

Akciğer Kanserli Derin Ven Trombozu Olgularında Protrombotik Gen Polimorfizmi Farklılıkları

The Differences of Prothrombotic Gene Polymorphism in Deep Venous Thrombosis Cases with Lung Cancer

Dr. Eda ERDİŞ,^a
Dr. Oğuz KARAHAN,^b
Dr. Şinasi MANDUZ,^b
Dr. Öztürk ÖZDEMİR^c

^aRadyasyon Onkolojisi AD,
^bKalp ve Damar Cerrahisi AD,
^cTıbbi Genetik AD,
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sivas

Geliş Tarihi/Received: 28.10.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 22.02.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Oğuz KARAHAN
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Sivas,
TÜRKİYE/TURKEY
oguzk2002@gmail.com

ÖZET Amaç: Derin ven trombozu (DVT) dikkatli tanı konularak tedavi edilmezse yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla sonuçlanan, sık görülen ve zahmetli bir hastalıktır. DVT etiyojisinde temel hipotez, çoğu hastanın şikâyetçi olduğu, ilave stres faktörleri ortaya çıkana kadar subklinik seyreden, genetik yatkınlığa sahip idiyopatik DVT'dir. DVT için diğer önemli bir risk faktörü kanserdir. Kanser ve tedavisi, kan akımında değişiklik (kitle oluşturarak) yaparak, endotel hücre hasarı oluşturarak ve prokoagülan ajanları tetikleyerek yani Klasik Virchow Triadının her üç kolunu da etkileyerek tromboembolik hastalıklara yol açabilir. Bu çalışmada akciğer kanserli DVT olguları ile kanserle ilişkisi olmayan DVT olgularında protrombotik gen polimorfizmi farklılıklarını incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Tüm DVT'li olgular kanser açısından değerlendirildi. Otuz üç akciğer kanserli DVT hastası birinci grup ve kanser olmayan 63 DVT hastası ikinci grup olmak üzere, hastalar iki gruba ayrıldı. Her grupta tromboza yol açtığı bilinen, protrombin G20210A, faktör V G1691A (faktör V Leiden), metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298C, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Glikoprotein IIIa gen polimorfizmlerinin prevalansını saptadık. **Bulgular:** PAI-1 homozigot gen polimorfizmini ($x^2=9.41$ $p=0.002$) kanserli DVT hastalarında anlamlı derecede yüksek bulduk. Bunun yanında, protrombin G20210A, faktör V Leiden, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, Glikoprotein IIIa gen polimorfizmleri yönünden karşılaştırıldığında genotipler arası farklılık anlamsızdı. **Sonuç:** Akciğer kanserli DVT hastalarında homozigot PAI-1 (PAI-1 4G/4G) polimorfizminin önemli bir risk faktörü olabileceğini bulduk. Bununla birlikte iki grup arasında diğer protrombotik gen polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık bulunmaması, diğer genlerle birlikte genetik dışı sebepleri de düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboz; akciğer tümörleri; hastalığa genetik yatkınlık; polimorfizm, genetik

ABSTRACT Objective: Deep vein thrombosis (DVT) is a common and troubled disease that can result in higher rates of morbidity and mortality if not diagnosed and treated carefully. The basic hypothesis on etiology of DVT is that most patients who complain idiopathic DVT have a genetic predisposition, which remains subclinical until an extra stress occurs. Cancer is another important risk factor for DVT. Cancer and its treatment can affect all three arms of Virchow's classical triad of causation of thromboembolic disease: alteration in blood flow (by creating mass), damage of endothelial cells, and trigger of procoagulants. In this study we aimed to observe the differences of prothrombotic gene polymorphisms in DVT cases with lung cancer versus DVT cases without cancer. **Material and Methods:** All cases with DVT were evaluated in terms of cancer. Cases were divided in two groups, the first with 33 patients that had DVT with lung cancer and the second with 63 patients that had DVT without cancer. We studied prothrombotic gene profile in each two group. Therefore we detected the prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (factor V Leiden), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and MTHFR A1298C, angiotensin converting enzyme (ACE), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), Glycoprotein IIIa gene polymorphisms, which are known cause thrombosis in our study groups. **Results:** We found that homozygote gene polymorphisms of PAI-1 (PAI-1 4G/4G) were significantly higher in cancer patients with DVT ($x^2=9.41$ $p=0.002$). Furthermore, no significant difference was observed between genotypes for prothrombin G20210A, factor V Leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C, ACE, Glycoprotein IIIa gene polymorphisms. **Conclusion:** The gene polymorphism of homozygote PAI-1 (PAI-1 4G/4G) may be an important risk factor for DVT patients with lung cancer. However detection of no significant difference between two groups in terms of other prothrombotic gene polymorphisms suggests other genes together with non-genetic factors.

Key Words: Venous thrombosis; lung neoplasms; genetic predisposition to disease; polymorphism, genetic

Derin ven trombozu (DVT) daha çok alt ekstremitelerde venleri tutan, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır.¹ Etiyolojisinde Virchow triadının bütün basamakları ayrı ayrı önem taşımaktadır.² Ana etken hemostatik dengenin bozulmasıdır. Damar içerisinden geçen kan akımının yavaşlaması ve endotel lökosit adezyonu, endotel hasarı ve koagülasyon zincirinin aktive olması koagülasyonun oluşmasını kolaylaştırıcı etki gösterirse de pıhtılaşma sisteminin aktive olması gereklidir.³

Venöz tromboembolizm Amerika gibi gelişmiş birçok ülkede bile halen hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır.⁴

Çeşitli sebeplerle tromboza yatkınlığın arttığı bu hastalıkta tedavinin temelini teşkil eden antiagregan, fibrinolitik ve antikoagülan uygulanması hiperkoagülasyonun önüne geçmek içindir.¹ Ancak tromboz oluşumunda etkili olabilecek nedenin de belirlenmesi ve nedene yönelik tedavinin de yapılması önemlidir. Nedene göre bir strateji belirlenmelidir. Tedavide nedenin göz önüne alınmasıyla tekrarlayan trombüsler de önlenir.⁵

DVT etiyojisi çok faktörlü olmakla birlikte, patogenezinde çevresel ve genetik faktörler yer almaktadır. Kazanılmış risk faktörleri yaş, hastanede yatış, malignensi, hamilelik, hormon tedavisi ve cerrahi girişimler olarak sıralanabilir. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde rol oynayan tek gen polimorfizimleri sonucu prokoagülan proteinlerin sentez miktar ve yapısında değişiklikler meydana gelebilmektedir.⁵ Bu konuda en sık araştırılan iki genetik faktör, faktör V Leiden ve prothrombin G20210A'dır.⁶

Kanser hastalarında arzulanan her ne kadar hastalığı yenmek olsa da, bu her zaman mümkün olmadığı için hastaların yaşam kalitelerini arttırmak esas alınmaktadır.⁷ Kanser hastalarında venöz tromboembolik olaylar sık rastlanılan bir komplikasyondur. Bu hastalarda venöz tromboembolizmin normal nüfusa göre 4-6 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Venöz tromboembolizm bu hastalarda yaşam kalitesini düşürmenin yanı sıra kendi başına önemli mortalite riski doğurmaktadır.⁸ Bu hastalarda hemostazı ciddi etkileyen protrombotik gen polimorfizimleri de saptanmıştır.⁹ Tekrarlayan

trombusların etiyojisinde sıkça temel cerrahi uygulamalar ve malignensiler izlenmiştir. Bu sebeple kanser hastalarında en uygun tromboproflaksi uygulanmalıdır.⁴ Paraneoplastik sendromların arasında da tromboembolik olaylar sıkça rastlanmaktadır. Bu hastalarda tromboembolik mekanizmaların ortaya konması da bu hastaların hedeflenen yaşam kalitesini yükseltmek için tedavi aşamasında fayda sağlayabilir.^{7,9}

Akciğer kanserinin çeşitli formlarını inceleyen yayınlarda bütün histolojik tiplerin venöz tromboembolilere neden olabileceği öne sürülmüştür. Ancak adenokarsinomun diğer tiplerden daha sık tromboembolik olaylara yol açtığı belirtilmiştir. 537 akciğer kanserli olguyla yapılan bir çalışmada trombosit aktivasyonu gibi mekanizmalarla tromboembolik olaylara yatkınlığın arttığı belirtilmiştir.¹⁰

Çalışmamızda DVT gelişen akciğer kanseri olgularında saptanan protrombotik gen polimorfizimlerini, malignensi saptanmamış diğer DVT'li olgularla kıyaslamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif olarak planlanan bu çalışmada hastanemize ilk kez semptomatik DVT bulgularıyla başvuran ve herhangi bir malignensi saptanmayan 63 hasta ve yakın dönemde herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamış, akciğer kanseri tanısıyla takip edilirken DVT saptanan 33 kanserli hasta çalışmaya alındı. Akciğer kanserli DVT olguları grup I, malignensi saptanmayan DVT'li olgular ise grup II olarak sınıflandırıldı. DVT tanısı Doppler ultrason, dubleks tarama, D-Dimer düzeyi ve flebogram yardımı ile konuldu. Grubun homojen olması için sadece akciğer kanserli olgular seçildi. Bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı, diyabeti bulunan olgular ile kesin tanı almamış şüpheli olgular çalışmaya alınmadılar. Çalışmada yer alan olgulardan ve hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan tüm olgular bilgilendirilerek yazılı izinleri alındı.

GENOTİPLEME

Çalışma kapsamındaki olgulardan 2 ml periferik venöz kan EDTA'lı tüplere alındı ve -20°C'de de-

polandı. Invisorb Spin Stool DNA Kit (Invitex, Berlin, Almanya) kullanılarak periferik kan dokusundan genomik DNA analizi yapıldı. CVD StripAssay (ViennaLab, Labordiagnostika GmbH, Viyana, Avusturya) kiti kullanılarak, protrombin G20210A, faktör V G1691A (factor V Leiden), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298C, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Glikoprotein IIIa (Gp IIIa) multiplex amplifikasyonları yapıldı. Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 ml) %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyon açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerden 10 ml ürün ters hibridizasyon analizi için kullanıldı. ProfiBlot T48 (Tecan, İsviçre) cihazı kullanılarak ters-hibridizasyon işlemi uygulandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, çalışma verileri bilgisayar ortamında SPSS sürüm 14.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar Ki-Kare testi (χ^2) kullanılarak yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. İki grubun birbirine uygunluğu için, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılıp yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 akciğer kanserli hastanın 28'i (%85) erkek, 5'i (%15) kadın hastaydı. Sadece DVT izlenen grupta ise 48 (%76) erkek, 15 (%24) kadın

hasta bulunuyordu. Çalışmaya alınan kanserli DVT hastalarının yaş ortalaması 57.69 ± 8.14 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması ise 54.2 ± 17.21 olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında yaş yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur [($t=0.69$); $p=0.487$; $p > 0.05$]

Her iki gruptaki bireyler, Protrombin G20210A, faktör V G1691A (faktör V Leiden), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298C, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Glikoprotein IIIa (Gp IIIa) gen polimorfizmleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 1, 2).

Grup I'de 26 (%79) olguda Faktör V G1691A (faktör V Leiden) geninde herhangi polimorfizm saptanmazken, 7 (%21) olguda heterozigot mutasyon mevcuttu. Homozigot mutasyon ise izlenmedi. Grup II'de ise 48 (%76) olgu normal genotipte izlenirken, 12 (%19) olguda heterozigot, 3 (%5) olguda homozigot Faktör V G1691A gen mutasyonu saptandı. Heterozigot ($\chi^2:0.063$ $p:0.8$) ve homozigot ($\chi^2:1.62$ $p:0.203$) faktör V G1691A gen mutasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Protrombin G20210A açısından grup I'de 31 (%94) normal genotip, 2 (%6) olguda heterozigot mutasyon saptanırken, grup II'de 60 (%95) normal genotip, 3 (%5) olguda heterozigot mutasyon tespit edildi. Bu gen polimorfizmi açısından gruplar arasında anlamlı fark ($\chi^2:0.07$ $p:0.5$) bulunamadı. Homozigot mutasyon izlenmedi.

TABLO 1: Kanserli ve normal DVT'li grupta protrombotik genotip dağılımı

Genotip		GEN					
		Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	ACE DD	Glikoprotein IIIa
Normal	Grup I* n, (%)	26 (%79)	31 (%94)	13 (%40)	8 (%25)	6 (%18)	31 (%94)
	Grup II* n, (%)	48 (%76)	60 (%95)	43 (%69)	25 (%41)	19 (%30)	49 (%78)
Heterozigot	Grup I n, (%)	7 (%21)	2 (%6)	14 (%42)	18 (%54)	20 (%61)	2 (%6)
	Grup II n, (%)	12 (%19)	3 (%5)	16 (%25)	30 (%47)	32 (%51)	13 (%21)
Homozigot	Grup I n, (%)	0	0	6 (%18)	7 (%21)	7 (%21)	0
	Grup II n, (%)	3 (%5)	0	4 (%6)	8 (%12)	12 (%19)	1 (%1)
χ^2/p^{**}	Heterozigot	$\chi^2:0.063$ $p:0.8$	$\chi^2:0.07$ $p:0.5$	$\chi^2:2.92$ $p:0.087$	$\chi^2:0.41$ $p:0.51$	$\chi^2:0.84$ $p:0.35$	$\chi^2:3.49$ $p:0.062$
	Homozigot	$\chi^2:1.62$ $p:0.203$	-	$\chi^2:3.25$ $p:0.071$	$\chi^2:1.19$ $p:0.27$	$\chi^2:0.06$ $p:0.8$	$\chi^2:0.52$ $p:0.467$

*Grup I: Kanserli DVT olguları; Grup II: Malignensi saptanmayan DVT olguları

** $p < 0.05$ anlamlı

TABLO 2: Kanserli ve normal DVT'li grupta PAI-1 genotip dağılımı.

Gruplar*	Normal	PAI-1 4G/5G		Toplam
		Heterozigot	Homozigot	
Grup I n, (%)	0	19 (%58)	14 (%42)	33
Grup II n, (%)	20 (%32)	34 (%54)	9 (%14)	63
x ² : / p:**		0.114 / 0.73	9.41 / 0.002	

*Grup I: Kanserli DVT olguları Grup II: Malignensi saptanmayan DVT olguları
**p<0.05 anlamlı

Grup I'de MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu 18 (%54), homozigot mutasyonu 7 (%21) olguda görüldü. Grup II'de ise 30 (%48) heterozigot, 8 (%24) homozigot mutasyon saptanan olgu mevcuttu. Heterozigot (x²: 2.92 p:0.087) ve homozigot (x²:3.25 p:0.071) MTHFR A1298C gen mutasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

MTHFR C677T heterozigot mutasyonu grup I'de 14 (%42) olguda, diğer grupta 16 (%25) olguda saptanırken (x²: 0.41 p:0.51), homozigot mutasyonu grup I'de 6 (%18) olguda, grup II'de 4 (%6) olguda tespit edildi (x²: 1.19 p:0.27), ancak gruplar arası istatistik olarak anlamlı fark bulunamadı.

ACE DD geni açısından grup I'de 20 (%61) olguda heterozigot, 7 (%21) olguda homozigot mutasyon saptanırken, grup II'de 32(%51) olguda heterozigot mutasyon (x²: 0.84 p:0.35), 12(%19) olguda homozigot mutasyon (x²: 0.06 p:0.8) izlendi. Ancak gruplar arasında ACE DD gen polimorfizmi açısından anlamlı derecede fark yoktu.

Gp IIIa açısından grup I'de 31 (%94) normal genotip, 2 (%6) olguda heterozigot mutasyon izlenirken, grup II'de 49 (%78) normal genotip, 13 (%21) olguda heterozigot (x²:3.49 p:0.062) mutasyon, 1 (%1) olguda homozigot (x²:0.52 p:0.467) mutasyon saptandı. Bu gen polimorfizmi açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

PAI-1 gen polimorfizmi için gruplar değerlendirildiğinde, grup I'de 19 (%58) olguda 4G/5G (heterozigot), 14 (%42) olguda 4G/4G (homozigot) gen polimorfizmine rastlanırken, grup II'de 34 (%54) olguda 4G/5G, 9 (%14) olguda 4G/4G, 20 (%32) olguda da normal genotip izlendi. 4G/5G genotipi açısından gruplar arası (x²:0.114 p:0.73) istatistiksel

fark önemli değildi, fakat 4G/4G genotipi açısından gruplar arasındaki fark (x²:9.41 p:0.002) anlamlıydı.

Sonuç olarak, çalışılan protrombotik genlerden, sadece PAI-1 homozigot gen polimorfizminin (p<0.05) kanserli DVT hastalarında anlamlı olduğunu tespit ettik (Tablo 2).

TARTIŞMA

Derin ven trombozu daha çok alt ekstremitte venlerini tutan, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. DVT riski yaşla birlikte %1 artış gösterirken, toplumda görülme sıklığı yıllık %0.1 artmaktadır.¹ Koagülasyon zincirinin hiperkoagülasyon lehine bozulmasında rol oynayan etmenler arasında; Konjenital hiperkoagülasyona yol açan antitrombin-III, protein-C ve protein-S eksiklikleri ve kazanılmış hiperkoagülasyonda rol oynayan oral kontraseptif kullanımı, gebelik, hem baskı hem de mutasyon ve hormon salınımı ile trombozda rol oynayan maligniteler, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus, cerrahi girişimler, immobilizasyon gibi faktörler sayılabilir. Faktör V Leiden mutasyonu gibi konjenital ya da kazanılmış protrombotik gen mutasyonları da tromboz oluşumunda rol oynamaktadır.^{1,11} Ayrıca bilindiği gibi DVT multigenik bir hastalıktır.¹¹

Faktör V Leiden mutasyonu bu genetik faktörlerin en sık araştırılanlarından biridir.⁶ Faktör V G1691A (Factor V Leiden) mutasyonunun bulunduğu bölge, Aktif Protein C (APC)'nin Faktör Va'yı yıktığı üç kesim noktasından birisidir. Mutasyon sonucu APC'ye direnç gelişir ve Faktör V Leiden, Faktör Va'ya göre 10 kat yavaş yıkılır ve dolaşımında daha uzun kalır.¹²⁻¹⁴ Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboz riskini 5-10 kat artırır. Homozigot taşıyıcılarda ise risk genel topluma göre 80-100 katına çıkmıştır.¹⁵ Bu mutasyonun toplumumuzdaki sıklığı %5,2'dir.¹² Biz çalışmamızda bu faktörün polimorfizmine az sayıda rastladık. Ayrıca iki grup arasında da bu gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05) [Tablo 1].

Protrombin G20210A'nın heterozigot mutasyonu için tromboza yatkınlık konusunda sonuçlar tartışmalı olsa da, homozigot mutasyonu olan kişi-

lerde arterial ve venöz trombus için artmış risk söz konusudur.¹⁶ Venöz trombozlu hastaların %10–18'inde tek başına bu gen mutasyonu saptanmıştır. Trombozlu Türk hastalarda yaptıkları çalışmada Gürgey ve ark. Protrombin G20210A mutasyon sıklığını %6.8 olarak bildirmişlerdir.¹⁷ Bizim çalışmamızda kanserli hastaların 2'sinde (%6), diğer grubun 3 (%4,7)'ünde heterozigot mutasyonu saptanmıştır. İki grup aralarında kıyaslandığında bu gen polimorfizmleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) [Tablo 1].

Glikoprotein IIIa (Gp IIIa) trombosit membranı üzerinde bulunan fibrinojen reseptörüdür. Normal allel A1(a) olarak ifade edilir. A2(b) alleli erken yaşta akut koroner olaylara, kalp krizine, serebrovasküler hastalıklara yatkınlıkta önemlidir.¹⁸ Bizim çalışmamızda Gp IIIa açısından grup I'de 31 (%94) normal genotip, 2 (%6) olguda heterozigot mutasyon saptanırken, grup II'de 49 (%78) normal genotip, 13 (%21) olguda heterozigot mutasyon, 1 (%1) olguda homozigot mutasyon görüldü. İki grup aralarında kıyaslandığında bu gen polimorfizmi açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$) [Tablo 1].

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde 677. pozisyonda A yerine T alleli taşıyanlarda enzim, daha termolabil ve daha düşük aktivitelidir. Bu da plazma folat yoğunluğunda düşmeye ve homosistein yoğunluğunda artmaya neden olur.¹⁶ Homosistein yoğunluğundaki artmanın tromboembolizm ve ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir.^{19,20} MTHFR A1298C mutasyonunun da plazma homosistein yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir.²² DVT hastalarında yapılan bazı çalışmalarda yüksek serum homosistein seviyeleri ile seyreden MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarının bu hastalığa yatkınlığı arttırdığı saptanmasına karşın karşıt görüşler bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu konu hala tartışmalı olmakla birlikte, bu gen delesyonunun diğer gen delesyonları ile kombine mutasyonlarının trombotik olaylara yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir.^{21,22} Çalışmamızda her iki gen polimorfizmi için de gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p> 0.05$), kanserli DVT grubunda MTHFR A1298C heterozigot genotip sıklığı 18 (%54), homozigot genotip sıklığı 7 (%21) olguda

tespit edildi. Sadece DVT izlenen grupta ise 30 (%48) heterozigot, 8 (%24) homozigot genotip saptanan olgu mevcuttu. MTHFR C677T heterozigot genotipi kanserli grupta 14 (%42) olguda, diğer grupta 16 (%25) olguda görülürken, homozigot genotipi 6 (%18) kanserli olguda, 4 (%6) malignensi bulunmayan DVT'li olguda saptandı [Tablo 1].

Renin-Anjiyotensin sistemi kan basıncı, hemostaz, kardiyovasküler yapılanma, vasküler tonus üzerine kompleks bir düzenleyicidir. Bu sistem anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II ve hemostazı değişik mekanizmalarla doğrudan etkileyen reseptörlerini içeren birçok anahtar proteinden oluşur. Anjiyotensin I, endotel hücrelerindeki ACE aracılığıyla, fibrinolizisin düzenlenmesinden sorumlu PAI-1'i uyaran Anjiyotensin II'ye dönüştürülür.²³⁻²⁵ ACE, fibrinolizisi azaltarak trombotik riski artıran doku tip plazminojenin önemli bir uyarıcı olan (t-PA) bradikininini düşürür.^{23,24} ACE geni 17q23'te yer alır. ACE gen polimorfizmi insersiyon (I) / delesyon (D) polimorfizmini içerir. DD, ID ve II olmak üzere üç genotip mevcuttur. DD genotipinde ACE aktivitesi daha fazla izlenir.²³⁻²⁵ Çeşitli etnik gruplarda yapılan çalışmalarda da ACE DD gen delesyonunun venöz trombozda etkili olabileceği bildirilmiştir.²⁵ Çalışmamızda ACE DD geni açısından 20 (%61) kanserli olguda heterozigot, 7 (%21)'sinde ise homozigot genotip saptanırken, malignensi bulunmayan 32 (%51) olguda heterozigot genotip, 12 (%19) olguda homozigot genotip izlendi. Ancak gruplar arasında ACE DD gen polimorfizmi açısından anlamlı derecede fark yoktu ($p>0.05$) [Tablo 1].

Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1) fibrinolitik aktivitede rol alır. PAI geninde 675'inci pozisyondaki kurucu bölgede 4G delesyon mutasyonu sonucu PAI-1 yoğunluğunda artış meydana gelir. Böylece fibrinolitik aktivite bozularak trombotik olaylara yatkınlık artar.²⁶ Derin ven trombozunda bu gen delesyonunun tek başına veya kombine diğer protrombotik genlerle birlikte mutasyonunun etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.²⁷ Türk toplumunda da yapılan çalışmalarda bu gen mutasyonunun DVT üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.²⁸ Çalışmamızda PAI-1 gen polimorfizmi açısından grupları karşılaştırdığımız-

da, PAI-1 homozigot gen (4G/4G) polimorfizmini ($p=0,002$) kanserli DVT hastalarında anlamlı bulduk (Tablo 2).

Sonuç olarak, PAI-1 gen polimorfizmi akciğer kanserli hastalarda ortaya çıkan DVT için, önemli bir risk faktörü olabilir. Ancak bu çalışma sadece DVT saptanan olguları içermesi nedeniyle, diğer protrombotik genlerin ek risk faktörü olup olamayacağını söylemek için sağlıklı bireylerle de karşılaştırılma yapılması gerekmektedir. Akciğer kanserli DVT hastaları ile kanser tespit edilmeyen DVT hastaları karşılaştırıldığında, PAI-1 dışındaki protrom-

botik genlerde belirgin fark olmaması, kanserin diğer genetik sebeplerle ya da genetik dışı nedenlerle de tromboza yatkınlığı arttırdığını akla getirecektir. Bu hastaların mevcut hastalığı dışında ortaya çıkan bu gibi önlenebilir tabloların açığa kavuşturulmasının, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için önem taşıdığını düşünüyoruz. Bu sebeple kanserli hastalarda DVT mekanizması daha iyi açıklanarak gerekli önlemler alınmalı ve bu olgular ikincil nedenlerle kaybedilmemelidir. Bizim çalışmamızın da nedenin aydınlatılmasına yönelik gelecek çalışmalara yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3(11):2471-8.
- Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg* 2005;29(Suppl 1):S30-4.
- Carvalho P, Banerjee AK, Cheah FK, Jewkes RF. Case report: deep venous thrombosis diagnosed on indium-111 labelled white cell scanning. *Clin Radiol* 1991;43(4):276-7.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117(1):19-25.
- Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175(9):1087-92.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
- Kamrava M, Bernstein MB, Camphausen K, Hodge JW. Combining radiation, immunotherapy, and antiangiogenesis agents in the management of cancer: the Three Musketeers or just another quixotic combination? *Mol Biosyst* 2009;5(11):1262-70.
- Imberti D, Di Nisio M, Donati MB, Falanga A, Ghirarduzzi A, Guameri D, et al.; Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009;124(5):e32-40.
- Rak J, Klement P, Yu J. Genetic determinants of cancer coagulopathy, angiogenesis and disease progression. *Vnitr Lek* 2006;52 (Suppl 1):135-8.
- Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1760-5.
- Morange PE, Henry M, Tregouët D, Granel B, Aillaud MF, Alessi MC, et al. The A -844G polymorphism in the PAI-1 gene is associated with a higher risk of venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1387-91.
- Dönmez Y, Kanadasi M, Tanriverdi K, Demir M, Demirtas M, Cayli M, et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004;45(3):505-12.
- Hendler MF, Meschengieser SS, Blanco AN, Alberto MF, Salvú MJ, Gennari L, et al. Primary upper-extremity deep vein thrombosis: high prevalence of thrombophilic defects. *Am J Hematol* 2004;76(4):330-7.
- Castoldi E, Rosing J. Factor V Leiden: a disorder of factor V anticoagulant function. *Curr Opin Hematol* 2004;11(3):176-81.
- Curigliano G, Mandalà M, Sbanotto A, Colleoni M, Ferretti G, Bucciarelli P, et al. Factor v leiden mutation in patients with breast cancer with a central venous catheter: risk of deep vein thrombosis. *Support Cancer Ther* 2006;3(2):98-102.
- Özen F, Manduz Ş, Katrancioğlu N, Karahan O, Köksal B, Özdemir Ö. [Role of prothrombotic gene polymorphism in patients with thromboangiitis obliterans]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(2):160-4.
- Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67(2):107-11.
- Iowik A, Dziedzic T, Turaj W, Pera J, Glodzik-Sobanska L, Szermer P, et al. A2 allele of GpIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke* 2004;35(7):1589-93.
- Hanson NQ, Aras O, Yang F, Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001; 47(4):661-6.
- Zheng YZ, Tong J, Do XP, Pu XQ, Zhou BT. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *Br J Haematol* 2000;109(4): 870-4.
- Spiroski I, Kedev S, Antov S, Arsov T, Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) genotypes and haplotypes and plasma homocysteine levels in patients with occlusive artery disease and deep venous thrombosis. *Acta Biochim Pol* 2008;55(3):587-94.
- Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97(3): 163-7.

23. Munhoz TP, Scheibe RM, Schmitt VM. Angiotensin converting enzyme (ACE) DD genotype: relationship with venous thrombosis. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005;27(2): 87-90.
24. Öztürk Ö, Öztürk Ü, Toprak N. [Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms on left ventricular diastolic filling parameters in patients with a first anterior acute myocardial infarction]. *Dicle Medical Journal* 2006;33(4): 220-6.
25. Dilley A, Austin H, Hooper WC, Lally C, Ribeiro MJ, Wenger NK, et al. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. *Am J Epidemiol* 1998;147(1):30-5.
26. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1401-4.
27. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Cin S. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 G-A. *Thromb Res* 2000;97(4): 227-30.
28. Eroglu A, Ulu A, Akar N. Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in cancer patients with and without thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22(2):111-2.