

DERİN VEN TROMBOZU İLE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 4G/5G GEN POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN DEEP VEIN THROMBOSIS AND PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 4G/5G GENE POLYMORPHISM

Meral EKİM

Doç. Dr. Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>

Hasan EKİM

Prof. Dr. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>

Özet

Alt ekstremitte derin venöz sistemde tromboz gelişmesi sonucu ortaya çıkan derin ven trombozu (DVT), dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. DVT ve pulmoner embolizm (PE) aynı hastalığın değişik varyantları olarak kabul edilmekte olup, her ikisi birden venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) aşırı ekspresyonunun fibrinolitik sistemi olumsuz etkilediği ve böylece trombotik olay riskini artırdığı bildirilmiştir. 4G alleli, artmış PAI-1 düzeyiyle ilişkili bulunduğundan, 4G alelinin, özellikle diğer genetik trombofilik kusurları olan hastalarda, venöz tromboz riskini artırdığı bildirilmiştir.

Çalışmamız DVT tanısı konulan ve trombofilik risk faktörleri araştırılan hastalardan 32'sini kapsamaktadır. Hastalarda PAI-1 polimorfizmleri, faktör V Leiden (FVL), protrombin gen (PT G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHR) C677T ve A1298C araştırıldı.

Hastalarımızın, 18'i, erkek ve 14'ü kadın olup; yaşları ise 15 ile 89 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması ise 46.61 ± 20.14 yıl idi. Homozigot 4G/4G varyantı 9 (%28.12) hastada ve heterozigot 4G/5G varyantıysa 21 (%65.6) hastada tespit edildi. PT G20210A 2 (%6.2), FVL 9 (%28.1), MTHR C677T 13 (%40.6) ve MTHR A1298C 24 (%75) olguda tespit edildi. Homozigot 4G/4G alleli taşıyan dokuz hastanın dördü aynı zamanda FVL taşıyıcısıydı.

PAI-1 ile VTE arasında bir ilişki olduğu tam olarak açıklanamamış ise de özellikle FVL veya PT G20210A polimorfizmi taşıyanlarda PAI-1 polimorfizmini DVT riskini daha da artırması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, Venöz Tromboz.

Abstract

Deep vein thrombosis (DVT), which occurs as a result of the development of thrombosis in the lower extremity deep venous system, is a major health problem worldwide. DVT and pulmonary embolism (PE) are considered as different variants of the same disease, both of which are called venous thromboembolism (VTE). Overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) has been reported to negatively affect the fibrinolytic system, thereby increasing the risk of thrombotic events. It has been reported that the 4G allele increases the risk of venous thrombosis, especially in patients with other genetic thrombophilic defects, since the 4G allele is associated with increased PAI-1 level.

Our study includes 32 patients diagnosed with DVT and whose thrombophilic risk factors were investigated. PAI-1 polymorphisms, factor V Leiden (FVL), prothrombin gene (PT G20210A), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHR) C677T and A1298C were investigated in all patients.

Eighteen of our patients are male and 14 are female; their ages ranged from 15 to 89 years and the mean age was 46.61 ± 20.14 years. Homozygous 4G/4G variant was detected in 9 (28.12%) patients and heterozygous 4G/5G variant in 21 (65.6%). PT G20210A was detected in 2 (6.2 %) patients,

FVL in 9 (28.1%), MTHFR C677T in 13 (40.6%) and MTHFR A1298C in 24 (75%). Four of nine patients carrying homozygous 4G/4G alleles were also FVL carriers.

Although a relationship between PAI-1 and VTE has not been fully explained, clinical studies have shown that PAI-1 polymorphism may have a tendency against the development of VTE, especially in those carrying the FVL or PT G20210A polymorphism.

Although the relationship between PAI-1 and VTE has not been fully explained, it is likely that PAI-1 polymorphism may increase the risk of DVT, especially in those who carry the FVL or PT G20210A polymorphism.

Keywords: Plasminogen Activator Inhibitor-1, Venous THrombosis.

1. GİRİŞ

Alt ekstremitte derin venöz sisteminde tromboz gelişmesi sonucu oluşan derin ven trombozu (DVT) dünya genelinde büyük bir sağlık sorunudur. DVT pulmoner emboli (PE) ve posttrombotik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen kalıtsal ve edinsel trombofilik risk faktörlerinin etkileşimi sonucu oluşan ciddi bir rahatsızlıktır. Günümüzde DVT ve PE aynı hastalığın değişik varyantları olarak kabul edilmekte olup, her ikisi birden venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılmaktadır. Endotelial hasar, staz ve koagülasyon sistemine ait bozukluklar venöz tromboz gelişmesinde rol oynar.

Günümüzde VTE'nin meydana gelmesinde ve ilerleme sürecinde çevresel ve herediter birçok risk faktörünün rol oynadığı genel olarak kabul görmektedir. Uzun süre yatalak kalma, kemik kırıkları, malignite, doğum kontrol hapı kullanma, travma, uzun süreli uçak yolculuğu, gebelik, antifosfolipid antikor sendromu ve herediter kaogülasyon bozuklukları VTE için başlıca risk faktörleridir. Bu geleneksel risk faktörlerine ilaveten genetik yatkınlıkta bir dizi protrombotik ve fibrinolitik bozukluğa yol açarak VTE etyolojisinde önemli rol oynar (Akhter vd. 2010; Wang vd. 2014). Doku plazminojen aktivatörü (tPA) konsantrasyonunun düşük düzeyde olması veya tPA'nın inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) konsantrasyonunun yüksek düzeyde olması fibrinolitik sistemi olumsuz etkiler (Akhter vd. 2010). Ayrıca, PAI-1 eksikliği ile anormal kanama arasındaki yakın ilişki olması nedeniyle hemostatik pıhtı stabilizasyonunda PAI-1'in kritik olduğu belirtilmiştir (Tang vd. 2018).

Protrombotik faktörler gibi fibrinolitik aktiviteyi olumsuz etkileyen faktörlerde trombus oluşumunun fizyopatolojisine katkıda bulunarak ve hemostatik dengesizliğe yol açarak DVT gelişmesinde rol oynar. Nitekim, arteriyel ve venöz tromboz da dahil olmak üzere birçok trombotik hastalıkta fibrinolitik aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (Incalcaterra vd, 2014). Bu nedenle fibrinoliz'in regülasyonunda önemli bir rol oynayan PAI-1'in aşırı ekspresyonu trombotik olayların gelişmesini teşvik edebilir (Wang vd. 2014).

Serin proteinaz inhibitör ailesine ait özel bir plazminojen aktivatörü inhibitörü olan PAI-1, endotel hücreleri, hepatositler ve megakaryositler tarafından sentezlenen 55 kd'lik bir glikoprotein olup; endojen fibrinolitik sistemin önemli bir üyesidir (Akhter vd. 2010). Hem tPA'yı hem ürokinaz plazminojen aktivatörünü inhibe edebilen PAI-1, fibrini elimine eden aktif plazmin oluşumunu baskılar. Bundan dolayı, PAI-1'in aşırı ekspresyonu fibrinolitik sistemi olumsuz etkileyerek trombotik olayların riskini arttırabileceği bildirilmiştir (Wang vd. 2014).

Yüksek plazma PAI-1 seviyeleri PAI-1 geninin promotör bölgesinde bulunan bir 4G/5G polimorfizminin 4G aleli ile ilişkilidir (Akar vd. 2000). PAI-1'in artmasına bağlı bozulmuş fibrinoliz, vasküler hastalığın patogeneğinde, muhtemelen bir protrombotik duruma katkıda bulunarak rol oynamaktadır (Akhter vd. 2010). 4G alleli, 5G allelinden transkripsiyonel olarak biraz daha aktiftir. Bunun nedeni 5G allelinin bir represör için ilave bağlanma yeri olmasıdır. 4G/4G taşıyıcıların 5G/5G ve 5G/4G'ye sahip olanlardan daha yüksek bir PAI-1 konsantrasyonuna sahip olduğu bulunmuştur (Wang vd. 2014). 4G alleli, artmış PAI-1 düzeyiyle ilişkili bulunduğundan,

4G alelinin, özellikle diğer genetik trombofilik kusurları olan hastalarda venöz tromboz riskini daha da artırdığı bildirilmiştir (Tsantes vd. 2007). Bundan dolayı çalışmamızda olduğu gibi trombofili değerlendirilirken bu polimorfizmin de araştırılması tavsiye edilmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Aralık 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmamız etik kurul tarafından onaylandı ve onam veren hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışmamız DVT tanısı konulan ve trombofilik risk faktörleri araştırılan hastalardan 32'sini kapsamaktadır.

DVT tanısı fizik muayene, D-Dimer testi ve wells skoru ile kondu ve venöz Doppler ultrasonografik incelemeyle kesinleştirildi. Rutin laboratuvar tetkikleri ve genetik analiz için hastaların kol venlerinden kan alındı. Hastalarda PAI-1 polimorfizmleri, faktör V Leiden (FVL), protrombin gen (PT G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C araştırıldı. Polimorfizmler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi ile tanımlandı. Polimorfizmlerin, heterozigot ve homozigot genotipik dağılımları sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

DVT tanısının konmasını takiben hastalara eş zamanlı subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin (bemiparin) ve oral coumadin tedavisi başlandı. Bu tedaviye iki ardışık ölçümde hedef INR değerleri (2-3 arasında) oluncaya kadar en az beş gün süreyle devam edildi. Takiben subkutan bemiparin tedavisi kesilerek oral coumadin tedavisine en az altı ay süreyle devam edildi. INR değeri hedeflenen değerlerde sürdürülemeyen hastalarda yeni oral antikoagülan bir ilaç olan rivaroksaban tedavisine başlandı.

İstatistik

Sonuçlarımız sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

3. BULGULAR

Hastalarımızın, 18'i, erkek ve 14'ü kadın olup; yaşları ise 15 ile 89 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması ise 46.61 ± 20.14 yıl idi. DVT lokalizasyonu hastalardan birisinde sağ üst ekstremitede, 13'ünde sağ alt ekstremitede ve 18'indeyse sol alt ekstremitede idi.

Homozigot 4G/4G varyantı 9 (%28.12) hastada ve heterozigot 4G/5G varyantıysa 21 (%65.6) hastada tespit edildi. PT G20210A 2 (%6.2), FVL 9 (%28.1), MTHFR C677T 13 (%40.6) ve MTHFR A1298C 24 (%75) olguda tespit edildi (Tablo 1). Homozigot 4G/4G alleli taşıyan dokuz hastanın dördü aynı zamanda FVL taşıyıcısıydı (Tablo 2). FVL taşıyıcısı dört hastanın birisinde heterozigot PT G20210A ve bir diğerindeyse kombine heterozigot MTHFR C677T/A1298C polimorfizmleri de eşlik vardı. FVL taşıyıcı olmayan ama 4G/4G varyantı olan beş olgunun birisinde heterozigot MTHFR C677T, birisinde homozigot MTHFR 677TT, birisinde homozigot MTHFR 1298CC ve ikisinde heterozigot MTHFR A1298C tespit edildi.

Çalışmamızda planlanmamış olmakla birlikte yürüttüğümüz bir başka çalışmada FVL ve PAI-1 4G/4G taşıyan olgularımızda ciddi vitamin D eksikliği de tespit edildi.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

PAI-1 geni yedinci kromozom üzerinde (7q21.3-q22) lokalize olup, dokuz ekson ve sekiz introndan oluşmuştur. PAI-1'in düzeyi genetik faktörlerle ilişkili olup, artmış serum PAI-1 düzeyleri hipofibrinolitik bir durum oluşturarak trombofiliye bir eğilim oluşturabilir (Kaya vd. 2013). PAI-1, in vivo fibrinolitik sistemin birincil düzenleyicilerinden biridir. Bu inhibitörün aşırı ekspresyonu

normal fibrin temizleme mekanizmasını tehlikeye atarak patolojik fibrin birikimini ve trombotik olayları teşvik edebilir. Wang vd. 2014; Segui vd. 2000).

Wang ve arkadaşları (2014) mevcut literatürleri derleyerek PAI-1 4G/5G polimorfizminin, venöz tromboz riskinin artışıyla ilişkili olduğunu, ancak PE'de rolünün ise halen tam olarak anlaşılmadığını bildirmişlerdir. Bu arada, ayrıntılı alt grup analizleri, 4G/5G varyantının idiyopatik VTE ile ilişkisinin az olmasına rağmen, kalıtsal trombofili açısından, bu varyantın FVL mutasyonu olanlarda VTE riskini önemli ölçüde arttırdığını rapor etmişlerdir (Wang 2014). Akhter ve arkadaşları da (2010) 4G/5G polimorfizminin DVT gelişiminde önemli bir rolü olabileceğini bildirmişlerdir.

FVL mutasyonu venöz tromboz için en yaygın kalıtsal risk faktörü olmasına rağmen, bu mutasyonu taşıyanların çoğunda, venöz tromboembolizm (VTE) gelişmediği gözlenmektedir (Akar vd. 2000). Bu durum klinik olarak tromboz oluşması için ilave trombofilik risk veya faktörlerin gerekebileceği varsayımının doğmasına neden olmuştur (Rosendaal, 1997). Benzer olarak, ülkemizde yapılan bir çalışmada tek başına PAI-1 4G/5G genotipinin de trombotik risk üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Akar vd. 2000). Ancak, homozigot PAI-1 4G allelinin FVL mutasyonu ile birlikte olduğunda riski arttırdığı bildirilmiştir (Akar vd. 2000). Eşlik eden trombofilik risk faktörleri olan kişilerde muhtemelen 4G genotipinin indüklemesi nedeniyle PAI-1 düzeyindeki artışlardan dolayı venöz tromboz riskinin artmasının olası olduğu bildirilmiştir (Segui vd. 2000). Nitekim İran'da yapılan bir çalışmada FVL ve PAI-1 4G/5G polimorfizmlerinin, DVT'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünden bu polimorfizmlerin sıklığının DVT riskini arttırdığı kanaatine varılmıştır (Farajzadeh vd. 2014). Benzer olarak Hindistan'da yapılan bir çalışmada 4G polimorfizminin genotipik ve allelik sıklıklarıyla DVT arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Akhter 2010). PAI-1 4G/5G polimorfizminin, tromboz semptomları olup olmadığına bakılmaksızın FVL ve PT G20210A taşıyıcılarında taranması önerilmiştir (Akar vd. 2000). FVL'nin aktiveleştirilmiş protein C'nin profibrinolitik etkisini spesifik olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu fibrinoliz inhibitörünün, FVL olan kişilerde protrombotik eğilimlere katkıda bulunan ek bir faktör olduğu bildirilmiştir (Akar vd. 2000).

Gerek homozigot gerekse heterozigot PAI-1 4G allelinin trombotik risk üzerine bir etkisi olmadığı halde, eğer homozigot 4G/4G allel taşıyanlarda şayet FVL eşlik ediyorsa tromboz riskinin artması muhtemeldir (Akar vd. 2000). Yine benzer olarak homozigot 4G/4G ve PT G20210A'yı birlikte taşımanın tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir (Yılmaz vd. 2004). Bundan dolayı, PAI-1 4G/5G polimorfizminin, tromboz semptomları olsun ya da olmasın, FVL ve PT G20210A taşıyıcılarında taranması önerilmiştir (Yılmaz vd. 2004). Serimizde de homozigot 4G alleli taşıyan dokuz hastanın dördü aynı zamanda FVL taşıyıcısıydı. Bu hastaların birisinde heterozigot FVL ile birlikte heterozigot PT G20210 ve heterozigot MTHFR C677T'de tespit edildi (Tablo 2).

Artmış düzeylerinin hem venöz hem arteriyel tromboza neden olabileceği birçok araştırmada belirtilen PAI-1 esas olarak damar endotelinde sentezlenmekle birlikte yağ dokusu tarafından da salgılanabilmektedir. Bu nedenle obezlerde görülen tromboz nedenleri arasında olabileceği bildirilmiştir (Gezer, 2010). PAI-1 aktivitesi obez ve diyabetik hastalarda 3 misli daha yüksek bulunmuş olup, PAI-1 sentez ve salgılanmasının insülin tarafından artırıldığı ve özellikle insülin direnci olanlarda aterosklerotik vasküler hastalığa ve trombozlara sebep olabileceği bildirilmiştir (Gezer, 2010). Nitekim, son on yılda arteriyel tıkalıcı hastalığı olan erkeklerde 4G/5G polimorfizminin kaynaklanan artmış PAI-1 düzeyleri bildirilmiştir. Ama 4G/5G polimorfizmiyle VTE riski arasındaki ilişki ise hala tartışmalıdır (Wang vd. 2014). Bir akut faz proteini olan PAI-1 genellikle sadece adipositlerden ve endotel hücrelerden eksprese edilebilirse de, strese yanıt olarak çoğu hücre tarafından yüksek miktarda eksprese edilebilir (INcalcaterra vd. 2014). Ayrıca, PAI-1 damar endotelinde metalloproteinaz inhibisyonu yaparak, malign hücrelerin vasküler duvarı geçmesinde çok önemli bir rol oynayabilir (Gezer, 2010).

Bozulmuş bir fibrinolitik faaliyet, trombüs oluşumunun patofizyolojisine katkıda bulunan hemostatik dengesizliğe yol açabilir. Bundan dolayı, fibrinolizin düzenlenmesinde önemli bir rol

oynayan PAI-1'in aşırı ekspresyonu trombotik olayların ortaya çıkmasını teşvik etmesi muhtemeldir (Wang vd. 2014). DVT olan hastalarda PAI-1 düzeylerinin artmasına bağlı olarak azalmış bir fibrinolitik aktivite olduğu gösterilmiştir (Rosendaal, 1997).

PAI-1 4G/5G polimorfizmi PAI-1 aktivitesiyle ilişkili olup, 4G aleli 5G aleline göre daha aktiftir. Yıldırım ve arkadaşları (2014) 4G/4G mutasyonunun düşük hikâyesi olan bayanlarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu, ancak; 5G/5G ile 4G/5G polimorfizmlerinin düşük riskine anlamlı katkısının olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, 4G homozigot olan gebelerde profilaktik olarak antitrombotik tedavi planlanmasını önermişlerdir.

FVL gibi kalıtsal risk faktörleri veya yüksek rakım ve obezite gibi akkiz risk faktörlerinin varlığında 4G/4G genotipinin serebral ven trombozu riskine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Prabhudesaim vd. 2017). PAI-1 4G/5G polimorfizminin 4G alleliyle homozigot FVL birlikte olması halinde serebral sinüs trombozu riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (Junker vd. 1998). Ayrıca, PAI-1 4G/4G genotipinin portal, hepatik ve splenik venlerde dahil olmak üzere iç organ damarlarının tromboz riskini 6.4 kat arttırdığı bildirilmiştir (Prabhudesaim vd. 2017).

PAI-1'in serum düzeyleri genetik faktörlerle bağlantılı olup, yüksek PAI-1 düzeyleri, hipofibrinolitik bir durum oluşturarak trombofilik bir eğilim oluşmasına katkıda bulunabilir (Şentürk, 2015). PAI-1 4G/5G genotipi, fibrinolitik sistemin aktivitesini etkileyerek DVT seyrinde ve patogenezinde rol oynayabilir (Giurgea vd. 2017). Yapılan çalışmalarda, 4G alelini taşıyanlarda PAI-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bundan dolayı fibrinolitik kapasitenin olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir (Giurgea vd. 2017). Hindistan'da yapılan bir çalışmada 4G/4G genotipinin DVT riskini 1.75 kat arttırdığı tespit edilmiş ve bu genotipin kalıtsal risk faktörleriyle kombinasyonun riski daha da arttırdığı belirtilmiştir (Prabhudesaim vd. 2017). Preoperatif plazma PAI-1 ekspresyonunun total kalça artroplastisinden sonra DVT gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Tang vd. 2018). Bu nedenle PAI-1 düzeyi yüksek olan hastalarda postoperatif DVT'yi önlemek için daha dikkatli değerlendirme ve agresif antikoagülasyon önerilmiştir (Tang vd. 2018).

Farelerde yapılan bir deneysel çalışmada, PAI-1'nin bir oral PAI-1 inhibitörü olan PAI-039 tarafından inhibe edilmesi halinde tromböz çözünürlüğünde artma olduğu bildirilmiştir (Baxi vd. 2008). Ancak insanlarda yapılan çalışmalarda, tromböz çözünürlüğünde PAI-1 etkisine atıfta bulunan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Giurgea vd. 2017).

PAI-1 4G/5G polimorfizminin cerrahi sonrası gelişen DVT'li hastalarda rezidüel venöz obstrüksiyon için de bir prediktör olduğu bildirilmiştir (Incalcaterra vd. 2013). Ama idiyopatik DVT'li hastaları kapsayan başka bir çalışmada 2 yıllık bir süreç içinde bu genotip ile rezidüel venöz obstrüksiyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (Giurgea vd. 2017). Özellikle 40 yaşın altındakilerde PAI-1 ve diğer kalıtsal trombofilik defektlerin varlığının DVT'nin nüksetme riskiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Mansilha vd. 2005). Ancak, VTE geçirmiş FVL taşıyıcısı olgularda FVL'nin bu varyant üzerinde modifiye edici bir etkisi sonucu VTE nükslerinde artışa yol açabileceği bildirilmiştir (Ahmad vd. 2019). Daha önceki bir çalışmamızda trombofilik risk faktörlerine vitamin D eksikliğinin de eşlik etmesi halinde DVT riskinin daha da artmasının muhtemel olduğunu bildirmiştik (Ekim ve Ekim, 2019). Dolayısıyla, hem FVL hem PAI-1 4G/4G taşıyan DVT'li olgularda rutin olarak vitamin D düzeyleri ölçülerek vitamin D eksikliğinden kaçınılması da faydalı olacaktır.

Baldır venlerinden popliteal ve femoral venlere tromböz uzanımının 4G aleli taşıyanlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, daha yaygın tromboz olan hasta grubunda da azalmış bir plazma fibrinolitik aktivitesi gözlenmiştir (Incalcaterra vd. 2014). Bundan dolayı bu aleli taşıyanlarda distal ven trombozlarında proksimal uzanım riskinin fazla olması göz önüne alınarak ihtiyatlı olunmalıdır.

PAI-1 düzeyleriyle vitamin D düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterildiğinden, vitamin D fibrinolitik aktivite ve damar endotelinin bütünlüğü ile de ilişkilidir (Mascitelli vd. 2013). Vitamin

D eksikliğinin hem tromboz hem fibrinoliz üzerine muhtemel olumsuz etkileri olabileceğinden bu polimorfizmleri taşıyan DVT'li hastalarda vitamin D düzeyleri de araştırılmalıdır. Vitamin D eksikliğinden kaçınmak bu olgularda muhtemelen rekürrens riskini de azaltacaktır.

PAI-1 ile VTE arasında bir ilişki olduğu tam olarak açıklanamamış ise de özellikle FVL veya PT G20210A polimorfizmi taşıyanlarda PAI-1 polimorfizmini DVT riskini daha da artırması muhtemeldir. Bu riski taşıyanlarda özellikle travma, cerrahi girişim gibi durumlarda tromboprolaksi uygulanması yararlı olabilir. Ayrıca, bu olgularda vitamin D eksikliğinden de kaçınılmalıdır.

Tablo 1. Hastalarda polimorfizmlerin dağılımı ve yüzdeleri.

Polimorfizmler	Erkek	Kadın	Toplam (%)
PAI-1 4G/4G	4	5	9 (%28,12)
PAI-1 4G/5G	13	8	21 (%65,62)
Heterozigot PG 20210A	0	2	2 (%6,25)
Homozigot FVL	2	0	2 (%6,25)
Heterozigot FVL	6	1	7 (%21,87)
Homozigot MTHFR C677T	0	1	1 (%3,12)
Heterozigot MTHFRC677T	9	3	12 (%37,50)
Homozigot MTHFR 1298 CC	2	5	7 (%21,87)
Heterozigot MTHFR A1298C	11	6	17 (%53,12)

Tablo 2. 4G/4G varyantı olan hastalarda eşlik eden hereditör trombofilik faktörler.

sex	Yaş	PT G20210A	FVL	MTHFR 677	MTHFR 1298
K	61	WT	WT	WT	HET
K	28	WT	WT	HOM	WT
E	44	WT	HET	HET	HET
K	15	HET	HET	HET	WT
E	32	WT	HET	WT	HET
K	35	WT	WT	WT	HET
E	38	WT	WT	WT	HOM
E	51	WT	WT	HET	WT
E	77	WT	HET	WT	HET

Kısaltmalar: E: erkek, K: kadın, WT: vahşi tip, HET: heterozigot, HOM: homozigot.FVL: Faktör V Leiden, PT G20210A: protrombin gen mutasyonu, MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz.

KAYNAKLAR

1. Ahmad A, Sundquist K, Palmér K, Svensson PJ, Sundquist J, Memon AA. (2019). Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model. *J Thromb Thrombolysis*. 47(2):216–226.
2. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F and Cin Ş. (2000). Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombosis patients with and without FV 1691 G-A. *Thromb Res*. 97:227-230.
3. Akhter MS, Biswas A, Ranjan R., Meena A, Yadav BK, Sharma A, vd. (2010). Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G promoter polymorphism is seen in higher frequency in Indian patients with deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 16(2):184-8.
4. Baxi S, Crandall DL, Meier TR, Wroblewski S, Hawley A, Farris D, vd. (2008). Dose-dependent thrombus resolution due to oral plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 inhibition with tiplaxtinin in a rat stenosis model of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 99(4):749-58. doi: 10.1160/TH07-11-0669.

5. Ekim M, Ekim H. (2019). D vitamini eksikliğiyle derin ven trombozu arasındaki ilişki. *Van Tıp Derg.* 26(4): 526-531.
6. Farajzadeh M, Bargahi N, Zonouzi AP, Farajzadeh D, Pouladi N. (2014). Polymorphism in thrombophilic genes are associated with deep venous thromboembolism in an Iranian population. *Meta Gene*, 2:505-513.
7. Gezer S. (2010). Az görülen trombozların tanı ve tedavisi. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya.
8. Giurgea G-A, Brunner-Ziegler S, Jilma B, Sunder-Plassmann R, Koppensteiner R, Gremmel T. (2017). Plasminogen activator inhibitör-1 4G/5G genotype and residual venous occlusion following acute unprovoked deep vein thrombosis of the lower limb: a prospective cohort study. *Thromb Res*, 153:71-75.
9. Incalcaterra E, Meli F, Muratori I, Corrado E, Amato C, Canino B, vd. (2014). Residual vein thrombosis and onset of post-thrombotic syndrome: influence of the 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Thromb Res.* 133(3):371-4. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.032.
10. Junker R, Nabavi DG, Wolff E, Lüdemann P, Nowak-Göttl U, Kase M, vd. (1998). Plasminogen activator inhibitör-1 4G/5G genotype is associated with cerebral sinüs thrombosis in factor V Leiden carriers. *Thromb Haemost*, 80:706-707.
11. Kaya H, Karkucak M, Salifoğlu H, Torun D, Kozan S, Tunca Y, vd. (2013). Venöz tromboembolili hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim I/D plazminojen aktivator inhibitör-1 4G/5G gen polimorfizmlerinin araştırılması. *Tuberk Toraks*, 61(2):88-95.
12. Mansilha A, Araújo F, Severo M, Sampaio SM, Toledo T, Albuquerque R. (2005). Genetic polymorphisms and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 30(5):545–549.
13. Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR. (2013). The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. *Int J Clin Pract.* 67(1):97.
14. Prabhudesaim A, Shetty S, Ghosh K, Kulkarni B. (2017). Investigation of plasminogen activator inhibitör-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism in Indian venous thrombosis patients: a case-control study. *Eur J Haematol*, 99:249-254.
15. Rosendaal FR. (1997). Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol*, 34:171-187.
16. Seguí R, Estellés A, Mira Y, España F, Villa P, Falcó C, vd.(2000). PAI-1 promotor 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol.* 111(1):122-8.
17. Şentürk A. (2015). Herediter trombofili. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 3(1):16-23.
18. Tang J, Zhu W, Mei X and Zhang Z. (2018). Plasminogen activator inhibitör-1: a risk factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 13 (1): 8. doi: 10.1186 / s13018-018-0716-2.
19. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, vd. (2007). Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 97(6):907–913.
20. Wang J, Wang C, Chen N, Shu N, Guo X, He Y, vd. (2014). Association between the plasminogen activator inhibitör-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res*, 134:1241-1248.



21. Yıldırım ME, Dağ Ş, Kurtulgan HK, Karakuş S. (2014). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) 4G/5G polimorfizminin gebelik kayıplarıyla ilişkisi. Cumhuriyet Med J. 36:350-355.
22. Yılmaz E, Akar E, Akar N. (2004). Effect of plasminogen activator inhibitör-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thromboembolic patients with and without prothrombin 20210 G-A. Turk J Haematol, 21(2): 83-86.