



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANTIAGREGAN VE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMININ KANSERİN
ERKEN EVREDE TESPİTİNDEKİ ROLÜ**

DR. ÖYKÜ BEYAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BİRİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Sevgi Şahin

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Aleks Değirmencioğlu

İSTANBUL-2022



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANTIAGREGAN VE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMININ
KANSERİN ERKEN EVREDE TESPİTİNDEKİ ROLÜ**

DR. ÖYKÜ BEYAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BİRİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Sevgi Şahin

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Aleks Değirmencioğlu

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

05.12.2022

Öykü Beyaz

TEŞEKKÜR

Uzun ve meşakkatli bir yolu tamamlarken söyleyeceklerim var elbet. Uzmanlık eğitimim süresince, tüm zorluklara karşı dayanma gücünü aldığım, herhangi bir nedenle yoluma çıkan ve kısa ya da uzun süreyle orada kalan, sevgisini hissettiğim tüm dostlara çok teşekkür ederim. Hepiniz çok ama çok özelsiniz.

Öncelikle, hekimlik mesleğini seçme nedenim olan, çocukluğum, sonsuz sevgi ve şefkati ile beni kucaklayan canım anneanneme ve hep idolüm olan canım annem Dr. Lale Say'a, küçük ailemi kocaman bir aile yaptıkları, beni çok sevdikleri ve aldığım her kararda arkamda durdukları için çok teşekkür ederim.

Ayrıca; iç hastalıkları yolculuğumun temellerini attığım Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nin tüm üyelerine, en başta da, mesleki özgüvenimi kazanmamda çok büyük rolü olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Özdemir'e ve tüm zorlukları çekilebilir kılan canım asistan arkadaşlarıma,

Tıp Fakültesi öğrenciliğimin yanı sıra, asistanlığımın büyük bölümünü geçirdiğim, evim, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nin idari ve eğitim kadrolarında bulunan tüm çok değerli hocalarıma, özellikle de bizlere hekim olma sanatını öğreten, hepimizin idolü saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nurdan Tözün'e,

Her zaman yapıcı yorumları ile bana destek olan, özverili ve sabırlı, canım hocam, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sevgi Şahin'e,

Klinik deneyimi ve öngörüsü ile tezimin oluşturulması ve geliştirilmesi sürecinde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Aleks Değirmencioğlu'na,

Ve hep yanımda olan, canım arkadaşlarım Hatun, Elif ve İlham başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
1.1 Giriş.....	3
1.2 Amaç	5
2 GENEL BİLGİLER	6
2.1 Kanser	6
2.1.1 Kanserin tanımı ve patogenezi	6
2.1.2 Kanserin etiyolojisi	9
2.1.3 Kanser görülme sıklığı ve kansere bağlı mortalite	10
2.1.4 Klinik belirtiler, tanı ve tedavi	13
2.2 Antiagregan ve Antikoagülan Tedavi	15
2.2.1 Antikoagülanların etkileri ve tedavideki yeri	15
2.2.2 Antiagreganların etkileri ve tedavideki yeri	17
2.3 Antiagreganlara ve Antikoagülanlara Bağlı Kanama ve Kansere İlişkisi	20
3 GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Hasta Popülasyonu	23
3.2 Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler	24
3.3 İstatistiksel Analiz.....	25
3.4 Etik Kurul Onayı	25

4	BULGULAR	26
4.1	Tanımlayıcı Analiz.....	26
4.2	Lojistik Regresyon Modeli Kurulumu ve Testi.....	30
4.3	Lojistik Regresyon Analizi.....	32
4.3.1	Antiagregan veya antikoagölan kullanımı ve kanserin tanı anındaki evresi	32
4.3.2	Antiagregan kullanımı ve kanserin tanı anındaki evresi	36
4.3.3	Antikoagölan kullanımı ve kanserin tanı anındaki evresi	40
5	TARTIŞMA.....	41
6	SONUÇ	45
7	KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR LİSTESİ

AA/AK	Antiagregan veya antikoagulan
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADP	Adenozin difosfat
aPTZ	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATADEK	Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
CMV	Sitomegalovirüs
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Study
COX	Siklooksijenaz
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOAK	Direk etkili oral antikoagulan
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virüsü
GA	Güven aralığı
GİS	Gastrointestinal sistem
GPIIb-IIIa	Glikoprotein IIb/IIIa
HPV	İnsan papilloma virüsü
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırılması)
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
OR	Odds oranı
PAR	Proteaz ile aktive edilmiş reseptörler
RE-LY	The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
RNA	Ribonükleik asit
RSV	Rous sarkom virüsü

TNM

TNM Classification of Malignant Tumors (Malign tümörlerin
TNM sınıflaması)



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kanserde hücre çoğalmasının ana karakteristikleri	7
Şekil 2. Kanserde hücre çoğalmasının ana karakteristikleri - ek	7
Şekil 3. Ülkelere göre en sık görülen kanser türleri.....	11
Şekil 4. Ülkelere göre en sık ölüm nedeni olan kanser türleri	11
Şekil 5. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci.....	26

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. AA/AK kullanım durumuna göre kanser evre oranları	27
Tablo 2. Hastaların demografik ve tıbbi karakteristikleri	28
Tablo 3a. Kanserın erken evre teşhisinde AA/AK kullanımı ve demografik faktörlerin etkisi: Univariate (unadjusted) analiz bulguları.....	29
Tablo 3b. Kanserın erken evre teşhisinde AA/AK kullanımı ve komorbid durumlar ile kardiyak risk faktörlerinin etkisi: Univariate (unadjusted) analiz bulguları.....	29
Tablo 3c. Kanserın erken evre teşhisinde AA/AK kullanımı ve seçilmiş laboratuvar değerlerinin etkisi: Univariate (unadjusted) analiz bulguları	30
Tablo 4. Lojistik regresyon modelden atılan değişkenler ($p>0,05$)	32
Tablo 5. Lojistik regresyon modelinde tutulan değişkenler (tüm örneklem).....	33
Tablo 6. Koroner arter hastalığı için AA/AK kullanımı ve erken tanı oranları	34
Tablo 7. Trombosit seviyesi için AA/AK kullanımına göre erken tanı oranları.....	35
Tablo 8. Kanser türüne göre erken tanı oranları	36
Tablo 9. Kreatinin seviyesine göre erken tanı oranları	36
Tablo 10. Lojistik regresyon modelinde tutulan değişkenler (yalnız antiagregan)....	37
Tablo 11. Hipertansiyon durumunda antiagregan kullanımına göre erken tanı oranları.....	37
Tablo 12. Periferik arter hastalığında antiagregan kullanımına göre erken tanı	38
Tablo 13. Trombosit değerleri ve antiagregan kullanımına göre erken tanı	39

ÖZET

Antiagregan ve antikoagölan kullanımının kanserin erken evrede tespitindeki rolü

Son yıllarda artan tedavi olanakları ve gelişmelere rağmen, kanser en sık ölüm nedenlerindendir. Kanser tanısının erken evrede konması tedavinin başarısı için en önemli faktördür. Antiagregan ve antikoagölan tedavilerin yan etkisi olarak görülen kanamanın, var olan bir kanserin erken belirtisi olabileceği bazı çalışmalarla gösterilse de popülasyon ve yöntem olarak farklılıkları nedeniyle, sonuçları klinik uygulamaya yansımamıştır. Bu çalışmada, antiagregan ve antikoagölan kullanımı ile kanserin tanı anındaki evresi arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu ilişkiyi etkileyen faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Maslak Hastanesi'ne 2021 yılında başvuran hastalardan gastrointestinal, bronkopulmoner, kadın genital ve ürolojik sistem kanseri tanısı konan ve geliş nedeni kanama olan 222 hasta çalışmaya dahil edildi. Antiagregan ve antikoagölan kullanımı ile kanserin tanı konduğu andaki evresi arasındaki ilişki ve bu ilişkiyi etkileyebilecek faktörler lojistik regresyon yöntemi kullanılarak analiz edildi. Antiagregan ve antikoagölan kullanan hastaların %57,1'inin ve kullanmayanların ise %49,3'ünün kanserleri erken evre olarak bulundu. Antiagregan ve antikoagölan kullanımı ile erken evrede kanser tanısının konulması arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve ilişkili komorbiditelerin kontrol edildiği regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,054$). Ancak gözlenen "p" değeri 0,05'in altı olan anlamlılık değerine çok yakın bulundu. Antiagregan ve antikoagölan kullanımının kanserin erken evre tanısı üzerine olan etkisini düzenleyici faktörlerin analizinde, koroner arter hastalığının antiagregan ve antikoagölan kullanımı ile olan ilişkisinin, kanserin erken tanısı olasılığını 0,67 kat düşürdüğü ve normalden yüksek veya düşük trombosit değerlerinin antiagregan ve antikoagölan kullanımı ile olan ilişkisinin erken tanı olasılığını 1,62 kat yükselttiği tahmin edildi. Bu konuda daha ayrıntılı araştırmalara gerek vardır. Kanıtlar geliştirilinceye dek antiagregan ve antikoagölan kullanımı durumunda rastlanan kanamanın var olan bir kanserin belirtisi olabileceği akla getirilip diğer klinik bulgular ışığında gerekli takip ve incelemeler yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: antiagregan, antikoagölan, erken evre kanser, kanama

ABSTRACT

The role of antiaggregants and anticoagulants in diagnosing cancer at early stage

Despite advancements in treatment in recent years, cancer is still one of the most common cause of death. The success of cancer treatment largely depends on early diagnosis. Bleeding caused by the use anticoagulant and antiaggregant therapies has been proposed to be an early sign of an occult cancer, and thus an opportunity for early diagnosis. However, research so far has been limited to confirm such a relationship and results have not been reflected in clinical practice. In this study, we aimed to investigate the association between the use of anticoagulants and antiaggregants and the stage of cancer at the time of diagnosis and to evaluate the factors affecting this relationship. Patients presented with a bleeding episode who later were diagnosed with gastrointestinal, bronchopulmonary, female genital, and urological system cancer during 2021 (n=222) to the outpatient clinics of our hospital were included in the study. The association of the use of anticoagulants and antiaggregants and the stage of cancer at the time of diagnosis also considering the factors that may affect this relationship were analysed by using logistic regression. At the time of diagnosis, 57.1% of the patients who were on anticoagulants/antiaggregants and 49.3% of the patients who were not; the cancer was at early stage. There was no statistically significant relationship between anticoagulant and antiaggregant use and early cancer diagnosis in regression analysis in which age, gender, smoking, and associated comorbidities were controlled ($p=0.054$). The observed "p" value was found to be very close to the significance value below 0.05. It was estimated that the relationship between the use of antiaggregants and anticoagulants and coronary artery disease reduced the probability of early diagnosis of cancer by 0.67 times, and that with the higher or lower than normal platelet values and increased the probability of early diagnosis by 1.62 times. More research is needed to establish this association. Until the evidence is developed, clinicians should be aware of a potential underlying cancer when a patient using anticoagulants or antiaggregants presents with bleeding and do necessary follow-up and examinations.

Keywords: anticoagulant, antiaggregant, early-stage cancer, bleeding

1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Kanser, vücutta bazı hücrelerin kontrolsüz ve anormal çoğalması ve bulunmaları gereken sınırları aşarak çevre dokular ile uzak organlara yayılabilmesi (metastaz) ile gelişen, 100 den fazla farklı hastalığın oluşturduğu bir hastalık grubudur (1). Kanserden ölümlerin ana nedenini, erken tanı konulamadığında ve tedaviye ulaşılamadığında yaygın metastazlar oluşturur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nün istatistiklerine göre 2020 yılında tüm dünyada kansere bağlı 10 milyona yakın ölüm gözlenmiş olup, bu durum, hemen hemen altı ölümden birisinin kanserden kaynaklandığı anlamı taşımaktadır (2). En sık görülen kanserler; sırası ile, meme, akciğer, kolon/rektum ve prostat kanserleridir. En sık ölüme neden olan kanserler ise, yine sırası ile akciğer, kolon/rektum, karaciğer, mide ve meme kanserleridir.

Kanserin karmaşık bir etiyolojisi vardır. Genlerdeki bir dizi ardışık mutasyonun hücre fonksiyonlarını değiştirmesinin kontrolsüz hücre büyümesine neden olduğu belirtilmektedir (3). Bu mutasyonların oluşmasının, bazı çevresel etkenlerin kişilerin genetik faktörleri ile etkileşime girmesi ile tetiklenebildiği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (4-8). Bu etkenler arasında, ultraviyole ve radyasyon gibi fiziksel; tütün kullanımı sonucu açığa çıkan bazı maddeler, aflatoksin, asbest ve arsenik gibi kimyasal; ve bazı virüs, bakteri, parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlara bağlı biyolojik karsinogen faktörler yer almaktadır (9). Bu tür karsinogen etkenlere maruz kalışın azaltılması ile kanserlerin yaklaşık %30-40 oranında önlenilebileceği tahmin edilmektedir (10). Dünya Sağlık Örgütüne göre, kanserden ölümlerin üçte biri, tütün kullanımı, yüksek beden-kitle indeksi, aşırı alkol tüketimi, ve fiziksel aktivite eksikliği gibi nedenlere bağlıdır (9).

Birçok kanser türü erken tanı konulduğunda ve uygun tedavi edildiğinde iyileştirilebilir. Erken tanı için özellikle bazı kanser türlerinde yaygın kullanılması

önerilen tarama testleri geliştirilmiştir. Bunlar, rahim ağzı kanseri için serviks yayma (smear) testi, meme kanseri için mamografi, prostat kanseri için prostat-spesifik antijen (PSA) testi, ve kolon/rektum kanserleri için kolonoskopi olarak sıralanabilir.

Erken evrede konan tanının birçok kanser türünde sağkalım süresine olan olumlu etkisi literatürde çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (11-14). Örneğin, altı Avrupa ülkesinde 4478 hasta ile yapılan bir meme kanseri sağkalım analizinde, kansere bağlı ölümlerdeki ülkeler arasında gözlenen farklılıkların en büyük nedeninin kanserin yakalandığı andaki evresi olduğu gösterilmiştir (13).

Kanserin belirti vermeden önce teşhis edilmesini sağlayan tarama testleri, ve bunları toplum bazında yaygınlaştıran tarama programlarının uygulanmasının yanında, kanseri erken evrede teşhis etmek için yapılması gereken bir başka girişim ise, olası kanser semptomları ile ilgili toplumsal farkındalığı arttırmak ve ayırıcı tanı ile teşhis sürecini hızlandırmaktır (15,16).

Kanserin klinik belirtileri türüne ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Örneğin, akciğer kanserinde öksürük ve hemoptizi, gastrointestinal kanserlerde ağrı ve ağızdan gelen veya dışkıda görülen kanama, meme kanserinde ele gelen kitle, jinekolojik kanserlerde ağrı ve genital kanama, üriner sistem kanserlerinde idrarda kanama, ağrı gibi belirtiler gözlenir.

Kanama, birçok kanserin, çoğunlukla da, ilk belirtisi olarak karşımıza çıkar. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinde dışkıda, üriner sistem kanserlerinde idrarda kan görülmesi, akciğer ve solunum yolu kanserlerinde kanlı balgam ya da hemoptizi, kadın genital sistem kanserlerinde, menopoza sonrası oluşan kanama, ya da aşırı siklus kanaması, bu sistemlere ait kanserlerde sıklıkla karşılaşılan belirtilerdir. Benzer şekilde, alt GİS kanamalarının % 1-17'sinin kolon kanserine bağlı olduğu belirtilmiştir (17). Menopoza sonrası kanama görülen 43 000'den fazla kadının dahil edildiği bir çalışmada, bir ve beş yıl sonrasında endometriyum kanseri görülmesi riski sırası ile %4,66 ve %5,18 olarak gösterilmiştir (18). Kansere bağlı kanamanın

nedenleri, lokal tümör invazyonu, tümör anjiyogenezi, tümöre bağlı koagülopati, veya kanserin sistemik etkileri dolayısı ile olabilir.

Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalar, venöz tromboemboli, atriyal fibrilasyon, akut koroner hastalığı ve invazif kardiyak prosedür sürecinde antikoagülan, ya da yine koroner arter hastalığı, serebrovasküler hasar oluşumu, ateroskleroz ve periferik damar hastalığı gibi nedenlerle antiagregan kullanan kişilerde kanama görülmesinin ilaç yan etkisi dışında, var olan bir kanserin erken belirtisi olabileceğini öne sürerek, bu durumlarda görülen kanamaların dikkatle araştırılmasını önermektedirler (19). Örneğin, atriyal fibrilasyonu olan ve buna bağlı antikoagülan kullanan ve kanama yan etkisi görülen kişilerde bir süre sonra kanser teşhisi konulduğu (20,21) ya da antiagregan ve/veya antikoagülan (AA/AK) kullanan kişilerde kanama belirtisi ile tanı konan bir kanserin daha erken evrede teşhis edildiğini (22) gösteren yayınlar mevcuttur.

Antiagregan ve antikoagülan tedavinin oldukça yaygın olduğu günümüzde, bu ilaçların kanama yan etkilerinin sıklığı da düşünüldüğünde, böyle bir ilişkinin varlığı klinik pratikte önemli olacaktır. Dolayısı ile, bu konuda daha çok klinik çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

1.2 Amaç

Bu çalışmanın amacı, AA/AK kullanımı ile bazı kanser türlerinin (gastrointestinal, bronkopulmoner, kadın genital, üriner sistem) tanı anındaki evresi arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu ilişkiyi etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

2 GENEL BİLGİLER

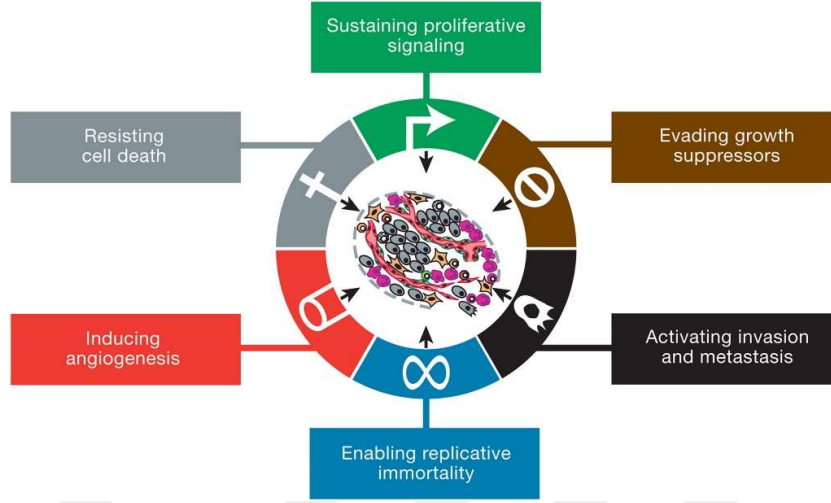
2.1 Kanser

2.1.1 Kanserin tanımı ve patogenezi

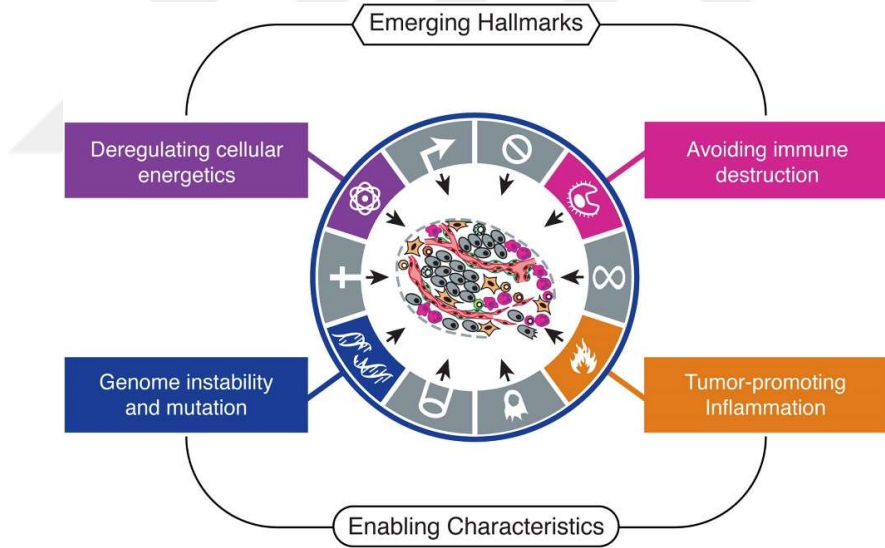
Kanser; anormal hücrelerin kontrolsüz bölündüğü ve yakındaki dokuları istila ederek ilerlediği 100'den fazla hastalığı içeren hastalıklar grubu için kullanılan bir terim olarak ifade edilmektedir (1,9). Bu hastalıklarda, bir grup hücre, normal hücre bölünmesi kuralını göz ardı ederek kontrolsüz çoğalmaya başlar ve ayrıca kan ve lenf sistemleri yoluyla vücudun diğer bölgelerine de yayılma eğilimi gösterir. Zamanında tanı konulamadığında ve uygun tedaviye ulaşılamadığında kanserden ölümlerin ana nedenini yaygın metastazlar oluşturur.

Kanser oluşumunda hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve çoğalması çok aşamalı bir süreç ile gerçekleşir. Bu süreci en iyi açıklayan çerçevelerden birisi Hanahan ve Weinberg tarafından oluşturulmuştur (23). Şekil 1 de özetlenen bu çerçeveye göre, kontrolsüz büyüme döneminde kanser hücrelerinin ana karakteristikleri: proliferatif sinyalleşmeyi sürdürmek, büyüme baskılayıcılarından kaçınmak, invazyon ve metastazı aktive etmek, replikatif ölümsüzlüğü sağlamak, anjiyogenezi indüklemek ve hücre ölümüne karşı koymak olarak belirtilmiştir (23). Hanahan ve Weinberg, daha sonra bu altı maddeye, enerji metabolizmasının yeniden programlanması, ve immün yıkımdan kaçınılması olarak iki yeni madde daha eklemiştir (Şekil 2) (24).

Kontrolsüz çoğalmaya neden olan bu hücresel özelliklerin yanında, kanser oluşum patogenezinde tümör hücrelerinin, tümörle ilişkili stroma, bir başka deyişle; tümör mikro çevresini oluşturan mezankimal hücreler ile etkileşiminin de belirleyici bir rolü bulunmaktadır. Kanser hücrelerinin, yukarıda belirtilen kontrolsüz çoğalma ve yayılmaya yol açan temel fonksiyonel yetenekleri; (i) genetik instabilite, ve (ii) malign hücrelerin stroması (mikro çevresi) tarafından angaje edilen bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği bağışıklık yanıtı tarafından güçlenir ve beslenir (Şekil 2) (24-26).



Şekil 1. Kanserde hücre çoğalmasının ana karakteristikleri (23)¹



Şekil 2. Kanserde hücre çoğalmasının ana karakteristikleri - ek (24)²

Genetik etkilerin kanser oluşumundaki rolü iki şekilde gerçekleşir. Hem kişinin genetik yatkınlığı, hem de kanser hücrelerinde oluşan genetik değişikliklerin kanserin

¹ Kaynak 23'ten alıntı. Kanserde hücre çoğalmasının ana karakteristikleri; proliferatif sinyalleşmeyi sürdürmek, büyüme baskılayıcılarından kaçınmak, invazyon ve metastazı aktive etmek, replikatif ölümsüzlüğü sağlamak, anjiyogenezi indüklemek ve hücre ölümüne karşı koymak olarak gösterilmektedir.

² Kaynak 24'ten alıntı. Kanserde hücre çoğalmasının ek karakteristikleri; enerji metabolizmasının yeniden programlanması, ve immün yıkımdan kaçınılması ile, destekleyici karakteristikler; genom instabilitesi ve mutasyon ve tümör oluşumunu destekleyici enflamasyon olarak gösterilmiştir.

oluşumuna ve klinik seyrine etkileri önemlidir (27-29). Bir kişinin doğumda sahip olduğu genom, kansere ve klinik seyrine karşı ya duyarlılık ya da koruma sağlar. Bunun yanında, kanserin gelişimi sırasında, bazıları kanseri yönlendiren bir dizi genetik olayla karakterize edilen yeni, farklı bir hücre popülasyonu oluşur. Son yıllarda yoğunlaşan, kişilerin doğumda sahip oldukları genom ve kanserde yeni oluşan hücre popülasyonunun genetik olaylarını entegre eden çalışmalar, kanser etiyojisi ve gidişatı ile ilgili daha kesin bilgiler sağlayacaktır (26).

Genetik duyarlılık, gen yapısındaki veya fonksiyonundaki, hastalığa (kansere) yatkınlık sağlayan yapısal değişikliklerle ilişkilidir. Farklı genotiplerin çevresel ve dış etkilere farklı şekilde yanıt vermesi ile gen-çevre etkileşimleri gerçekleşir. Genelde kanserlerin %5-10 arasındaki bir kısmı kalıtsal, yüksek penetran mutasyonlara bağlıdır (26). Kalan bölümü ise, çevresel ajanlar, endojen kanserojenler veya zayıf genetik duyarlılık ile eksojen ve endojen ajanlar arasındaki etkileşime bağlıdır.

Genetiğin kanserdeki rolü yalnızca gen yapısındaki yapısal değişiklikler ile ilişkili değildir. Son yıllarda, daha da önemli olarak, epigenetik disregülasyonun kanser başlangıcı ve ilerlemesindeki rolü belirlenmiş ve bu durum geleneksel kanser gelişimi araştırmaları alanında neredeyse bir devrim yaratmıştır (30-32). Epigenetik, gen ekspresyonundaki tüm mitotik kalıtsal değişiklikleri ve buna bağlı, deoksiribo nükleik asit (DNA) dizininde kodlanmamış fenotipik özellikleri ifade eder. Bu değişikliklere DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan ribonükleik asitler (RNA) aracılık eder. Epigenetik değişikliklerin genetik kod ile çevresel etkenler arasında bir arayüz oluşturduğu söylenebilir. Bunlar, çevresel ve beslenme ile ilgili faktörler tarafından indüklenebilir ve çeşitli kanser türlerinin ve diğer kronik bozuklukların oluşmasında rol oynarlar (26).

Epigenetik mekanizmaların hücresel süreçlerin kontrolündeki kritik rolü ile tutarlı olarak, çok sayıda çalışma, epigenomun hemen hemen tüm malignitelere belirgin bir şekilde düzensiz olduğunu ortaya koymuştur (33). Yaşlanma, enflamasyon, tütün kullanımı, alkol tüketimi, mantar toksinleri, biyolojik ajanlar ve diyetin yanı sıra hava

ve su kirliliği ve bazı endokrin bozukluklar dahil olmak üzere birçok kanser risk faktörü, epigenom disregülasyonu ile ilişkilidir (26,30).

Yukarıda belirtildiği gibi, yapısal genetik yatkınlık veya epigenetik disregülasyonlar ile etkileşime geçerek kanser oluşumunda etkileri büyük oranda kanıtlanmış çok sayıda dış faktör mevcuttur (26). Bu faktörler veya ajanlar kanserojenler olarak bilinmektedirler (34). Biyolojik olarak, tüm hücrelerin belirli kanser üreten onkojenleri taşıdığına inanılmaktadır (35). Onkojenler, tümör hücrelerinin çoğalması ve metastazı sağlayan genlerdir ve belirli koşullar ve etkiler altında bu genler aktive olarak hücrelerin hızla çoğalıp malign neoplazmaya dönüşmek üzere tetiklenmesi ile kanser oluşumunu sağlamaktadırlar (36).

2.1.2 Kanser in etiyolojisi

Kanser oluşumunda etkisi kanıtlanmış etiyolojik ajanlar arasında, tütün/sigara kullanımı, belirli enfeksiyonlar, ultraviyole/güneş ışınlarına veya iyonize radyasyona maruz kalma, diyet, alkol tüketimi, sedanter yaşam tarzı, çevresel kirleticiler, ve bazı ilaçlar sayılmaktadır (26).

Tütün ve sigara kullanımı akciğer, ağız boşluğu ve yemek borusu yanında mesane kanserine, aşırı alkol tüketimi ise ağız boşluğu, özofagus, karaciğer, pankreas, meme ve kolon/rektum kanserine neden olmaktadır (37,38).

Belirli enfeksiyonlarla kanser oluşumu arasındaki ilişki bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (39). Kanser ile ilişkili virüsler arasında; rous sarkom virüsü (RSV), insan papilloma virüsü (HPV), sitomegalovirüs (CMV), hepatitis B ve C, ve Epstein-Barr virüsü (EBV) sayılabilir (26,39). Sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili olup, HPV, serviks kanserinin en önemli nedeni arasındadır. Ayrıca helikobakter pilori enfeksiyonunun da mide karsinomu ve gastrik lenfomaya neden olduğu belirlenmiştir.

Bilinen kimyasal kanserojenler arasında, nikel bileşikler, kadmiyum, arsenik, nitrozaminler, trikloroetilen, arilaminler, benzopiren, aflatoksinler, reaktif oksijen

radikalleri yer almaktadır. İşyerlerinde asbest, dizel motor gazları, ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi etkenlere maruz kalınması, kanıtlanmış kanser nedenleri arasındadır (26). Ultraviyole ışınları ve iyonlaştırıcı radyasyon (x-ışınları ve gama ışınları), fiziksel kanserojenlerdendir.

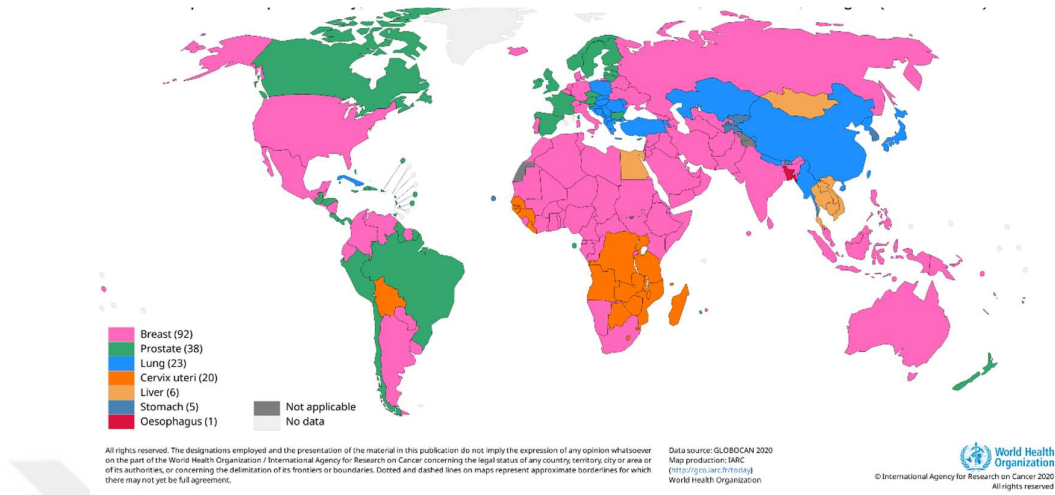
Bazı ilaçların da kanser oluşmasında etkileri araştırılmış ve gösterilmiştir. Örneğin, dietilstilbesterol ve fenasetin, kanser nedeni olabilecekleri için yaygın kullanımdan uzaklaştırılmıştır (26). Son yıllarda gösterilen bir başka etki ise, hormonal faktörlerin önemli bir rolü olduğudur. Örneğin, menopoz sonrası kullanılan östrojen tedavisinin meme kanseri riskini arttırdığı gözlenmiştir (40).

2.1.3 Kanser görülme sıklığı ve kansere bağlı mortalite

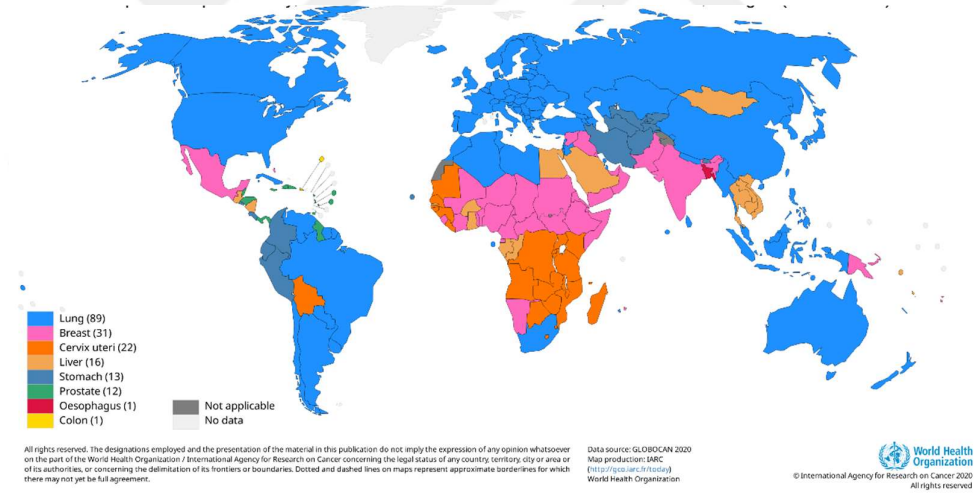
Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre tüm dünyada 2020 yılında kansere bağlı olarak 10 milyona yakın ölüm gözlenmiştir. Bu rakam, hemen hemen altı ölümden birisine karşılık gelmektedir (2,26). Dünya genelinde, 134 ülkenin 55'inde, 30-69 yaş arasındaki kişilerde erken ölümlerin birinci nedenini, 79 ülkede ise, ikinci nedenini kanser oluşturmaktadır. Türkiye, kanserin erken ölümlerin birinci neden olduğu 55 ülke arasında yer almaktadır.

En sık görülen kanser türleri ülkelere göre değişmekle birlikte, sırası ile, meme, akciğer, kolon/rektum ve prostat kanserleridir. Kadınlarda, meme, kolon/rektum ve serviks kanserleri en sık görülen kanser türleri iken, erkeklerde akciğer, prostat, kolon/rektum ve mide kanserlerine en sık olarak rastlanmaktadır. Kadın ve erkeklerde karışık olarak en sık ölüm nedeni olan kanserler, akciğer, kolon/rektum, karaciğer, mide ve meme kanserleridir (2).

Ülkelere göre en sık görülen, ve en sık ölüm nedeni olan kanser türleri, sırasıyla Şekil 3 ve Şekil 4 deki haritalarda belirtilmiştir. Bu bulgulara göre, akciğer kanseri Türkiye'de hem en sık görülen kanser türü olup, hem de kanserden ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada yer almaktadır.



Şekil 3. Ülkelere göre en sık görülen kanser türleri (2)³



Şekil 4. Ülkelere göre en sık ölüm nedeni olan kanser türleri (2)⁴

Kansere bağlı ölümlerin yaklaşık üçte birinin, tütün/sigara kullanımı, düşük miktarda sebze-meyve tüketimi, fiziksel aktivite azlığı ve alkol kullanımı gibi yaşam tarzı faktörleri ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. İnsan papilloma virusü ve hepatit gibi kanser nedeni olan enfeksiyonlar, alt-orta gelirli ülkelerdeki kanser

³ Kaynak 2 den alınan haritada pembe renk meme, yeşil prostat, mavi akciğer, turuncu rahim ağzı, somon karaciğer, ve koyu mavi mide, kırmızı özofagus, ve sarı kolon kanserini simgelemektedir.

⁴ Kaynak 2 den alınan haritada mavi renk akciğer, pembe renk meme, yeşil prostat, mavi akciğer, turuncu rahim ağzı, somon karaciğer, ve koyu mavi mide, kırmızı özofagus, ve sarı kolon kanserini simgelemektedir.

vakalarının %30'undan sorumludur (2). Tüm dünyada 2018 yılında teşhis konan kanserlerin yaklaşık %13'ü Helicobacter pylori, HPV, hepatit B ve C ile Epstein-Barr virüsleri gibi karsinojen enfeksiyonlara bağlanmıştır (41).

Kanser, türüne göre farklılık göstermekle birlikte, erken tanı konulup tedavi edilmediğinde büyük oranda ölümcül bir hastalıktır (9). Son yıllarda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ile özellikle bazı kanser türlerinin tedavisinde olumlu sonuçlar alınmaktadır. Örneğin meme kanserinde, 5-yıllık sağkalım oranları özellikle tedaviye ulaşımın yaygın olduğu ülkelerde ve bu olanaklara ulaşımında avantajlı olan kişi ve gruplarda artmış bulunmaktadır (42,43).

Kanser sağkalım oranlarının incelendiği uluslararası büyük bir veri tabanı baz alınarak yapılan bir çalışmada (CONCORDE-3 çalışması) 2000-2014 yılları arasında kanser tanısı konan 71 ülkeden 37,5 milyon kişinin verilerinin analizinde 18 kanser türü incelenerek beş yıllık sağkalım oranları araştırılmıştır (43). İncelenen kanser türleri: özofagus, mide, kolon, rektum, karaciğer, pankreas, akciğer, meme, serviks, over, prostat, malign melanom ve beyin kanseri olarak belirlenmiştir. CONCORDE-3 araştırmasının sonuçlarına göre, birçok kanser türü için beş yıllık sağkalım oranları Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Avusturalya, Yeni Zelanda, Finlandiya, İzlanda, Norveç ve İsveç'te en yüksek olarak gösterilmiştir. Meme kanserinde beş yıllık sağkalım ABD'de %90,2 ve Avusturalya'da %89,5 iken, Hindistan'da bu oran % 66,1 olarak bulunmuştur. Gastrointestinal kanserlerde en yüksek sağkalım oranları güneydoğu Asya'da görülmüştür. Örneğin, Güney Kore'de beş yıllık sağkalım oranı mide kanseri için %68,9, kolon kanseri için %71,8 ve rektum kanseri için %71,1 olarak gözlenmiştir. Kötü prognoz gösteren kanserler arasında, Japonya'daki %36'lık beş yıllık sağkalım oranı ile özofagus kanseri, ve Tayvan'daki %27,9'luk beş yıllık sağkalım oranı ile karaciğer kanseri yer almaktadır. Yine de, CONCORDE-3 çalışması sağkalım trendlerinin, karaciğer, pankreas ve akciğer gibi bazı daha kötü prognozlu kanser türleri için bile yıllar içinde yükseldiğini göstermiştir. Bu yükseliş, uygun ve etkin tedaviye ulaşımın yanında, hatta daha da öncelikli olmak üzere kanser tanısının erken konması ile mümkün olmuştur.

2.1.4 Klinik belirtiler, tanı ve tedavi

Kanserin tanısının erken evrede konulması hem tedavi seçeneklerinin daha çok olması, hem de yaygınlaşmadan ve metastaz olmadan önlem alınmasını sağlayacağı için çok önemlidir. Kanser belirtileri türüne göre aşağıdakileri içerir:

- Uzun süreli öksürük veya ses kısıklığı
- Balgamdan kan gelmesi
- Sindirim ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, dışkıda kanama
- Bir ben veya siğilin biçiminde, görünümünde ve büyümesinde hızlı değişiklik
- Memede ele gelen kitle
- İdrarda kan (hematüri)
- Kadınlarda menopoz sonrası görülen genital kanama
- Daha önce olmayan ve büyüyen bir kitle
- Ağrı (karın ağrısı, sırt ağrısı, bel ağrısı, vb.)
- Beklenmeyen kilo kaybı

Klinik belirtilerin dikkatle incelenip, tanının mümkün olan en erken evrede konulması, tedavinin erken başlatılması, dolayısı ile iyileşmenin sağlanması ve sağkalım süresinin artmasına neden olacaktır (44,45).

Kanserin tedavisinde, türüne, evresine ve hastanın özelliklerine göre; kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler, tek veya kombinasyon olarak kullanılmaktadırlar. Son yıllarda, kanseri oluşturan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, immünoterapi, gen tedavisi, hormonal tedavi ve kök hücre tedavisi gibi yeni jenerasyon yöntemlerin geliştirilmesine ve tedavi uygulamalarına girmesine olanak sağlamıştır (46,47).

Ancak, kanserin tedavisinin başarılı olmasında en önemli etken, kanser tanısının erken evrelerde konmasıdır. Erken evrede konan tanının birçok kanser türünde sağkalım süresine olan olumlu etkisi literatürde çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (11-14). Örneğin, altı Avrupa ülkesinde 4478 hasta ile yapılan bir meme kanseri

sağkalım analizinde kansere bağlı ölümlerdeki ülkeler arasındaki farklılıkların en büyük nedeninin kanserin yakalandığı andaki evresi olduğu belirtilmiştir (13). Birçok ülkede bu anlamda erken tanı konulmasını destekleyen tarama programları başlatılmıştır. En yaygın uygulanan tarama programları, kadınlarda serviks kanseri için, servikal yayma (smear) testi, meme kanseri için mamografi, alt GİS kanserleri için kolonoskopi, ve erkeklerde prostat kanseri için yapılan PSA testini içermektedir (15).

Kanserin belirti vermeden tespitini sağlayan bu tarama testleri ile bunları toplum bazında yaygınlaştıran tarama programları uygulamalarının yanında, kanseri erken evrede teşhis etmek için diğer girişimlerle de, kanser belirtileri ile ilgili toplumsal farkındalığı arttırmak amaçlanmakta ve bu sayede ayırıcı tanı ve teşhis sürecinin hızlandırılması hedeflenmektedir (15,16). Son yıllarda, bu tür girişimlerin önemini araştıran yayınlar da literatürde yer almaktadır. İngiltere’de 12 kanser türünü temsil eden 7997 kanser hastasının ilk başvuru belirtilerinin, teşhis sırasındaki evreleri ile ilişkisini araştıran, 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada, menopoz sonrası kanama, hematüri, ve alt GİS kanamasını içeren 13 belirti ile başvuran hastaların %50’sinden fazlasında kanserin erken evrede yakalandığı bulunmuştur (48). Başka çalışmalarda, mesane kanserlerinin %70-75’inin tanı anında erken evre kanser olduğu belirtilmiştir (49,50).

Kanama, sıklıkla kanserin ilk belirtisi olarak ortaya çıkar (51,52). Kansere bağlı kanama, lokal tümör invazyonuna, tümör anjiyogenezine, tümöre bağlı koagülopatiye veya kanserin sistemik etkilerine bağlı olabilir. Gastrointestinal sistem kanserlerinde dışkıda, üriner sistem kanserlerinde idrarda kan görülmesi, akciğer ve solunum yolu kanserlerinde kanlı balgam, kadın genital sistem kanserlerinde, örneğin menopoz sonrası gelişen kanama, bu sistemlere ait kanserlerde karşılaşılan belirtilerdir.

Alt GİS kanamalarının %1-17’sinin kolon kanserine bağlı olduğu belirtilmiştir (17). Kanama ile başvuran ve tanı konan kolon kanserlerinin bağırsak hareketlerinde değişiklik ya da karın ağrısı belirtileri ile tanı konan kolon kanserlerine göre daha erken evrede belirlendiği ve daha iyi sağkalım oranları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir

(53). Menopoz sonrası kanama görülen 43 000'den fazla kadının dahil edildiği bir çalışmada, bir ve beş yıl sonrasında endometriyum kanseri görülme riski sırası ile %4,66 ve %5,18 olarak gösterilmiştir (18). Aynı çalışmada, menopoz sonrası görülen kanamanın ürolojik, GİS ve hematolojik kanserler ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir.

2.2 Antiagregan ve Antikoagülan Tedavi

2.2.1 Antikoagülanların etkileri ve tedavideki yeri

Antikoagülan tedavi tıptaki en yaygın uygulamalardandır (54). Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmayan) heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), fondaparinux, K vitamini antagonistleri (varfarin), direk etkili oral antikoagülanlar (DOAK) (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) olarak sıralanır ve venöz tromboemboli, atriyal fibrilasyon, akut koroner sendrom gibi çeşitli klinik durumlarda ve invazif kardiyak prosedürler sürecinde tromboz oluşumunun önlenmesi ve tedavisi amacıyla kullanılırlar (55-57).

Heparin, antikoagülan etkisini antitrombin üzerinden gerçekleştirir ve bu nedenle indirek trombin inhibitörü olarak da adlandırılır. Hem standart standard heparin hem de DMAH'ler antitrombin yoluyla Faktör Xa oluşumunu inhibe eder. Moleküler büyüklüklerindeki farkları nedeniyle, DMAH'ların trombin inaktivasyonu üzerine olan etkisi standart heparinlere göre çok daha azdır. Standart heparinlerin ayrıca Faktör IXa ve XIa üzerinde de inhibe edici etkisi vardır. Standart heparin, varfarinin aksine parenteral yolla uygulanır ve etkisi çok hızlı görülür (58). Doz monitorizasyonu aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile yapılır. Protamin sülfat, heparin antidotu olarak kullanılır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler; dalteparin, enoksaparin, ve tinzaparin olarak sıralanabilir. Bu antikoagülanlar, serbest heparine göre plazma proteinlerine daha az bağlandığından doz-yanıt ilişkisi daha belirgindir. Kiloya uygun sabit dozda uygulanır ve ne varfarin ne de standart heparin gibi yakın monitorizasyon ve düzenleme gerektirmez (59). Vücuttan renal yol ile atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan

kişilerde doz azaltılmalıdır. Total vücut ağırlığına göre doz düzenlemesi yapıldığı için obez hastalarda doza bağlı komplikasyonlar gelişebilir (58).

Antikoagülan tedavide uzun yıllardır, K vitamini antagonistlerinden olan varfarin yaygın olarak kullanılmaktadır. Varfarin, vitamin K-epoksid reduktaz enziminin bloke ederek, K vitaminine bağımlı olan, Faktör II, VII, IX ve X'un aktif formlarının oluşumunu engelleyerek, vücutta K vitamininin azalmasına neden olur. Aynı zamanda, antikoagülan etkileriyle bilinen protein C ve S'i inhibe ederek erken dönemde prokoagulan etki oluşturur. Bu nedenle, antikoagülan tedavide tek başına doğrudan varfarin ile başlanmamalıdır. Oral yolla alınır ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) takibine göre doz monitorizasyonu yapılır. Uluslararası normalleştirilmiş oran düzeyinin 5'in üzerine çıktığı durumlarda varfarine bağlı kanama riski de artar. Beraberinde ileri yaşta olan ve kronik böbrek hastalığı, kanser, karaciğer fonksiyon bozukluğu, arterial hipertansiyon gibi durumlarda bu risk daha fazladır. Çok yüksek INR değerleri varfarin dozuna ara verilmesi hatta K vitamini uygulamasını gerektirebilir. Acil antikoagülasyon gerektiren durumlarda varfarinin hızlı etkili parenteral antikoagülan tedavilerle birlikte kullanımı gerekmektedir. Varfarin karaciğer P450 sistemi yoluyla metabolize olduğundan ilaç etkileşimleri mutlaka akla getirilmeli, varfarinin etkisini azaltan ve arttıran ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (asetaminofen, alkol, metronidazol vb.) (60).

Ancak varfarine bağlı kanamaların çok sık görülmesi ve yakın monitorizasyon gerektirmesi nedeniyle daha güvenilir ve bu derece sık ilaç monitorizasyonu gerektirmeyen yeni kuşak antikoagülanlar geliştirilmiştir (61,62). Bunlar arasında, pıhtılaşma kaskadının farklı aşamalarını etkileyen, dabigatran gibi direkt trombin inhibitörleri (Faktör IIa) ve rivaroksaban, apiksaban, ve edoksaban gibi direkt faktör Xa inhibitörleri sayılabilir (63,64). Direkt etkili oral antikoagülanlar, derin ven trombozu ve pulmoner embolinin önlenmesi ve tedavisinde, ayrıca atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tromboembolik olayların oluşumunu önlemede önemli bir yere sahiptir. Yaş, kilo, böbrek fonksiyonları DOAK başlanırken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Dabigatranın kreatinin klirensi <30 ml/min olan durumlarda

kullanımı kontraindike iken, apixaban ve rivaroksabanın ise kreatinin klirensi <15 ml/min olan durumlarda kullanılması önerilmemektedir.

Varfarin ve DMAH'e gore DOAK'lar tromboembolik olaylara karşı daha etkili koruma ya da tedavi sağlarken, aynı düzeyde ya da daha az olarak ciddi kanama riski oluşturmaktadırlar. Ancak bu grup ilaçların gastrointestinal kanama riski daha yüksektir (65,66). Daha az izlem gerektirmeleri, ilaç etkisinin hızlı başlayıp hızlı bitmesi, daha az ilaç etkileşimlerinin olması gibi özellikleri nedeniyle klasik antikoagülan tedavisine göre daha avantajlıdır (67). Diğer yandan, spesifik antidotları bulunmaması, pahalı olmaları ve klinik kullanımları ile ilgili sınırlı deneyim olması, DOAK'ların dezavantajlarını oluşturur. Bu grup antikoagülanların, ileri böbrek ve karaciğer hastalarında, mekanik kalp kapağı olan hastalarda, 18 yaşından küçük ve ileri yaştaki hastalarda kullanılmamaları önerilmektedir.

2.2.2 Antiagreganların etkileri ve tedavideki yeri

Trombositler, fizyolojik homeostazın sağlanmasında görevli ana bileşenlerdendir ve herhangi bir nedenle hasar görmüş damar yataklarına adezyon ile bağlanarak birikir ve aterotromboz oluşumuna neden olur. Trombositlerin adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu her ne kadar aterosklerotik plağın yırtılmasına cevaben gelişen fizyolojik bir yanıt olarak görülse de, onarımın yanı sıra kontrolsüz gelişen bir dizi pıhtılaşma kaskadını da beraberinde getirerek, damar içi trombüs oluşumuna ve geçici veya kalıcı iskemi ile sonuçlanan vasküler tıkanıklığa veya nekroza neden olur (68).

Arteriyel tromboz oluşumunun önlenmesi ve tedavisi, özellikle kalp krizi ve inme gibi hayati risk taşıyan sonuçlar yaratabilecek sağlık sorunlarının varlığında son derece gerekli ve önemlidir. Bu yüzden, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık oluşumu ve periferik damar hastalığı olan kişilerde antiagregan tedavisinin uygulanması gerekmektedir (69,70). Şu anda mevcut klinik kullanımdaki antiagregan ajanlar, farklı mekanizmalar üzerinden etki göstererek tromboz oluşumunu önler, ancak kanama riskini de beraberinde getirir.

Antiagregan ajanlar, oral ve parenteral kullanımlarına göre iki grupta incelenebilir. Antiagreganlar arasında bilinen en eski ve en yaygın kullanımı olan ilaç, aspirindir. Etkisini, trombosit aktivasyonunda etkili olan, bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan tromboksan A₂ oluşumunda görevli siklooksigenaz-1 (COX-1) ve prostaglandinlerin oluşumunda görevli siklooksigenaz-2 (COX-2) enzimlerini bloke ederek gösterir. Aspirin oral, rektal veya intravenöz yolla verilebilir (71). Aspirinin selektif olarak COX yolağı üzerinde etkisi olduğu düşünülürse, tam bir antitrombotik etkinin sağlanabilmesi için diğer trombotik yolaklar üzerinde de etkinliği olan ilaçların eş zamanlı olarak kullanılması gerekebilmektedir.

Bir diğer antitrombotik etkiye sahip olan grup olan tienopiridinler ise en önemli trombosit uyaran ajanlardan biri olan adenosin difosfat (ADP) aracılığı ile trombositlerin uyarılmasını inhibe ederler. Bu etkiyi trombosit yüzeyindeki moleküllerden P₂Y₁₂'yi hedef alarak gerçekleştirirler. Tienopiridinler grubundaki tiklopidin, klopidoğrel ve prasugrel P₂Y₁₂ reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe ederken, tikagrelor ve kangrelor ise bu reseptörü geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bunlar arasında kullanımı ilk olarak onaylanan tiklopidin, neden olduğu kemik iliği toksisitesi yan etkisi nedeniyle öncelikli tercih edilen bir ilaç olmaktan çıkarılmış ve yerini klopidoğrelle bırakmıştır. Klopidoğrel, oral yolla alınan, karaciğerde metabolize olan ve yarılanma ömrü 8 saat olan bir antiagregan ilaçtır. Bir ön-ilaç olan ve etkisini gösterebilmek için öncelikle karaciğerdeki CYP2C19 enzimi aracılığı ile aktif metabolitine dönüşmesi gereken klopidoğrel, bu enzimi inhibe eden karbamezapin, omeprazol, fluksetin ve flukanazol gibi ilaçlar ile eş zamanlı kullanımına dikkat edilmesi gerekmektedir. (72). Prasugrel de klopidoğrel gibi oral yolla alınır ve karaciğerde metabolize edilerek aktif metabolitine dönüşür. Ancak, klopidoğrelle göre daha etkin, yüksek biyoyararlanıma sahip ve hızlı etki gösteren bir ajandır (73,74).

P₂Y₁₂ reseptörünü geri dönüşümlü olarak inhibe eden ilaçlar ise tikagrelor ve kangrelordur. Tikagrelor oral yolla alınır, ancak klopidoğrel ve prasugrel aksine, karaciğerde metabolik olarak aktive olması gerekmez. Prasugrel gibi etkisini hızlı gösterir ve klopidoğrelle göre daha güçlü bir etkiye sahiptir. Aritmilere neden

olabileceğinden tikagrelorun hasta sinüs sendromu, bradikardi ve atriyoventriküler tam blok olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (75). Ayrıca, tikagrelor kullanımının kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ve ürik asit düzeyini arttırabileceğinden, hiperürisemi öyküsü olanlarda kaçınılması gerekmektedir (76).

Oral olarak kullanılan P2Y12 reseptör inhibitörleri bilinci kapalı, entübe, hemodinamik olarak stabil olmayan ve sürekli kusan hastalarda kullanılamazlar. Kangrelor, P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü olarak bağlanabilen, parenteral kullanımı olan ve etkin doza çok hızlı ulaşabildiği gibi beş dakika gibi kısa bir sürede de vücuttan atılabilen bir ajandır. Dolayısıyla, koroner arter by-pass cerrahisi gerektiren hastalarda bir köprü stratejisi olarak kullanılabilir (77).

Fosfodiesteraz inhibitörlerinden olan dipiridamol, ve silastazolün aspirin ya da klopidoğrel gibi diğer antiagregan ajanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir (77).

Glikoprotein trombosit inhibitörleri, trombositlerin üzerindeki glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb-IIIa) reseptörlerini inhibe ederek antiagregan etkilerini gösterirler. Parenteral olarak kullanımı olan bu grup ajanlar; absiksimab, tirofiban, eptifibatid olarak sıralanabilir. Tirofiban ve eptifibatid vücuttan renal yolla atılırlar ve daha kısa etkilidir (78). Hızlı etki gösteren bu ajanlar özellikle stabil olmayan anjinası olan, perkütan koroner işlem gerektiren durumlarda ve öncesinde P2Y12 inhibitörleri ile tedavi edilemeyen hastalarda öncelikli olarak tercih edilmektedir. Etkileri hızlı başlar ve vücuttan yaklaşık dört saat içinde atılırlar.

Trombin, damarın hasarlı bölgesinde trombositlerin bir hemostatik tıkaç oluşturmasını sağlar. Bu sürece, proteaz ile aktive edilmiş reseptörler (PAR) olarak bilinen reseptörler aracılık eder. Vorapaksar, PAR'ın bir antagonistidir ve standart antiagregan tedavi ile kombinasyon halinde miyokard enfarktüsü veya periferik arter hastalığı öyküsü olan hastalarda trombotik olayların azaltılmasında kullanılmak üzere onay almıştır (79,80). İnme, geçici iskemik atak veya intrakraniyal kanama öyküsü olan hastalarda majör kanama riskini arttırması nedeniyle kullanımı kontrendikedir.

İdeal bir antiagregan ajanın trombosit oluşumunda rol alan yolakların bir çoğunu baskılaması ve fizyolojik işleyişe (normal hemostaz ve yara iyileşmesi gibi) etki etmemesi gerekmektedir. Halen kullanımda olan ilaçlar, genellikle tek bir yolağa etki etmekte ve bu yüzden zayıf bir antitrombositler etki oluşabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda kombine antiagregan ajanların kullanımı uygundur. Acil antitrombotik etki istendiği zamanlarda öncelikli olarak parenteral uygulanan ilaçlar tercih edilmelidir.

Spesifik ilaç yan etkilerin yanı sıra, genel olarak antiagreganların kanamaya neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda ilaçlara yönelik antidot olmadığı ve trombosit işlevleri genellikle geri dönüşümsüz olarak durdurulduğu için, trombosit replasmanı gibi sağlıklı hücreleri yerine koyma ihtiyacı doğmaktadır. Aterotrombotik olayları önlemede ilk olarak aspirin, veya aspirin ve klopidoğralin birlikte kullanımı günümüzde en sık tercih edilen antiagregan tedavi şeklidir.

2.3 Antiagreganlara ve Antikoagülanlara Bağlı Kanama ve Kansere İlişkisi

Antikoagülan ve antiagreganların kullanıldığı durumlarda yan etki olarak oluşan kanamanın var olan bir kanserin belirtisi olabileceği konusunda literatürde çeşitli çalışmalar ve görüşler yer almaktadır. Bu yayınlar özellikle son yıllarda artmış olsa da, bu konuyu ilk kez, 1962 yılında yayınlanan beş vakanın yer aldığı bir makale ele almıştır (81). Bu makalede, antikoagülan (heparin ve varfarin) kullanan ve gastrointestinal kanama gözlenen vakaların takiplerinde GİS kanseri teşhis edildiği belirtilmiştir. Benzer olarak, 1997 yılında sekiz vakalık serinin incelendiği bir çalışmada, varfarin tedavisi sırasında görülen alt gastrointestinal kanamalarının daha önce fark edilmeyen kolon kanserini açığa çıkardığı ifade edilerek bu grup ilaçlarda görülen kanama durumlarında klinisyenlerin altta yatan bir kanser olasılığını düşünmeleri gerektiği önerilmiştir (82).

Ancak bu konuda daha sistematik klinik çalışmalar sonraki yıllarda, 2010'lu yıllardan sonra yapılmaya başlanmıştır. Örneğin, atriyal fibrilasyonu olan ve buna bağlı antikoagülan kullanan 125 418 hastanın üç yıl boyunca takibine dayanan Danimarka'da yapılan bir çalışmada izlem sırasında görülen gastrointestinal kanama

ve akabinde gelişen kolorektal kanserler izlenmiştir. Alt gastrointestinal kanama görülmesinden bir yıl sonra kolorektal kanser gelişme riskinin farklı yaş gruplarında 3,7 kat (≤ 65 yaş) ile 8,1 kat (76-80 yaş) arasında arttığı bulunmuştur (20).

Benzer şekilde, 33 ülkeden 27 395 ateroskleroza bağlı antiagregan kullanımı olan hastaların dahil edildiği ve farklı antiagreganların etkinliğinin test edildiği, randomize kontrollü bir çalışmada oluşan kanama epizodları ve yeni konulan kanser tanıları değerlendirilmiştir (83,84). Yaklaşık iki yıl süren takip süresince, 2678 hastada kanama gözlenmiş, ve bu kişilerin %10'unda (257 kişi) kanama nedeni kanser olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, gastrointestinal ve genitoüriner kanama ile bu sistemlere ait kanser görülmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20-32 kat artmış tehlike oranları).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, hematüri yakınması ile hastaneye başvuran ve mesane kanseri tanısı konan 227 hastada kanserin tanı konduğu andaki evresine, hastaların AA/AK kullanma durumuna göre bakılmıştır (22). Bu çalışmada, AA/AK kullanımının kanser teşhisinin ileri evrede konulması olasılığını %50 oranında azalttığı belirtilmiştir.

İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, atriyal fibrilasyonlu hastaların kayıt olduğu veri sistemi kullanılarak antikoagülan kullanan ileri yaştaki ($75 \leq$ yaş) 8753 hastanın verileri retrospektif olarak kanama ve kanser gelişimi açısından analiz edilmiştir (85). Bu çalışma, gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner, ve bunların dışındaki diğer sistem kanserlerini dikkate almıştır. Üç yıl süreyle yapılan takiplerde, 2171 hastada klinik olarak anlamlı kanama görülmüş, ve bu kişilerin 198'ine kanser tanısı konmuştur. Tanı konulan tüm kanserlerin %41,3'ünde (479 kişi) önceden kanama epizodu olduğu saptanmıştır. Gastrointestinal kanama görülen kişilerin, daha sonra GİS kanseri teşhisi için 13 kat; genitoüriner kanama görülenlerin, genitoüriner kanser tanısı için 18 kat; ve bronkopulmoner kanama görülenlerin, bronkopulmoner kanser tanısı için 15 kat daha fazla tehlike altında olduğu (kanama görülmeyenlere oranla) belirtilmiştir.

Dört çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede ise, antikoagölan kullanan atriyal fibrilasyon hastalarında görülen kanamanın kanser görülme riskini dokuz kata kadar arttırdığı gözlenmiştir (21).

Diğer başka çalışmalar da, farklı popülasyonlarda, farklı çalışma yöntemleri kullanarak AA/AK kullanımı ile kanser tanısı konması arasındaki ilişkiyi araştırmış ve bu grup hastalarda kanama gözleendiğinde rutin olarak kanser taraması ya da araştırması yapıp yapılmaması gerektiğini tartışmışlardır (86-89). Yine de var olan çalışmalar sayıca yetersiz olup çoğunluğu standart bir yöntem kullanmamaktadır.

Ayrıca, AA/AK kullanılan durumlarda kanama görüldüğünde, bunun var olan bir kanserin belirtisi olabileceğinin akla getirilmesi gerektiği önerilse de, hangi alt gruplarda daha fazla risk olabileceği ya da hangi risk durumlarında derinlemesine kanser araştırması yapılması gerektiği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, AA/AK kullanımı ile bazı kanser türlerinin (gastrointestinal, bronkopulmoner, kadın genital, üriner sistem) tanı anındaki evresi arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu ilişkiyi etkileyen faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Maslak Hastanesi'ne 2021 yılında başvuran 18 yaş ve üzeri hastalardan gastrointestinal, bronkopulmoner, kadın genital, ve ürolojik sistem kanseri tanısı konan ve başvuru nedeni kanama olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma popülasyonunun seçilmesi için, hastanenin elektronik hasta kayıt sisteminden (CEREBRAL) hastalıkların uluslararası sınıflandırılması sistemi (ICD-10) tanı kodları kullanılarak seçilen kanser gruplarından herhangi birisinin tanısını alan hastalar belirlendi (90). Aşağıdaki ICD-10 tanı kodları ile kayıtlı tüm hastaların listesi çıkarıldı:

- C15-C21 ve tüm alt kırılımları: GİS kanserleri (özofagus, mide, ince bağırsak, kolon ve rektum)
- C34 ve tüm alt kırılımları: Bronkopulmoner sistem kanseri (trakea ve akciğer)
- C54-C56 ve tüm alt kırılımları: Kadın genital sistem kanseri (endometrium, serviks, over)
- C64; C65; C67 ve tüm alt kırılımları: Üriner sistem kanserleri (böbrek, üreter, mesane)

Bu kanser türlerinin seçilme nedeni, kanamanın bu grup kanserlerin sık görülen semptomlarından olması idi.

Daha sonra, yukarıdaki ICD kodlarına göre kanser tanısı alan hastalar arasından ilk geliş nedeni kanama (GİS kanserleri için dışkıda görülen veya ağızdan gelen kan, bronkopulmoner kanserler için hemoptizi, kadın genital sistem kanserleri için vajinal kanama, ve üriner sistem kanserleri için hematüri) olan hastalar seçildi. Bu hastaların listesi ve analize dahil edilecek değişkenlerin yer aldığı Excel bazlı bir veri tabanı

oluşturuldu. Elektronik kayıt sisteminden hastaların dosyaları taranarak, veriler Excel dosyasında toplandı.

Bu çalışma retrospektif, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı.

3.2 Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

Çalışmanın sonlanım noktasını (bağımlı değişken), kanserin tanı anındaki evresi oluşturdu. Kanser evresi hasta dosyalarındaki bilgilerden malign tümörlerin TNM sınıflaması (TNM) sınıflamasına göre elde edilerek (i) erken evre ve (ii) geç evre olarak iki kategoride ele alındı (91). Çalışmaya dahil edilen farklı kanser türlerinde erken veya geç evre sınıflaması literatürdeki benzer çalışmalar örnek alınarak yapıldı. Buna göre, mesane kanserinde Evre I: erken evre, ve Evre II, III ve IV: geç evre olarak; diğer tüm kanserlerde; Evre I ve II: erken evre, ve Evre III ve IV: geç evre; olacak şekilde kategorize edildi (22,92,93).

Bağımsız değişkenler ise, AA/AK kullanımı ile birlikte, demografik faktörler (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı), komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği) ve laboratuvar bulguları (trombosit sayısı, hemoglobin, kreatinin, BUN) olarak belirlendi. Bu faktörler, AA/AK kullanımı ile kanser evresi arasındaki ilişki üzerinde potansiyel etkileri olabileceği düşünülerek seçildi (20,22,85).

İstatistiksel yöntemler kullanılarak 3 konu araştırıldı:

- (i) AA/AK kullanımının kanser evresi arasındaki ilişki,
- (ii) belirlenen bağımsız değişkenlerin AA/AK kullanımı ve kanser evresi arasındaki ilişkideki düzenleyicilik rolleri,
- (iii) belirlenen bağımsız değişkenlerin kanser evresi üzerindeki doğrudan etkisi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada veriler IBM SPSS Statistic 26 paket programı kullanılarak analiz edildi. Öncelikle kan AA/AK kullanımının, seçilmiş kanser türlerinin (gastrointestinal, bronkopulmoner, kadın genital, üriner) erken evrede tespit edilmesine etkisi olup olmadığını incelemek amacıyla, erken tanı değişkeni bağımlı değişken, AA/AK kullanımı ile birlikte hastaların demografik ve diğer tıbbi karakteristikleri tahminci değişken olarak kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon modeli tasarlandı.

Modelde ileriye doğru eleme wald methodu kullanıldı. Ayrıca tüm bağımsız değişkenler standart z puanlarına çevrilip AA/AK kullanımı değişkeninin z değerleri ile çarpılarak, düzenleyici (moderatör) değişkenler elde edilip, bu bu değişkenler de modele dahil edildi. Aynı model tasarımı, AA/AK kullananlar için ayrı ayrı iki alt grup için de tekrarlandı ve bu şekilde üç ayrı lojistik regresyon modeli elde edilmiş oldu. Elde edilen regresyon modellerinde eşdoğrusallık varsayımı değişkenlerin VIF değerleri ile, modelin uyum iyiliği ise hosmer ve lemeshow testi ile kontrol edildi. Modellerin genel anlamlılığı omnibus testi ile açıklayıcılığı ise Nagelkerke R2 istatistiği ile analiz edildi.

Modelde erken tanı olasılığına etkisi olan kategorik değişkenlere ait erken tanı oranları Ki-Kare testleri ile ayrıca karşılaştırıldı. 5'in altında beklenen değere sahip hücre oranının %20'nin altında olduğu durumlarda Pearson Ki-Kare, %20 ve üzerinde olduğu durumlarda Fisher'ın Kesin Ki-Kare testi değerlendirildi. Üç ya da daha fazla gruplu kategorik değişkenler için, gruplar arası ikili karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltmeli z testi ile analiz edildi.

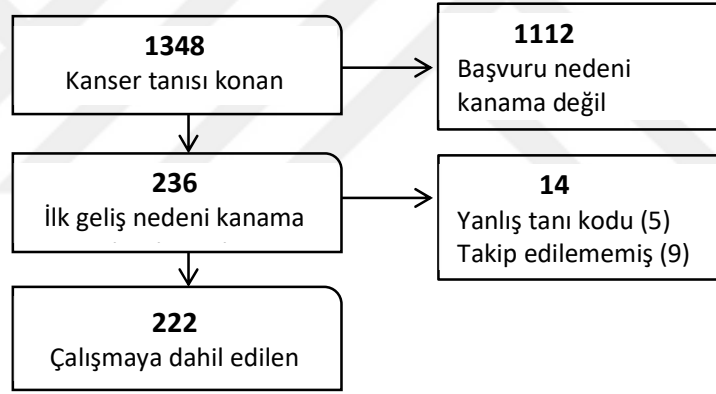
3.4 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 2022-04/22 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

4 BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Analiz

2021 yılında, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Maslak Hastanesi'ne yapılan başvurularda, 18 yaş ve üzerinde olan 1348 kişiye gastrointestinal, bronkopulmoner, kadın genital ve üriner sistemlerle ilgili kanser tanısı konmuştur. Bu hastalardan 236'sı hastaneye kanama yakınması ile başvurmuşlardır. Dosyaların incelenmesinde, 14 hasta ya ilk başvuru sonrası dönmediği, ya da yanlış tanı kodu kullanıldığı için çalışmaya dahil edilmemişler, ve kalan 222 hasta çalışmanın popülasyonunu oluşturmuştur (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci

Çalışmaya dahil edilen 222 kanser hastasının 115'ine (%51,8) erken evrede, geriye kalan 107'sine ise (%48,2) geç evrede tanı konulmuştur (Tablo 1). Hastaların 70'i (%31,5) AA/AK kullanırken 152 kişi (%68,5) kullanmamaktadır. Antiagregan veya antikoagülan kullanan hastaların 40'ı antiagregan, 30'u antikoagülan kullanmaktadır. Antiagregan veya antikoagülan kullanan 70 hastanın 40'ına kanser tanısı erken evrede konmuşken, 30'unun tanısı geç evrede konmuştur. Antiagregan kullanan 40 hastanın 23'üne (%57,5), antikoagülan kullanan 30 hastanın 17'sine (%56,7), ve kan sulandırıcı kullanmayan 152 hastanın 75'ine (%49,3) kanser tanısı erken evrede konmuştur.

Tablo 1. AA/AK kullanım durumuna göre kanser evre oranları

		Kanser Evresi		Toplam
		Erken Evre	Geç Evre	n
		n (%)	n (%)	
AA/AK	Kullanmıyor	75 (49,3)	77 (50,7)	152
	Antiagregan	23 (57,5)	17 (42,5)	40
	Antikoagölan	17 (56,7)	13 (43,3)	30
	Toplam	115 (51,8)	107 (48,2)	222

Çalışmaya katılan 222 hastanın demografik ve tıbbi karakteristikleri Tablo 2’de, özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 63,11 yıl olup, %57,7’si erkek, ve %21,6’sı aktif olarak sigara kullanmaktadır. Hasta grubunun %39,2’si GİS, %21,2’si bronkopulmoner (çoğunlukla akciğer kanseri), %17,1’i kadın genital sistem, ve %22,5’i üriner sistem kanseri tanısı almıştır.

Komorbidite ve laboratuvar değerlerine göre, hastaların %52,3’ünde hipertansiyon, %25,2’sinde diyabet, %23,4’ünde hiperlipidemi olduğu bulunmuş ve %39,3’ünde anemi ile uyumlu hemoglobin düşüklüğü, %29,5’inde normalden yüksek BUN değerleri gözlenmiştir.

Tablo 3a, 3b ve 3c’de, AA/AK kullanımının ve diğer faktörlerin kanserin erken evrede teşhis edilmesi ile ilişkisi gösterilmektedir. Yalnızca kreatinin yüksekliğinin kanserin erken evrede teşhis edilmesi ile anlamlı bir ilişkisi görülmektedir (OR 5,40 95% GA 1,51-19,30) (Tablo 3c). Diyabet varlığının da anlamlılığa çok yaklaştığı görülmektedir (OR 1,79 95% GA 0,96-3,33) (Tablo 3b). Antikoagölan/antiagregan kullanımının kanserin erken evrede teşhisi ile ilişkisi bu analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR 1,37 %95 GA 0,77-2,42).

Ancak bu bulgular univariate analize dayanmakta olup, gösterilen odds oranları karıştırıcı faktörler kontrol edilmeden bulunan etki ölçütleridir. Daha güvenilir sonuçlar için tüm potansiyel karıştırıcı faktörlerin kontrol edildiği multivariate ya da lojistik regresyon analizine gerek vardır.

Tablo 2. Hastaların demografik ve tıbbi karakteristikleri

	n=222
Yaş (yıl), ortalama (std sapma)	63,11 (±12,08)
Erkek cinsiyet (%)	128 (57,7)
Sigara	
Kullanıyor (%)	48 (21,6)
Kullanıp bırakmış (%)	76 (34,2)
Kanser türü	
GİS (%)	87 (39,2)
Bronkopulmoner (%)	47 (21,2)
Kadın genital (%)	38 (17,1)
Üriner (%)	50 (22,5)
Erken evre (%)	115 (51,8)
AA/AK kullanıyor (%)	70 (31,5)
Komorbidite	
Hipertansiyon (%)	116 (52,3)
Diyabet (%)	56 (25,2)
Hiperlipidemi (%)	52 (23,4)
Periferik arter hastalığı (%)	15 (6,8)
Koroner arter hastalığı (%)	35 (15,8)
Kalp yetmezliği (%)	10 (4,5)
Arteriyel fibrilasyon (%)	16 (7,2)
Laboratuvar değerleri	
Hemoglobin <12 g/dl (%)	79 (39,3)
Trombosit <150.000 (%)	9 (4,5)
Trombosit >450.000 (%)	12 (6,0)
BUN ≥20 mg/dl (%)	59 (29,5)
Kreatinin ≥1.2 mg/dl (%)	18 (9,0)

Tablo 3a. Kanserin erken evre teşhisinde AA/AK kullanımı ve demografik faktörlerin etkisi: Univariate (unadjusted) analiz bulguları

	Erken evre		Geç evre		Odds Oranı (OR) (95% güven aralığı) (GA)
	n	%	n	%	
AA/AK					
Kullanmıyor	75	49,3%	77	50,7%	1,37 (0,77-2,42)
Kullanıyor	40	57,1%	30	42,9%	
Cinsiyet					
Kadın	48	51,1%	46	48,9%	1,05 (0,62-1,79)
Erkek	67	52,3%	61	47,7%	
Sigara					
Kullanmıyor	49	50,0%	49	50,0%	1,14 (0,67-1,93)
Kullanmış/kullanıyor	66	53,2%	58	46,8%	

Tablo 3b. Kanserin erken evre teşhisinde AA/AK kullanımı ve komorbid durumlar ile kardiyak risk faktörlerinin etkisi: Univariate (unadjusted) analiz bulguları

	Erken evre		Geç evre		OR
	n	%	n	%	(95% GA)
Artiyal fibrilasyon					
Yok	106	51,5%	100	48,5%	1,21 (0,43-3,38)
Var	9	56,3%	7	43,8%	
Kalp yetmezliği					
Yok	110	51,9%	102	48,1%	0,93 (0,26-3,30)
Var	5	50,0%	5	50,0%	
Koroner arter hastalığı					
Yok	96	51,3%	91	48,7%	1,13 (0,55-2,32)
Var	19	54,3%	16	45,7%	
Periferik arter hastalığı					
Yok	107	51,7%	100	48,3%	1,07 (0,37-3,05)
Var	8	53,3%	7	46,7%	

Hiperlipidemi					
Yok	87	51,2%	83	48,8%	1,11 (0,60-2,08)
Var	28	53,8%	24	46,2%	
Hipertansiyon					
Yok	56	52,8%	50	47,2%	0,92 (0,55-1,57)
Var	59	50,9%	57	49,1%	
Diyabet					
Yok	80	48,2%	86	51,8%	1,79 (0,96-3,33)
Var	35	62,5%	21	37,5%	

Tablo 3c. Kanserın erken evre teşhisinde AA/AK kullanımı ve seçilmiş laboratuvar değerlerinin etkisi: Univariate (unadjusted) analiz bulguları

	Erken evre		Geç evre		OR
	n	%	n	%	(95% GA)
Hemoglobin (g/dl)					
<12	37	46,8%	42	53,2%	1,38 (0,78-2,44)
≥12	67	54,9%	55	45,1%	
Trombosit					
Normal	94	52,5%	85	47,5%	0,68 (0,27-1,69)
Anormal	9	42,9%	12	57,1%	
BUN (mg/dl)					
<20	69	48,9%	72	51,1%	1,42 (0,77-2,62)
≥20	34	57,6%	25	42,4%	
Kreatinin (mg/dl)					
<1.2	87	48,1%	94	51,9%	5,40 (1,51-19,30)
≥1.2	15	83,3%	3	16,7%	

* normal aralık: 150.000-450.000 (hücre/ml)

4.2 Lojistik Regresyon Modeli Kurulumu ve Testi

Hastalara kanser tanısını erken evrede koyma olasılığının AA/AK kullanımı ile olan ilişkisini görmek amacıyla lojistik regresyon modeli kurulmuş, modele aynı

zamanda bu ilişkiyi etkileyebilecek değişkenler (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kanser türü, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, hemogloblin, trombosit, BUN, kreatinin) eklenmiş ve bu değişkenlerin kan sulandırıcı kullanımı ile teşhis konulan kanser evresi arasındaki ilişkide oynayabilecekleri düzenleyicilik etkileri ve aynı zamanda kanserin erken evrede tesbiti olasılığına doğrudan etkileri araştırılmıştır. Demografik ve tıbbi değişkenler ile kan sulandırıcı çarpılarak modele eklenen değişkenler düzenleyicilik etkilerini kontrol etmektedir.

Öncelikle regresyon modelinin eşdoğrusallık ve uyum iyiliği varsayımlarını kontrol etmek amacıyla eşdoğrusallık istatistikleri uygulanmış, modelde çoklu eşdoğrusallık problemi bulunmadığı gözlenmiştir (94). Ayrıca, modelin uyum iyiliğini gösteren Hosmer ve Lemeshow test sonucunda anlamlılık değerinin 0,05'in üzerinde kalmasına dayanarak modelde uyum iyiliğinin sağlandığı tespit edilmiştir.

Modelin verilere uygun olduğunun anlaşılmasının ardından erken kanser teşhisine yönelik sınıflandırma analizi yapılmış ve elde edilen modelin, erken tanı konulan kanser hastaları doğru tahmin etme gücü %61,4, geç tanı koyulan hastalardaki tahmin başarısı ise %82,5'olarak bulunmuştur. Modele ait genel doğruluk oranı da %71,7 olarak hesaplanmıştır. Modelin uyum iyiliğinin ve doğru sınıflandırma oranının yeterli olduğunun tespit edilmesiyle, modelin genel anlamlılığı ve açıklayıcılığının incelenmesi amacıyla uygulanan omnibus testi modelin bir bütün olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($\chi^2=40,314$, $p=0,00$). Buna göre model katılımcıların erken tanı olasılığını istatistiksel olarak tahmin edebilmektedir.

Aynı aşamalardan geçerek, hastalara erken evre tanısı koyma olasılığının (i) anti agregan kullanımı; ve (ii) antikoagülan kullanımı ile olan ilişkilerini görmek amacıyla yalnızca bu tür kan sulandırıcıları kullanan hastaların dahil edildiği iki ayrı lojistik regresyon modeli daha oluşturulmuştur. Bu iki ayrı modelde de, çoklu eşdoğrusallık problemi bulunmadığı; uyum iyiliğinin sağlandığı; doğru sınıflandırma oranının yeterli olduğu; ve erken tanı olasılığının istatistiksel olarak tahminlenebildiği gözlenmiştir. Bu analizlerin sonuçları aşağıdaki bölümde ayrı ayrı özetlenmiştir.

4.3 Lojistik Regresyon Analizi

4.3.1 Antiagregan veya antikoagülan kullanımı ve kanserin tanı anındaki evresi

Çoklu regresyon analizi ile erken kanser evresi olasılığına etkisi araştırılan ve istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) bulunmayan bağımsız değişkenler Tablo 4’de gösterilmiştir. Çoklu regresyon analizi sonucunda AA/AK kullanımının erken kanser tanısı üzerindeki ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak görülmedi ($p=0,054$) (Tablo 4). Buna göre kanser hastalarında AA/AK kullanımının, diğer değişkenler sabit tutulduğunda erken teşhis olasılığını tek başına olumlu ya da olumsuz şekilde etkilediği söylenemez. Bununla beraber elde edilen “p” değerinin anlamlılık değerine (0,05’in altı) çok yakın olup, %10’luk hata payının altında kaldığına da vurgu yapmakta fayda vardır.

Tablo 4. Lojistik regresyon modelden atılan değişkenler ($p>0,05$)

Bağımlı Değişken	Tahminci Değişken	P değeri
Erken Tanı	AA/AK kullanımı	,054
	Cinsiyet	,699
	Yaş	,935
	Sigara kullanımı	,559
	Hipertansiyon	,806
	Diyabet	,109
	Hiperlipidemi	,283
	Periferik arter hastalığı	,890
	Koroner arter hastalığı	,277
	Kalp yetmezliği	,686
	Arteriyel fibrilasyon	,456
	Hemoglobin	,069
	Trombosit	,227
	BUN	,228

Tablo 5, lojistik regresyon modelinde (i) kanserin erken evrede teşhisi üzerinde doğrudan etkisi ya da (ii) AA/AK kullanımının erken kanser teşhisi üzerindeki düzenleyici etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler yer almaktadır.

Buna göre, kanser türünün kanserin erken evrede teşhisi olasılığına etkisi anlamlı görülmektedir ($p < 0,05$). Benzer şekilde, kreatinin değişkeninin erken kanser teşhisi olasılığına etkisi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,015$). Değişkene ait odds oranı ise 6,88 olarak tahminlenmiştir (%95 GA 1,46 - 32,46). Buna göre, kreatinin değeri 1.2 mg/dl ve üzerinde olan kanser hastalara erken teşhis koyma ihtimali, kreatinin değeri 1.2 mg/dl'nin altında kalan hastalara göre 6,88 kat daha fazladır.

Tablo 5. Lojistik regresyon modelinde tutulan değişkenler (tüm örneklem)

Değişken	p	OR (95% GA)
Sabit	0,11	0,69
Kanser Türü	0,00*	
Kanser Türü (1)	0,37	0,67 (0,28 - 1,62)
Kanser Türü (2)	0,03*	2,56 (1,10 - 5,94)
Kanser Türü (3)	0,00*	4,87 (2,02 - 11,76)
Kreatinin (mg/dl) (1)	0,02*	6,88 (1,46 - 32,46)
Koroner arter hastalığı (Moderatör)	0,01*	0,67 (0,49 - 0,91)
Trombosit (Moderatör)	0,01*	1,62 (1,14 - 2,32)

*p: anlamlılık değeri, OR: Odds Ratio, * 0.05 düzeyinde anlamlı p değeri*

Diğer yandan, bazı değişkenlerin AA/AK kullanımı ile teşhis konulan kanser evresi arasındaki ilişkide oynayabilecekleri düzenleyici (moderatör) etkileri de istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (Tablo 5). Örneğin, koroner arter hastalığına ait düzenleyici etkinin katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,010$, OR 0,67). Buna göre, koroner arter hastalığının kan sulandırıcı kullanımı ile olan ilişkisinin erken tanı olasılığını 0,67 kat düşürdüğü tahmin edilebilir. Diğer bir deyişle koroner arter hastalığı, kan sulandırıcı kullanımının erken kanser teşhisi üzerindeki etkisini olumsuz etkileyebilir.

Oran karşılaştırılmaları incelendiğinde (Tablo 6), koroner arter hastalığı olmayan ve AA/AK kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %47,9 iken; bu oran koroner arter hastalığı olmayan ve AA/AK kullanan bireylerde %62,8'e yükselmektedir. Bu değişime ait 0,09'luk p değeri, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber %10'luk hata düzeyinin de altında olduğu gözlenmektedir. Koroner arter hastalığı olmayan ve kan sulandırıcı kullanan bireylerde erken tanı oranının, kullanmayanlara göre 1,83 kat daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Koroner arter hastalığı için AA/AK kullanımı ve erken tanı oranları

Koroner arter hastalığı	AA/AK	Erken Tanı		p	OR (95% GA)
		Yok n (%)	Var n (%)		
Yok	Kullanmıyor	75 (52,1)	69 (47,9)	0,087 _a	1,83 (0,91-3,70)
	Kullanıyor	16 (37,2)	27 (62,8)		
Var	Kullanmıyor	2 (25,0)	6 (75,0)	0,244 _b	0,31 (0,05-1,82)
	Kullanıyor	14 (51,9)	13 (48,1)		

a. Pearson Ki-Kare Testi

b. Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Diğer taraftan, koroner arter hastalığı bulunan ve AA/AK kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %75 iken; bu oran koroner arter hastalığı olan ve AA/AK kullanan bireylerde %48,1'e düşmektedir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,244). Koroner arter hastalığı olan ve AA/AK kullanan bireylerdeki erken tanı oranının, kullanmayanlara göre 0,31 kat daha düşük olduğu görülmüştür.

İkinci olarak, hastaların trombosit seviyesine ait düzenleyici etkinin katsayısı da yine istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008, OR 1,62) (Tablo 4). Buna göre, 150 000 hücre/ml'in altında ve 450 000 hücre/ml'in üzerinde görülen trombosit değerlerinin kan sulandırıcı kullanımı ile olan ilişkisinin erken tanı olasılığını 1,62 kat yükselttiği tahmin edilebilir. Diğer bir deyişle kanser hastalarının anormal trombosit seviyesi, AA/AK kullanımının erken kanser teşhisi üzerindeki etkisini olumlu etkileyebilir.

Tablo 7. Trombosit seviyesi için AA/AK kullanımına göre erken tanı oranları

Trombosit	AA/AK	Erken Tanı		p	OR (95% GA)
		Yok n (%)	Var n (%)		
Normal	Kullanmıyor	59 (49,2)	61 (50,8)	0,521 _a	1,23 (0,66-2,30)
	Kullanıyor	26 (44,1)	33 (55,9)		
Anormal	Kullanmıyor	10 (76,9)	3 (23,1)	0,032* _b	10,00 (1,28-78,12)
	Kullanıyor	2 (25,0)	6 (75,0)		

a. Pearson Ki-Kare Testi

b. Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Oran karşılaştırmalarına baktığımızda (Tablo 7), trombosit seviyesi 150 000 hücre/ml altında veya 450 000 hücre/ml üzerinde olan ve AA/AK kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %23,1 iken; bu oran AA/AK kullanan bireylerde %75'e yükselmektedir. İki grubun oranları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0,032$). Trombosit anomalisi görülen ve AA/AK kullanan bireylerdeki erken tanı oranının, kullanmayanlara göre 10 kat daha yüksek olduğu görülmüştür.

Modele eklenen bağımsız değişkenlerin erken kanser teşhisi olasılığına doğrudan etkileri incelendiğinde ise, kanser türüne bağlı olan üç katsayının anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 5).

Birbirinden ayrışan kanser türlerinin tespiti amacıyla, her bir gruptaki erken teşhis oranları birbiriyle ile ayrıca karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Yapılan ki-kare analizi sonucunda erken teşhis oranlarının kanser türüne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştiği görülmüştür ($p=0,00$). Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda üriner sistem kanserlerindeki erken teşhis oranının (%78), GİS kanserlerindeki orandan (%41) ve bronkopulmoner sistem kanseri olan bireylerdeki orandan (%38,3) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan kadın genital sistem kanserindeki erken tanı oranı (%57,9) diğer üç kanser türünden anlamlı şekilde farklılaşmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 8. Kanser türüne göre erken tanı oranları

		Kanser Türü				Ki-Kare Testi p
		GIS	Bronkopulmoner	Kadın Genital	Üriner System	
Erken Tanı	Yok	n (%) 51(58,6)	29 (61,7)	16 (42,1)	11 (22,0)	0,000*
	Var	n (%) 36 (41,4)	18 (38,3)	22 (57,9)	39 (78,0)	

Pearson Ki-Kare Testi

*0,05 düzeyinde anlamlı p değeri

Erken teşhis oranları kreatinin seviyesine göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmektedir (p=0,004) (Tablo 9). Buna göre kreatinin seviyesi 1.2 mg/dl ve üzerinde olan kanser hastalardaki erken tanı oranı (%83,3), kreatinin seviyesi 1.2 mg/dl'nin altında olan kanser hastalardaki erken tanı oranından (%48,1) daha yüksektir. Kreatinin seviyesi yüksek olan bireylerde erken tanı oranı, normal seviyedeki hastalara göre 5,40 kat daha yüksektir.

Tablo 9. Kreatinin seviyesine göre erken tanı oranları

Kreatinin (mg/dl)	Erken Tanı		p	OR (95% GA)
	Yok n (%)	Var n (%)		
<1.2	94 (51,9)	87 (48,1)	0,004*	5,40 (1,51-19,30)
≥1.2	3 (16,7)	15 (83,3)		

Pearson Ki-Kare Testi

*0,05 düzeyinde anlamlı p değeri

4.3.2 Antiagregan kullanımı ve kanserin tanı anındaki evresi

Sadece antiagregan kullanan (n=40) ve hiçbir kan sulandırıcı kullanmayan (n=152) katılımcıların verileri kullanılarak yapılan alt-analizde antiagregan kullanımı ve kanser evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

Çoklu regresyon analizinde tutulan bağımsız değişkenlerin (Tablo 10), kanser türü, kreatinin, hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve trombosit seviyesinin olduğu görülmektedir. Hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve trombosit seviyesi antiagregan kullanımı ile kanser evresi arasında düzenleyicilik rolü oynayabilecek

değişkenler olarak yer almaktadır. Buna göre, hipertansiyona ait düzenleyici (moderatör) etkinin katsayısı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,020$, OR 1,73) ve hipertansiyonun antiagregan kullanımı olan ilişkisinin, erken tanı olasılığını 1,73 kat arttırdığı tahmin edilmektedir. Diğer bir deyişle hipertansiyon, antiagregan kullanımının erken kanser teşhisi üzerindeki etkisini yükseltebilir. Oran karşılaştırılmalarına bakıldığında, hipertansiyonu olmayan ve antiagregan kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %53,9 iken; bu oran hipertansiyon olmayan ve antiagregan kullanan bireylerde %20'ye (Tablo 11) düşmektedir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,190$).

Tablo 10. Lojistik regresyon modelinde tutulan değişkenler (yalnız antiagregan)

Tahminci Değişken	p	OR (95% GA)
Sabit	,007*	0,47
Kanser Türü	,003*	
Kanser Türü(1)	,783	0,87 (0,33-2,31)
Kanser Türü(2)	,014*	3,33 (1,28-8,65)
Kanser Türü(3)	,003*	4,55 (1,69-12,30)
Kreatinin (mg/dl) (1)	,013*	18,47 (1,87-182,90)
Hipertansiyon (Moderator)	,020*	1,73 (1,09-2,74)
Periferik arter hastalığı (Moderator)	,032*	0,63 (0,42-0,96)
Trombosit (Moderator)	,003*	2,61 (1,40-4,88)

p: anlamlılık değeri, OR: Odds Ratio, * 0.05 düzeyinde anlamlı p değeri

Tablo 11. Hipertansiyon durumunda antiagregan kullanımına göre erken tanı oranları

Hipertansiyon	Antiagregan	Erken Tanı		p	OR (95% GA)
		Yok n (%)	Var n (%)		
Yok	Kullanmıyor	41 (46,1)	48 (53,9)	0,190 _b	0,21 (0,02-1,99)
	Kullanıyor	4 (80)	1 (20)		
Var	Kullanmıyor	36 (57,1)	27 (42,9)	0,058 _a	2,26 (0,97-5,27)
	Kullanıyor	13 (37,1)	22 (62,9)		

a. Pearson Ki-Kare Testi

b. Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Hipertansiyonu bulunan ve antiagregan kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %42,9 iken; bu oran hipertansiyonu olan ve antiagregan kullanan bireylerde %62,9'a yükselmektedir. Bu değişime ait 0,058'lik p değeri, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber %5'lik hata düzeyine de çok yakın bulunmaktadır. Hipertansiyonu olan kanser hastaları içinde, antiagregan kullananlarda erken tanı oranının, kullanmayanlara göre 2,26 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Periferik arter hastalığına ait düzenleyici (moderatör) etkinin katsayısı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ($p=0,032$, OR 0,63), bu durumun, antiagregan kullanımı ile olan ilişkisinin erken tanı olasılığını 0,63 kat düşürdüğü tahminlenmiştir. Yani periferik arter hastalığı bulunması, antiagregan kullanımının erken kanser teşhisi üzerindeki etkisini zayıflatabilir. Bu durumun oran karşılaştırmalarıyla incelenmesinde (Tablo 12), periferik arter hastalığı olmayan ve antiagregan kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %48,3 ve periferik arter hastalığı olmayan ve antiagregan kullanan bireylerde %64,5 olarak bulunmuştur. Bu değişime ait 0,101'luk p değeri, istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber %10'luk hata düzeyine de yakın olduğu vurgulanmalıdır. Periferik arter hastalığı olmayan ve antiagregan kullanan bireylerde erken tanı oranının, kullanmayanlara göre 1,94 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, periferik arter hastalığı bulunan hastalarda örneklem sayısı çok küçük olduğundan bir değerlendirme yapılması mümkün olmamıştır.

Tablo 12. Periferik arter hastalığında antiagregan kullanımına göre erken tanı

Periferik arter hastaligi	Antiagregan	Erken Tanı		p	OR (95% GA)
		Yok n (%)	Var n (%)		
Yok	Kullanmıyor	77 (51,7)	72 (48,3)	0,101 _a	1,94 (0,87-4,34)
	Kullanıyor	11 (35,5)	20 (64,5)		
Var	Kullanmıyor	0 (0)	3 (100)	0,497 _b	0,00 (0,00 -0,00)
	Kullanıyor	6 (66,7)	3 (33,3)		

a. Pearson Ki-Kare Testi

b. Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Son olarak, hastaların trombosit seviyesine ait düzenleyici etkiye baktığımızda, anormal trombosit değerlerinin antiagregan kullanımı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erken tanı olasılığını 2,61 kat yükselttiği gözlenmiştir ($p=0,003$, OR 2,61).

Oranların incelenmesinde, trombosit seviyesi 150 000-450 000 hücre/ml arasında olan ve antiagregan kullanmayan hastalarda erken tanı oranı %50,8 iken; bu oran antiagregan kullanan bireylerde %52,9'a yükselmektedir (Tablo 13). Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,828$).

Trombosit seviyesi 150 000-450 000 hücre/ml arasında olup antiagregan kullanan bireylerdeki erken tanı oranının, kullanmayanlara göre 1,09 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer yanda, trombosit seviyesi 150 000 hücre/ml altında veya 450 000 hücre/ml üzerinde olan ve antiagregan kullanmayan hastalarda erken tanı oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülse de ($p=0,015$), bu değerlendirme için alt grupların sayılarının oldukça az olduğu belirtilmelidir. Yine de, daha büyük örneklerle test edilmek koşuluyla, kanser hastalarındaki trombosit anomalisi, antiagregan maddesinin erken kanser tanısı üzerindeki etkisini istatistiksel olarak yükseltiyor olabilir.

Tablo 13. Trombosit değerleri ve antiagregan kullanımına göre erken tanı

Trombosit seviyesi	Antiagregan	Erken Tanı		p	OR (95% GA)
		Yok n (%)	Var n (%)		
Normal	Kullanmıyor	59 (49,2)	61 (50,8)	0,828 _a	1,09 (0,51-2,33)
	Kullanıyor	16 (47,1)	18 (52,9)		
Anormal	Kullanmıyor	10 (76,9)	3 (23,1)	0,015* _b	-
	Kullanıyor	0 (0)	4 (100)		

a. Pearson Ki-Kare Testi

b. Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

4.3.3 Antikoagölan kullanımı ve kanserin tanı anındaki evresi

Antikoagölan kullanan ve hiçbir kan sulandırıcı kullanmayan katılımcıların verileri kullanılarak yapılan alt-analizde antikoagölan kullanımı ve kanser evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte iki değişken arasındaki ilişkiyi düzenleyen üçüncü bir moderatör değişken de tespit edilmemiştir.

Analizde, antikoagölan kullanımı ve erken evre arasındaki ilişkideki düzenleyicilik rolleri araştırılan değişkenler; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kanser türü, diyabet, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, artiyal fibrilasyon, trombosit, hemoglobin, BUN seviyesi ve kreatinin seviyesine ait katsayılar da istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). Buna göre, bu değişkenlerin antiagregan kullanımının erken kanser teşhisi üzerindeki etkisini güçlendirdiği ya da zayıflattığı söylenemez.

5 TARTIŞMA

Gastrointestinal, üriner, kadın genital, ve bronkopulmoner sistemlerle ilgili kanama yakınması ile hastaneye başvuran ve kanser tanısı konan 222 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, hastaların %51,8'ine erken evrede, %48,2'sine ise geç evrede tanı konulmuştur. Antikoagülan veya antiagregan kullanan hastaların %57,1'inin, ve kullanmayan hastaların ise %49,3'ünün kanserlerinin tanısı erken evrede konmuştur.

Çalışmamızda, AA/AK kullanımının kanser tanısının erken evrede konulması olasılığını 1,37 kat arttırdığı gözlenirse de, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ve ilişkili komorbiditeler ile laboratuvar değerlerinin kontrol edildiği regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,054$). Ancak gözlenen “p” değerinin 0,05'in altı olarak tanımlanan anlamlılık değerine çok yakın bulunması ve %10'luk hata payının altında kalması, bu durumun örneklem sayısının biraz artması ile değişebileceğini düşündürmektedir.

İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmesi de, ilişkinin doğrultusu, yani AA/AK kullanımının var olan kansere erken evrede tanı konma olasılığını artırma yönünde olması, literatürde yayınlanan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Ayrıca normalden yüksek kreatinin değeri olan kanser hastalarına erken teşhis koyma olasılığı, kreatinin değeri normal düzeylerde olan hastalara göre, diğer tüm değişkenlerden bağımsız olarak ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde 6,88 kat daha fazla bulunmuştur.

Literatürde bu konuda yer alan çalışmalar çoğunlukla AA/AK kullanan hastaların takibi sonucu oluşan kanama ve kanser oluşumunu araştırmışlardır. Kanser tanısındaki evresine odaklanan çalışmalar çok az sayıda yer almaktadır. Benzer bir çalışmada, hematüri yakınması ile mesane kanseri tanısı konan hastalarda AA/AK kullanımının kanserin tanısındaki evresine etkisi araştırılmış ve AA/AK kullanımının kanser tanısının ileri evrede konulması olasılığını %50 oranında azalttığı belirtilmiştir (22).

Türkiye’de yapılan, kolonoskopi ile proksimal kolon kanseri tanısı konan 67 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise, geriye yönelik olarak antiagregan kullanımı incelenmiş ve antiagregan kullanan grupta kanserin erken evrede teşhis edilmesi olasılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (95). Ancak bu analizde, kanamanın rolü ve kanserin teşhis evresine etki edebilecek diğer faktörlerin etkilerinin göz önüne alınmadığı görülmüştür.

Antiagregan ve antikoagülan kullanımının kanserin erken teşhisi ile ilişkisini araştıran başka çalışmalarda sıklıkla, bu grup ilaçları kullanan hastaların uzun dönem takibinde kanama oluşması ve kanama oluştuktan sonra gelişen kanserler incelenmiştir (20,83,85). Bu çalışmalar, ya büyük randomize kontrollü araştırmaların veri tabanlarının (83,96), ya da kapsamlı hasta kayıt (20) veya reçete/sigorta kayıt (97) sistemlerinin veri analizlerine dayandırılmışlardır.

Örneğin, farklı antiagreganların etkinliğinin, güvenliğinin ve yan etkilerinin test edildiği çok merkezli iki randomize kontrollü çalışma, dahil ettikleri hasta popülasyonunda ayrıca, araştırmanın süresi boyunca oluşan kanama ve kanser gelişimini analiz etmişlerdir.

Ana amacı dabigatran ve varfarinin karşılaştırılması olan RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), çalışmasında 44 ülkeden 18 113 atriyal fibrilasyon tanılı hastanın %3’ünde iki yıllık çalışma süresince, şiddetli gastrointestinal kanama gözlenmiş, kanama geçiren bu hastaların %8,1’inde GİS kanseri tanısı konmuştur (96). Kanamaların %80’ini kolorektal kanserler oluşturmuş, ve kanser ile ilişkili bulunan kanamalardan mide kanserleri daha çok varfarine bağlanırken, kolorektal kanserler dabigatran ile ilişkili bulunmuştur (96).

Koroner arter hastalığı ya da periferik arter hastalığı olan, 33 ülkeden 27 395 hastanın dahil edildiği COMPASS çalışması (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) ise rivaroksaban ve aspirin’i ve ikisinin kombinasyonunu karşılaştırırken, kanama ve kanser görülen vakaların analizinde, gastrointestinal ve genitoüriner kanama ile bu sistemlerde kanser görülmesi arasında

güçlü bir ilişki göstermiştir (20-32 kat artmış tehlike oranları). Ayrıca, rivaroksaban ve rivaroksaban/aspirin kombinasyonu alanlarda, aspirine oranla gastrointestinal ve genitoüriner kanama oluşma riski daha yüksek bulunmuştur (83,84).

Atriyal fibrilasyonu olan vakaların kayıt edilip takip edildiği başka bir veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, AA/AK kullanan 125 418 hasta üç yıl boyunca takip edilmiş ve izlem sırasında görülen GİS kanaması ve akabinde gelişen kolorektal kanserler izlenmiştir. Alt gastrointestinal kanama görülmesinden bir yıl sonra kolorektal kanser gelişme riski farklı yaş gruplarında 3,7 kat ile 8,1 kat arasında artmış bulunmuştur (20).

Bu tür büyük veri setlerinin analizi dışında bu konuyu araştıran az miktarda diğer yayınlar genelde tek bir kanser türüne odaklı, küçük çalışmalardan oluşmaktadır. Yine, var olan çalışmaların çoğunun gastrointestinal kanamaya ve GİS kanseri tanısına odaklandığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise, farklı kanser türleri göz önüne alınmıştır. Çeşitli kanser türlerinin ikili karşılaştırma analizlerinde üriner sistem kanserlerinde erken teşhis konması olasılığının GİS kanserlerinden ve bronkopulmoner kanserlerden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda bir başka dikkat çeken bulgu ise kanser teşhisi konan hastaların %52'sinin kanserlerinin erken evrede olmasıdır. Bu bulgu, kanserlerin %50'sinin tanı anında erken evrede olduğunun gösterildiği İngiltere'de yapılan kapsamlı ve yeni bir çalışma ile uyumlu ve hasta popülasyonumuzun kanserin belirtileri konusunda farkındalığın yüksek olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (48).

Yaptığımız ek analizde, AA/AK kullanımı ile kanserin evresi arasındaki ilişkiyi düzenleyen karakteristiklerin olabileceği gözlemlenmiştir. Örneğin, koroner arter hastalığının AA/AK kullanımı ile olan ilişkisinin kanserin erken tanısı olasılığını 0,67 kat düşürebileceği bulunmuştur. Benzer şekilde, anormal trombosit değerlerinin kan sulandırıcı kullanımı ile olan ilişkisinin erken tanı olasılığını 1,62 kat yükseltebileceği belirlenmiştir. Bu bulgular, koroner hastalığının AA/AK kullanımının erken kanser tanısı üzerindeki etkisinin yönünü ve istatistiksel önemini değiştirebileceğini, ve

ayrıca kanser hastalarındaki trombosit anomalisinin, AA/AK kullanımının erken kanser tanısı üzerindeki etkisini yükseltiyor olabileceğini göstermektedir.

Antiagregan ve antikoagülan kullanımı ayrı ayrı analiz edilerek her ikisinin kullanımının kanserin erken evrede tespitine etkisine ayrıca bakıldığında, bu alt grupların tek başına kanserin erken evresine olumlu veya olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

Ancak antiagregan kullanan hastaların AA/AK kullanmayan hastalar ile karşılaştırılmasında, hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve trombosit anomalisinin antiagregan kullanımının erken kanser tanısı üzerindeki etkisinin yönünü ve istatistiksel önemini değiştirebileceği gözlenmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlı yanları mevcuttur. Kesitsel bir çalışma olması nedeniyle AA/AK kullanımı ile kanserin erken evrede teşhisi arasında neden-sonuç ilişkisine bakılması uygun olmadığından, yalnızca ilişki varlığı araştırılmıştır. Ayrıca retrospektif bir çalışma olduğu için hasta dosyalarında mevcut olan değişkenler kullanılmış, farklı değişkenlerin eklenmesi mümkün olmamıştır. Ancak, hastanemizin veri kayıt sistemi çok kapsamlı olduğu ve hasta dosyaları ayrıntılı doldurulduğu için geniş bir veri tabanı oluşturulabilmiş ve veriler eksiksiz olarak toplanabilmiştir. Son olarak, örneklemimiz çalışmaya dahil edilmesi için gerekli kriterlere uyan, son bir yıl içinde hastanemize başvuran hastalar üzerinden olduğu için, bu koşullara uyan 222 hasta göreceli olarak küçük bir örneklem oluşturmuştur.

Ancak çalışmamızın güçlü yanları da mevcuttur. Örneklemimizi çalışma kriterlerine uyan, bir yıl içinde hastanemize başvuran tüm hastaları dahil ederek oluşturmamız nedeni ile hastanenin genel hasta popülasyonunu yansıtan bir örneklem elde edilmiştir. İstatistik analiz için oluşturulan model, uyum, doğruluk, anlamlılık ve tahminleme kapasitesi açısından test edilmiş ve doğrulanmıştır. Ayrıca, ana araştırma konumuz olan AA/AK kullanımı ile kansere erken evrede tanı konması arasındaki ilişki ile birlikte, bu ilişkiyi düzenleyebilecek potansiyel moderatör faktörleri de araştırmamız çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

6 SONUÇ

Antikoagölan ve antiagregan tedavisinin en sık görölen yan etkisi olan kanama, var olan bir kanserin belirtisi olabilir ve kansere erken evrede tanı konulması için bir fırsat yaratabilir. Ancak literatürde var olan çalışmalar sayıca yetersiz olup, odaklanılan kanser türleri, hasta grupları ve uygulanan yöntemler açısından değişkenlik göstermektedirler. Araştırmalara dayalı kanıtların sınırlı olması nedeni ile bu konunun klinik pratikte nasıl bir uygulamayı gerektireceği belirsizdir. Uygun örneklem büyüklüğü ile özellikle hangi alt gruplarda ve durumlarda AA/AK kullanımına bağlı kanamaların kanser belirtisi olabileceği konusunda araştırmalara ihtiyaç vardır. Kanıtlar geliştirilinceye dek AA/AK kullanımı durumunda rastlanan kanamanın var olan bir kanserin belirtisi olabileceği akla getirilip diğer klinik bulgular ışığında gerekli takip ve incelemeler yapılmalıdır.

7 KAYNAKLAR

1. Stratton M, Campbell P, Futreal, P. The cancer genome. *Nature*. 2009;458:719–24. <https://doi.org/10.1038/nature07943>.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. <https://gco.iarc.fr/today> ulaşıldığı tarih: Kasım 2022.
3. Poon SL, McPherson JR, Tan O, The BT, Rozen SG. Mutation signatures of carcinogen exposure: genome-wide detection and new opportunities for cancer prevention. *Genome Med*. 2014;6:24. <https://doi.org/10.1186/gm541>
4. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the Biological Basis of Gene × Environment Interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:752–71. doi: 10.1016/j.jaac.2010.06.001.
5. Dos Reis Filho AP, Silveira MAD, Demarco NR, D'Arce LPG. Increased DNA damage, instability and cytokinesis defects in occupationally exposed car painters. *In Vivo*. 2019;33(6):1807-11. doi: 10.21873/invivo.11672.
6. Sankpal UT, Pius H, Khan M, Shukoor MI, Maliakal P, Lee CM, et al. Environmental factors in causing human cancers: emphasis on tumorigenesis. *Tumour Biol*. 2012;33(5):1265-74. doi: 10.1007/s13277-012-0413-4.
7. Mbemi A, Khanna S, Njiki S, Yedjou CG, Tchounwou PB. Impact of gene-environment interactions on cancer development. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8089. doi: 10.3390/ijerph17218089.
8. Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*. 2015;36 (Suppl 1):S61-88. doi: 10.1093/carcin/bgv031.
9. World Health Organization (WHO). Cancer. Fact Sheet. HO fact sheet. (who.int), ulaşıldığı tarih: Kasım 2022.
10. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: Epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15:790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>.
11. Summerton N. General practitioners and cancer: primary care oncology needs more research if it is to develop. *BMJ* 2000;320:1090–1.
12. Teppo L, Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, et al. Cancer patient survival--patterns, comparisons, trends--a population-based cancer registry study in Finland. *Acta Oncol*. 1999;38(3):283-94. doi: 10.1080/028418699431348.
13. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al; EUROCARE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003;106(3):416-22. doi: 10.1002/ijc.11226.

14. Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:310–5.
15. WHO Guide to cancer: early diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf?ua=1> ulaşıldığı tarih: Kasım 2022.
16. Ott JJ, Ullrich A, Miller AB. The importance of early symptom recognition in the context of early detection and cancer survival. *Eur J Cancer*. 2009;45:2743-8.
17. Yarris JP, Warden CR. Gastrointestinal bleeding in the cancer patient. *Emerg Med Clin N Am*. 2009;27(3):363-79. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2009.04.011>.
18. Bengtson MB, Veres K, Nørgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *Br J Cancer*. 2020;122(3):445-51. doi: 10.1038/s41416-019-0668-2.
19. Andreotti F, Maggioni AP. Cancer unmasked by bleeding during anticoagulant therapy: when a problem may become an opportunity, *Eur Heart J*. 2022;43(7):e45–e47, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa164>.
20. Rasmussen PV, Dalgaard F, Gislason GH, Brandes A, Johnsen SP, Grove EL, et al. Gastrointestinal bleeding and the risk of colorectal cancer in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020;Feb 7:ehz964. doi: 10.1093/eurheartj/ehz964.
21. Papanastasiou A, Morsi-Yeroyannis A, Karagiannidis E, Kartas A, Doundoulakis I, Karvounis H, et al. Association of anticoagulant-related bleeding events with cancer detection in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Hell J Cardiol*. 2021;62(5):359-65. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.11.007>.
22. Moschini M, Karnes RJ, Suardi N, Bianchi M, Pellucchi F, Rocchini L, et al. Potential effect of antiplatelet and anticoagulant therapy on the timing of the diagnosis of bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(3):e245-50. doi: 10.1016/j.clgc.2015.08.003.
23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013> PMID:2137623.
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646–74.
25. Bizzarri, M. Cucina, A. Tumor and the microenvironment: a chance to reframe the paradigm of carcinogenesis? *BioMed Res Int*. 2014: 934038. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/934038>.
26. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW (eds). World cancer report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. (<http://publications.iarc.fr/586>). Ulaşıldığı tarih: Kasım 2022.
27. Zuppan P, Hall JM, Lee MK, Ponglikitmongkol M, King MC. Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease. *Am J Hum Genet*. 1991;48(6):1065–8.
28. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302–8. <https://doi.org/10.1038/nature12981>.

29. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al.; MC3 Working Group; Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations. *Cell*. 2018;174(4):1034–5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.034>.
30. Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, Longacre M. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):21087–113. doi: 10.3390/ijms141021087.
31. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*. 2011;13:97–109. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3142>.
32. Hecceg Z, Vaissière T. Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics*. 2011;6:804–19. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.6.7.16262>.
33. Rodríguez-Paredes M, Esteller M.. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*. 2011;17:330–9. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2305>.
34. Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science*. 2008;319:1352–5.
35. Collisson E, Cho R, Gray J. What are we learning from the cancer genome?. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:621–30. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.159>.
36. Das SK, Menezes ME, Bhatia S, Wang XY, Emdad L, Sarkar D et al. Gene Therapies for Cancer: Strategies, Challenges and Successes. *J Cell Physiol*. 2014;230:259-71. <https://doi.org/10.1002/jcp.24791>.
37. IARC (2012). Personal habits and indoor combustions. IARC. Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 100E:1–575.
38. Baan R, Straif K, Grosse Y et al.; WHO IARC Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8:292–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70099-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70099-2).
39. IARC. Biological agents. IARC. Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100B:1 441.
40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394:1159–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
41. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190.
42. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet*. 2000; 355:1822
43. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

44. Ito K, Suda, T. Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:243-56. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3772>.
45. Editorial Report. Advancing cancer therapy. *Nat Cancer.* 2021;2:245–6.
46. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells.* 2014;6(5):526-39. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526.
47. Manjili MH. A theoretical basis for the efficacy of cancer immunotherapy and immunogenic tumor dormancy: The adaptation model of immunity. *Adv Cancer Res.* 2018;137:17-36. doi: 10.1016/bs.acr.2017.11.005.
48. Koo MM, Swann R, McPhail S, Abel GA, Elliss-Brookes L, Rubin GP, et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):73-9. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30595-9.
49. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet.* 2016;388(10061):2796-810. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8. Erratum in: *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2742.
50. Ripoll J, Ramos M, Montaña J, Pons J, Ameijide A, Franch P. Cancer-specific survival by stage of bladder cancer and factors collected by Mallorca Cancer Registry associated to survival. *BMC Cancer.* 2021;21(1):676. doi: 10.1186/s12885-021-08418-y. Erratum in: *BMC Cancer.* 2021;21(1):956.
51. Viborg S, Sogaard KK, Farkas DK, Norrelund H, Pedersen L, Sorensen HT. Lower gastrointestinal bleeding and risk of gastrointestinal cancer diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e162.
52. Nørgaard M, Veres K, Ording AG, Djurhuus JC, Jensen JB, Sørensen HT. Evaluation of hospital-based hematuria diagnosis and subsequent cancer risk among adults in Denmark. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e184909.
53. Thompson MR, Asiimwe A, Flashman K, Tsavellas G. Is earlier referral and investigation of bowel cancer patients presenting with rectal bleeding associated with better survival? *Colorectal Dis.* 2011;13(11):1242-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02438.x.
54. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008;111(10):4871-9
55. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:401S-28S.
56. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):338S-400S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
57. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the management of patients with unstable angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with

- unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1366-74. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02336-7.
58. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des*. 2010;16:3436–41.
 59. Gresham C, Levine M, Ruha AM. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: a non-warfarin anticoagulant overdose. *J Med Toxicol*. 2009;5:242–9.
 60. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292.
 61. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*. 2015;16(1):11-7. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933. Epub 2015 Jan 12.
 62. da Silva RM. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2014;12(1):3–8.
 63. Salter B, Crowther M. A Historical Perspective on the Reversal of Anticoagulants *Semin Thromb Hemost* 2022;48(08):955-970 DOI: 10.1055/s-0042-1753485
 64. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des*. 2010;16:3436–41.
 65. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
 66. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
 67. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320–8.
 68. Rose DK, Bar B. Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:2049–58.
 69. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2922-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehr373.
 70. Passacquale G, Sharma P, Perera D, Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2686-99. doi: 10.1111/bcp.15221.

70. Thachil J. Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(2):152-60. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-152.
71. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537062/>.
72. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:30–4.
73. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
74. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
75. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J*. 2010;74(4):597-607. doi: 10.1253/circj.cj-09-0982.
76. National Institute for Health and Care Excellence. Antiplatelet treatment. London:NICE; 2015. (<http://cks.nice.org.uk/antiplatelet-treatment>).
77. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265–74.
78. Muñoz-Lozano A, Rollini F, Franchi F et al. Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7:197–213.
79. Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet* 2015;386:292–302.
80. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al; TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
81. Michaels MM. Bleeding from occult tumors during anticoagulant therapy. *Circulation*. 1962;25:804-6.
82. Norton SA, Armstrong CP. Lower gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy: a life-saving complication? *Ann R Coll Surg Engl*. 1997;79:38–9.
83. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation*. 2020;142(1):40-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):e23. PMID: 32436455.

84. Eikelboom J, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M, et al; On behalf of the COMPASS Investigators. Bleeding and new cancer diagnosis in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140:1451–1459. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949.
85. Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, Barreiro Pardo C, Cespon Fernandez M, Muñoz Pousa I, Cobas Paz R, et al. New cancer diagnosis after bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(22):e016836. doi: 10.1161/JAHA.120.016836.
86. Jaffin BW, Bliss CM, LaMont JT. Significance of occult gastrointestinal bleeding during anticoagulation therapy. *Am J Med*. 1987; 83:269–72.
87. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GY. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med*. 2014; 46:672–8.
88. Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Clinical significance of hematuria in atrial fibrillation with oral anticoagulation therapy. *Circ J*. 2017;81:158e164.
89. Flack KF, Desai J, Kolb JM, Chatterjee P, Wallentin LC, Ezekowitz M, et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):682-690. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.011.
90. World Health Organization. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>.
91. Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ*. 2006 Jan 17;174(2):155-6. doi: 10.1503/cmaj.045113.
92. O'Sullivan DE, Ruan Y, Cheung WY, Forbes N, Heitman SJ, Hilsden RJ, et al. Early-onset colorectal cancer incidence, staging, and mortality in Canada: implications for population-based screening. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1502-7. doi: 10.14309/ajg.0000000000001884.
93. Sun M, Trinh QD. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(2):205-18, vii. doi: 10.1016/j.hoc.2014.10.013.
94. Pallant, J. SPSS Kullanma Kılavuzu, SPSS ile Adım Adım Veri Analizi, Balcı, S., Ahi, B.(Çev), Ankara: Anı Yayıncılık; 2016.
95. Aday U, Gundes E, Ciyiltepe H, Cetin DA, Deger KC, Gulmez S, Senger AS, Bozdag E. Does antiaggregant administration lead to early diagnosis in proximal colon cancer? *North Clin Istanbul*. 2017;4(2):173-9. doi: 10.14744/nci.2017.80148.
96. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157(5):805-10, 810.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2009.02.005.
97. Asimwe A, Li JJ, Weerakkody G, Vangerow H, Delisle F, Benoit K, et al. Diagnoses of gastrointestinal cancers after gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel or warfarin. *Curr Drug Saf*. 2013;8: 261–9.