically significant difference between baseline, 3, 12, and 60 months (temporal) MPV values ($p=0.0001$). There is no statistically significant difference between stages I-II-III and stage IV in baseline MPV values ($p>0.05$). There is a statistically significant difference between stage I-II-III and stage IV in terms of 3rd month, 12th month, and 60th month MPV values ($p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.002$, respectively). All-time MPV values obtained in stage IV were significantly decreased compared to the MPV values obtained in stages I-II-III.

Conclusion: Tamoxifen citrate is a very valuable drug used in the treatment of breast cancer. Tamoxifen increased over time all MPV values measured at baseline and whose distributions were normal. It was observed that the effect of tamoxifen on MPV values did not change depending on menopause status. It was observed that tamoxifen increased MPV values in the stage I, II, III groups, but had no effect on MPV in the metastatic stage.

Keywords: Tamoxifen citrate; Deep vein thrombosis; Mean platelet volume

Giriş

Tamoksifen sitrat (TMX), östrojen agonist etkileri zayıf, non-steroid anti-östrojenik bir ajandır. Meme kanserinin palyatif ve adjuvan tedavisinde kullanılır. Ayrıca yüksek risk altındaki in situ duktal karsinomlu kadınlarda meme kanseri insidansını ve invaziv meme kanseri riskini azaltır. TMX ve östrojen, memedeki östrojen reseptörlerine bağlanma rekabetine girer ve östrojen yerine bağlanır. Böylece östrojenin meme kanserini arttırıcı etkisini ortadan kaldırır [1].

Tedavi edici etkisinin yanısıra TMX'in kullanımını kısıtlayan bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi tromboembolik olaylar, hiperkalsemi, endometrial hiperplazi, artmış endometriyal karsinom riski, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve eritemli deri lezyonları, TMX'in yan etkilerinden bazılarıdır [1].

Tromboz, anormal homeostaz ile oluşan patolojik bir durumdur. Derin ven trombozu (DVT) tanımı genellikle derin bacağıın, özellikle ilio-femoral damarların trombozu için kullanılır. İleri yaş, cerrahi (özellikle majör cerrahi prosedür), travma, uzamış immobilizasyon, malign hastalık, nörolojik hastalık, santral venöz kateter, gebelik ve lohusalık DVT için kazanılmış risk faktörleridir [2-5]. Bazı hastalarda kalıtsal risk faktörleri olabilir,

örn. antitrombin III eksikliği, antifosfolipid sendromu [6].

Ortalama trombosit hacminin (MPV) yükselmesi, daha reaktif ve daha büyük trombositlerin varlığını gösterir ve bu miyokard enfarktüsü (MI) için bir risk faktörü olabilir [7]. Trombosit hacmi arttıkça homeostazda aktif hale gelirler [8]. Akut koroner sendromlarda MPV'nin arttığı ve MPV ile DVT arasında ilişki olduğu bilinmektedir [9,10].

Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 11.05.2022 tarihli E-93471371-514.99 sayılı etik kurul kararı alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uygun hazırlanmıştır.

TMX, meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır ve ciddi yan etkilerinden biri de DVT'dir. Artmış MPV, DVT ve MI arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular üzerine; TMX'in MPV'yi yükselterek DVT'ye neden olduğu ile ilgili hipotezimiz 2011 yılında makale şeklinde sunulmuştu [11]. Bu hipotezden yola çıkarak çalışmaya başlandı ve 5. yılını doldurmuş tüm hastaların dosyaları tarandı.

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Ocak 2015- Aralık 2016 yılları arasında, tedavisinde tamoksifen sitrat 20 mg /gün kullanan 210 meme kanseri tanılı hasta dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

18 yaş üstü,

Meme kanseri tanısı almış,

Herhangi bir evredeki (evre I-II-III ve IV),

Hormon reseptörü (östrojen (ER) ve/veya progesteron (PR)) pozitif,

Kadın hastalar,

Metastatik veya adjuvan dönemdeki hastalar,

Premenapoze veya postmenapoze hastalar,

Tamoksifen sitrat kullanan tüm hastaların dosyası alındı.

Araştırma dışında bırakılma kriterleri:

18 yaş altı,

Hormon reseptörleri ikisi de negatif olan,

Erkek hastalar,

TMX dışında ilaç kullanan hastalar veya 5 yıl içinde ilacı aromataz inhibitörlerine (anastrozol, letrozol veya exemestan) değiştirilen hastalar.

Hastaların TMX tedavisine başlamadan önce yani 0.ay, 3.,12. ve 60. aylarında ki kontrollerinde bakılan tam kan sayımları sonuçları tarandı ve tümünün MPV seviyeleri not alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 25 ile Microsoft Excel 2007 kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. İlaç kullanımı öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında, değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. İlaç kullanımı öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında en az bir değişkenin öncesi ve sonrası normal dağılmaması durumunda Wilcoxon Signed Ranks testi ve Fiedman test kullanıldı. Katılımcıların yaşları ile zamansal MPV değerleri arasındaki ilişki için Spearman Korelasyon Analizi, evreler ile MPV arasındaki ilişki için ise Mann-Whitney U test ve Independent Samples test uygulandı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaşlarına göre MPV dağılımları Tablo 1 de verilmiştir. Katılımcıların yaşları ile zamansal MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. (Spearman Korelasyon Analizi; $p>0,05$)

Tablo 1. Hasta yaşları ile MPV ölçümlerinin zamansal değerleri arasındaki ilişki

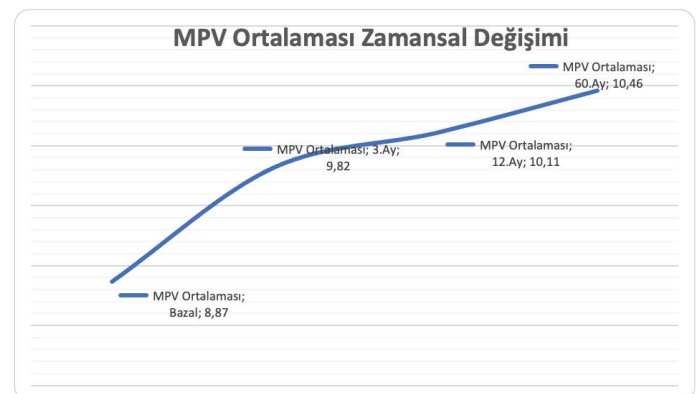
	Yaş	0.Ay	3.Ay	12.Ay	60.Ay	
Yaş	r	1,000	0,034	-0,026	0,025	0,072
	p		0,625	0,712	0,724	0,302
	N	210	210	210	210	210
0.ay	r		1,000	0,675**	0,588**	0,468**
	p			0,0001	0,0001	0,0001
	N		210	210	210	210
3.Ay	r			1,000	0,826**	0,627**
	p				0,0001	0,0001
	N			210	210	210
12.Ay	r				1,000	0,796**
	p					0,0001
	N				210	210
60.Ay	r					1,000
	p					
	N					210

** : $p<0,01$ Spearman Korelasyon Analizi; $p>0,05$ MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Hastaların MPV ölçümlerinin zamansal olarak karşılaştırılmasında 0.ay ve 60. ay MPV değerleri normal dağılmazken (Sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,039$), 3. ve 12. ay MPV değerleri normal dağılmıştır. ($p>0,05$). İstatistiksel sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışmaya katılanların 0., 3., 12. ve 60. ay MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p=0,0001$) Bu fark; 0.ay ile 3.ay ($p=0,0001$), 0.ay ile 12. ay ($p=0,0001$), 0.ay ile 60. ay ($p=0,0001$), 3.ay ile 12. ay ($p=0,0001$), 3. ay ile 60.ay ($p=0,0001$) ve 12. ay ile 60. Ay ($p=0,0001$) MPV değerleri arasındaki farklardan kaynaklanmıştır (Şekil 1).

Hastaların evresine göre MPV dağılımları Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 1: MPV'nin zaman içindeki değişimi

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Tablo2. Hastaların MPV ölçümlerinin zamansal olarak karşılaştırılması

MPV; n=210	Ortanca	Ort.	SS	Min.	Maks.	Sıra Ortalaması	x ²	p
0.ay	9	8,87	1,05	6,7	13,0	1,29	332,207	0,0001**
3.Ay	9,7	9,82	1,11	7,0	12,7	2,4		
12.Ay	10	10,11	1,08	7,2	12,8	2,85		
60.Ay	10,4	10,46	1,15	7,1	13,4	3,46		

** : p<0,01 MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Tablo3. Evreye göre MPV ölçümleri

Evre	Evre I-II-III (n=151)			Evre IV (n=59)			p
	Ortanca	Min.-Maks.	Ort.±SS	Ortanca	Min.-Maks.	Ort.±SS	
0.ay	8,8	6,7-13	8,92± 1,07	8,6	7-11,6	8,72± 1	0,206
3.Ay	9,9	7-12,7	9,93± 1,1	9,3	7,5-12,7	9,53± 1,1	0,005**
12.Ay	10,2	7,2-12,8	10,24± 10,07	9,6	8,2-12,7	9,77± 1,05	0,002**
60.Ay	10,6	7,1-13,4	10,61± 1,11	10,1	7,7-12,4	10,08± 1,17	0,002**

** : p<0,01 MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Evre I-II-III ile Evre IV arasında bazal MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p>0,05)

Evre I-II-III ile Evre IV arasında 3.ay MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (p=0,005) Evre IV te ölçülen 3.ay MPV değerleri Evre I-II-III te ölçülen 3.ay MPV değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktür.

Evre I-II-III ile Evre IV arasında 12.ay MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (p=0,002) Evre IV te

ölçülen 12.ay MPV değerleri Evre I-II-III te ölçülen 12.ay MPV değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktür.

Evre I-II-III ile Evre IV arasında 60.ay MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (p=0,002) Evre IV te ölçülen 60.ay MPV değerleri Evre I-II-III te ölçülen 60.ay MPV değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktür.

Hastaların menapoz durumuna göre MPV dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Menopoz durumuna göre MPV ölçümleri

Menopoz durumu	Premenapoze (n=98)			Postmenapoze (n=112)			p
	Ortanca	Min.-Maks.	Ort.±SS	Ortanca	Min.-Maks.	Ort.±SS	
0.ay	8,7	6,7-13	8,9± 1,15	8,7	6,8-11,7	8,83± 0,97	0,995
3.Ay	9,7	7,6-12,7	9,88± 1,07	9,75	7-12,3	9,76± 1,14	0,585
12.Ay	10	7,8-12,8	10,1± 1,05	10,15	7,2-12,5	10,12± 1,11	0,705
60.Ay	10,2	8-13	10,41± 1,13	10,6	7,1-13,4	10,5± 1,17	0,33

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Çalışmaya katılan hastaların menopoz durumlarına göre aralarında 0.ay, 3.ay, 12.ay ve 60.ay MPV değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p>0,05)

Tartışma

Keskin ve arkadaşları ateroskleroz risk faktörleri ile MPV arasında ilişki olmadığını ve MPV'nin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü değil, patogeneizde önemli bir basamak olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca akut iskemik olaylarda MPV'nin

arttığını ve iskemik olaylar düzelerken normale döndüğünü öne sürmüşlerdir [9].

TMX vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve trombosit aktivasyonunu yükseltir [12].

Tromboemboli ve pulmoner emboli, mitral stenozu olan hastalarda önemli komplikasyonlardır ve MPV'si yüksek olan hastalarda komplikasyon riski artar [13].

Başka iki çalışmada MI'nin akut fazında, trombositopeni ve

artmış MPV pretrombotik durumun bir göstergesi olarak belirlenmiş ve MI için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. MPV'nin tıkaçıcı trombüs ve trombotik emboli oluşumuyla MI'ya neden olduğu ileri sürülmüştür [14-15].

Bir çalışmada meme kanseri tanılı hastaların TMX ve aromataz inhibitörleri kullanımına bağlı oluşan tromboembolik yan etkiler araştırılmış ve TMX kolunda DVT ve tromboembolinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş [16].

Karagöz ve arkadaşları meme kanseri hastalarını iki tedavi grubuna randomize etti ve MPV değerlerini inceledi. TMX ile tedavi edilen hastalarda MPV'de bir artış belirlenirken, aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda fark görülmedi [17].

Bir steroidal aromataz inhibitörü olan eksemestan, TMX'den daha az tromboembolik olaya neden olmuştur [18].

Çalışmamızda, aromataz inhibitörlerini kullanan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu nedenle aromataz inhibitörlerinin MPV üzerindeki etkisini bilmiyoruz.

Taşkaynatan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise TMX ve aromataz inhibitörü alan tüm hastalarda zamanla MPV değerlerinin arttığı gözlenmiş. MPV artışının TMX'e özel bir etki olmadığı belirtilmiştir. Tüm hormon ilaçlarının dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir [19].

TMX bazal seviyede ölçülen ve dağılımları normal olan tüm MPV değerlerini zamanla arttırdı. 3.aydan itibaren bakılan tüm ölçümlerde giderek MPV değerlerinin arttığı ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu görüldü.

Çalışmada ayrıca hastaların menapoz durumuna göre, MPV değerlerine etkisi olup olmadığına bakıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde menapoz durumuyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmada hastalar evre I-II-III ile evre IV şeklinde 2 ayrı gruba ayrıldı ve incelendi. Bazal seviyede hiçbir evrede MPV değerlerinde anlamlı değişiklik yoktu. Ancak 3.aydan itibaren bakılan tüm ölçümlerde (3, 12, 60. ayda) evre IV'teki hasta grubunda MPV değerlerinin evre I,II,III grubundaki MPV değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptandı. Çalışmamızda TMX'in metastatik evrede, MPV üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Literatürde bu bulguyla ilgili herhangi bir çalışmaya ve sonuca rastlanmadı.

Sonuç

Meme kanseri adjuvan tedavisi için monoterapi alacak hastalarda DVT veya tromboemboli öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır. Tamosifenin bazal seviyede ölçülen ve dağılımları normal olan tüm MPV değerlerini zamanla arttırdığı görüldü. Menapoz durumuna göre, MPV değerleri

üzerine etkisinin değişmediği görüldü. Tamoksifenin evre I,II,III grubundaki MPV değerlerini arttırdığı ancak metastatik evrede MPV üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Konuyla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik kurul kararı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 11.05.2022 tarihli E-93471371-514.99 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

Teşekkür

İstatistiksel analiz için sayın Murat Mutlu beye teşekkür ediyorum.

Finansal Destek

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Yazarlık katkıları

Konsept ve tasarım, veri toplama, analiz, literatür derleme ve makalenin yazımı: Meral Sayın.

Kaynaklar

1. Ray A, Ficek M. Immunomodulatory effects of antiestrogenic drugs. *Acta Pharm* 2012; 62: 141–155
2. Stein P.D, Huang H, Afzal A and Noor H.A. Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a General Hos-pital: Relation to Age, Sex, and Race. *Chest* 1999;116: 909-913. (doi:10.1378/chest.116.4.909)
3. Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Task Force on Pulmonary Embo-lism, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2000;21(16);1301-36. (doi:10.1053/euhj.2000.2250)
4. Hutten B.A, Prins M.H, Gent M, Ginsberg J, Tijssen J.G and Buller H.R. Incidence of Recurrent Thromboembolic and Bleeding Complications among Patients with Venous Thromboembolism in Relation to Both Malignancy and Achieved International Normalized Ratio: A Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(17); 3078-83.
5. Toglia M.R and Weg G. Venous Thromboembolism during Pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1996;335(2); 108-114. (doi:10.1056/NEJM199607113350207)
6. Levine J.S, Branc W and Rauch J. The Anti- phospholipid Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2002;346(10); 752-763. (doi:10.1056/NEJMra002974)
7. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean Platelet Volume Is an Independent Risk Factor for Myocardial Infarction but Not for Coronary Artery Disease. *British Journal of Haematology* 2002; 117(2); 399-404. (doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03441.x)

8. Cihan G, Yılmaz M.B, Güray Y ve ark. Ortalama Trombosit Hacmi Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Stabil Angina Pektorisli Hastalardan Daha Yüksektir Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2003: 10(1); 529.
9. Keskin S, Gürler M, Temeloğlu E, Alicanoğlu R. ve Ekizoğlu İ. Ortalama Trombosit Hacminin Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleriyle İlişkisi. Tıp Bilimleri Dergisi, Vol. 26, No. 4, 2006: 26(4);380-84.
10. Brækkan S.K, Mathiesen E.B, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J and Hansen J.B, Mean Platelet Volume Is a Risk Factor for Venous Thromboembolism—The Tromsø Study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 8, No. 1, 2009:8(1); 157-162.
11. Sayın M. and Bakkal B.H. Deep Venous Thrombosis in Breast Cancer Patients Using Tamoxifen, a Hypothesis. Journal of Cancer Therapy, 2011:2; 607-609 (doi:10.4236/jct.2011.25081)
12. Holmes C.E, Huang J.C, Pace T.R, Howard A.B and Muss H.B. Tamoxifen and Aromatase Inhibitors Differentially Affect Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin Levels in Women with Breast Cancer. Clinical Cancer Research 2008:14(10); 3070-76. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4640)
13. Yavuz B, Ertugrul D.T, Yalcin A.A, Kucukazman M, Ata N and Dal K. Increased Mean Platelet Volume in Rheumatic Mitral Stenosis: A Possible Factor for Thromboembolic Events. Journal of Cardiology 2009:53(2); 204-207. (doi:10.1016/j.jjcc.2008.10.012)
14. Uludağ A, Canöz M.B, Erdenen F, Müderrisoğlu C and Canöz B. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) Myokard Infarktüsü İçin Bir Risk Faktörü Mü? Nobel Medicus 2005:3(1); 20-23.
15. Chu S.G, Becker R.C, Berger P.B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2010:1; 148-156
16. Xiaoqing Xu X, Rowan T, Chlebowski R.T, Jiaxiao Shi J, Ana Barac A and Haque R. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. Breast Cancer Research and Treatment 2019:174;785-794
17. Karagöz B, Bilgi O, Alacacioğlu A ve ark. Mean Platelet Volume Increase after Tamoxifen, but Not after An-astrazole in Adjuvant Therapy of Breast Cancer. Medical Oncology 2010: 27(2); 199-202. (doi:10.1007/s12032-009-9191-2)
18. A. Robinson. A Review of the Use of Exemestane in Early Breast Cancer. Therapy Clinical Risk Management 2009:5(1); 91-98.
19. Taskaynatan H, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y ve ark. Is monitoring mean platelet volume necessary in breast cancer patients? Open Medicine. 2018:13. (doi.org/10.1515/med-2018-0067)