

## Derin Ven Trombozu Gelişen Kanser Hastalarında Embolizm ve Kan Grupları Arasındaki İlişki

### Relationship Between The Embolism and Blood Group in Cancer Patients with Deep Vein Thrombosis

**Cemil Bilir, Hüseyin Engin, Yasemin Bakkal Temi, Mustafa  
Gürkan Haytaoğlu, Sehmus Ertop**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

#### Özet

**Amaç:** Venöz tromboembolizm (VTE) pulmoner embolizm ve/veya derin ven trombozundan oluşan önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. VTE için birçok risk faktörü araştırılma konusu olmuştur ve halen araştırılmaktadır. Kan grubu antijenleri de bu konulardan biridir.

**Metod:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğinde 2004-2012 yılları arasında tedavi alan ve takipleri yapılan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve laboratuvar özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. En çok görülen kanser türü kolorektal, jinekolojik ve meme kanseriydi. A kan grubu DVT grubunda %52 oranında saptanmış olup kontrol grubu ile anlamlı fark izlenmedi (OR 1.3, CI %95, P 0.37). O kan grubu olanlarda DVT daha az saptanmakla birlikte istatistiksel anlam yoktu (OR 0.6 CI%95, P 0.2).

Sonuç olarak bizim hasta grubumuzda kan grubunun DVT gelişimi için ek bir risk faktörü katmadığı ortaya konulmuş olup diğer çalışmalardan farklı olması da bizim hasta grubunun sadece kanser hastalarından oluşmasına bağlı olabilirdi. Ayrıca kanser hastalarında birçok faktöre bağlı olarak tromboz eğiliminde artış olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Derin ven trombozu, Kanser, Kan grubu

**Başvuru Tarihi:** 22.04.2012 **Kabul Tarihi:** 18.08.2012

#### Abstract

**Background:** Venous thromboembolism (VTE) including the pulmonary embolism and / or deep vein thrombosis is an important cause of morbidity and mortality. Many risk factors had been investigated for VTE and still under investigation. Blood group antigen is one of these factor.

**Methods:** Patients who followed and treated between 2004-2012 in the oncology clinic of Bülent Ecevit University School of Medicine were retrospectively studied.

**Results:** There was no statistically significant difference between the two groups for age, gender and laboratory parameters. The most common type of cancers were colorectal, gynecological and breast cancer. We detected 52% of blood group A in the DVT group and there was no significant difference with the control group (OR 1.3, CI 95%, P 0.37). O blood group had detected fewer than control but there was no statistical significance between the groups (OR 0.6 CI 95%, P 0.2). In conclusion, our study showed that, ABO blood group did not have an additional risk factor for the development of DVT in cancer patients. The difference from the other studies is our stud population had only cancer patients. Also, many factors can increase tendency to thrombosis in cancer patients due to cancer.

**Keywords:** Deep vein thrombosis, Cancer, Blood group

**Application:** 22.04.2012 **Accepted:** 18.08.2012

## Giriş

Venöz tromboembolizm (VTE) pulmoner embolizm ve/veya derin ven trombozundan oluşan önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir<sup>1</sup>. Akciğer kanseri, prostat, kolorektal, hematolojik kanserler ve pankreas kanseri VTE için önemli bir risk faktörüdür<sup>2</sup>. Pankreas kanserinde, otopsi serilerinde %60 oranında diğer malignitelerde ise %15-20 oranlarında VTE saptanmıştır<sup>3</sup>. VTE için birçok risk faktörü araştırılma konusu olmuştur ve halen araştırılmaktadır. Kan grubu antijenleri de bu konulardan biridir. A ve B kan grubu olanlarda arteriyel ve venöz emboli riskinin daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>4,5</sup>. O dışı kan gruplarında artmış olan bu riskin sebebi olarak ta ABO antijenleri ile von Willebrand faktör (VWF) ve faktör-8 arasında antijenik bir ilişki saptanmış ve antijenlere bağlı olarak VWF ve faktör-8 ' in klirensini değiştirdiği gösterilmiştir<sup>6</sup>. Biz bu çalışmada Batı Karadeniz bölgesindeki onkoloji merkezimizde kanser hastalarında DVT ile kan grupları arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

## Metod

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğinde 2004-2012 yılları arasında tedavi alan ve takipleri yapılan hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Etik kurul onayı Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onam alınarak yapılan bu çalışmamızda, 86 DVT tanısı olan hasta grubu ile 90 sağlıklı kontrol grubu mevcuttu. Seksen altı kanser tanılı hastadan 35'i erkek ve 51'ide kadın hastalardı. Ortalama yaş  $62 \pm 10$ 'du. Kontrol grubu ise 40 erkek ve 50 kadından oluşmaktaydı, yaş ortalaması ise  $58 \pm 11$ 'di, her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu (P 0.7). DVT tanısı anamnez, fizik muayene, biyokimyasal inceleme ve dopler USG ile konuldu. Kontrol grubunda ise klinik ve fizik muayenede patolojik bulgu saptanmadı.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri; son bir ay içerisinde kanser dışı nedenle opere olmuş hastalar, kontrol edilemeyen diyabet veya hipertansiyon olması, performans durumu kötü olup evde bakım hastası olanlar, kan grubu bakılmamış veya bilinmeyen hastalar.

## İstatiksel analiz

Sayısal veriler ortalama-standart sapma olarak, kategorik veriler ise ortanca-IR olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler student-t test ile, normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann-Whitney U testi ile hesaplandı. Kategorik veriler ise Chi-kare ile hesaplandı. İstatiksel analiz SPSS-17 programı ile yapılarak CI %95 ve P <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Derin ven trombozu ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo-1** de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve laboratuvar özellikleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. En çok görülen kanser türleri kolorektal, jinekolojik maligniteler ve meme kanseriydi. Patolojik olarak %55 hasta adenokarsinoma saptanmış olup en sık bulunan kanser tipi idi. Meme kanseri olan hastaların hepsi invaziv duktal karsinoma olup akciğer kanseri olanlarda ise 6 hasta küçük hücre dışı, 2 hasta da ise küçük hücreli akciğer kanser patolojisi mevcuttu. En sık kullanılan kemoterapötik ajanlar ise gemsitabin, taksan grubu ajanlar ve platin içerikli rejimler idi.

**Tablo 1:** DVT ve kontrol grubunun genel özellikleri

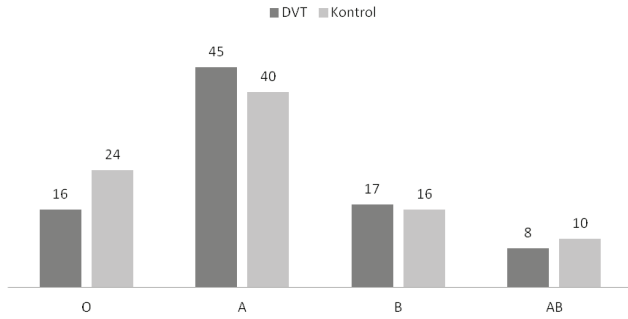
	DVT (n= 86)	Kontrol (n=90)	P değeri
Yaş, (SD)	62 ± 10	58 ± 11.0	0.7
BMI, (SD)	23.3 ± 3	24.5 ± 3	0.4
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	35/51	40/50	0.7
Sigara,%	25	30	0.8
WBCx10 <sup>9</sup> L, (IR)	9.5±(3-35)	8±3	0.2
Hemoglobin,g/dL, (SD)	10.5±1.8	11,3±2.4	0.4
Platelet sayısı x10 <sup>9</sup> per L,(SD)	295±100	273±60	0.4
Glukoz, mg/dL,(SD)	85±10	90±15	0.6

BMI: Body mass indeks, WBC:White blood cell (Beyaz hücre sayısı)

DVT grubunda toplam 86 hasta mevcuttu. Bu hastaların 16'sın da 0 kan grubu, kalan 70 hastada ise A, B ve AB kan grupları saptandı. Kontrol grubunda ise 90 hastada 24 kişi 0 kan grubu, kalan 66 hasta ise 0 dışı kan grubuydu. Her iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı (chi-kare P 0.21), **Grafik-1**.

**Grafik 1:** DVT ve kontrol grubunun kan grupları



A kan grubu DVT grubunda %52 oranında saptanmakla birlikte (OR 1.3, CI %95, P 0.37) kontrol grubu ile anlamlı fark izlenmedi. O kan grubunda DVT daha az saptanmakla birlikte istatistiksel anlam bulunamadı (OR 0.6 CI%95, P 0.2). DVT gelişen grupta kadın erkek arası kan grupları açısından da anlamlı fark yoktu (P 0.8)

**Tablo 2:** DVT grubunun kanser dağılımı

	DVT (n:86)
Kolorektal kanser	16
Jinekolojik Malignite	13
Meme kanseri	13
Mide kanseri	8
Akciğer kanseri	8
Pankres kanseri	7
Beyin tümörü	5
Cilt kanseri	4
Primeri bilinmeyen	4
Hepatobilyer sistem kanseri	3
Mesane	3
Böbrek	1
Lenfoma	1

Rh gruplarına bakıldığında ise DVT grubunda 7 hasta Rh-, kalan 79 hasta Rh+ iken kontrol grubunda 8 hasta Rh-, kalan 82 hasta Rh+ ti (chi kare P 0.85)

26 hastada metastaz mevcut iken 60 hastada metastaz saptanmadı. Metastaz olmayan grupta 13 hasta O kan grubu, 47 hasta O dışı kan grubuna sahipken metastatik hastalarda 3 hastada O kan grubu, 23 hasta O dışı kan

grubuna sahipti, her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (P 0.3).

## Tartışma

Derin ven trombozu gelişen kanser hastalarında kan gruplarının karşılaştırıldığı çalışmamızda kontrol grubu ile DVT grubu arasında kan grupları açısından anlamlı fark yoktu. DVT grubunda %52 hastada A kan grubu mevcut iken bu oran kontrol grubu ile benzerdi. DVT gelişen hastaların yaklaşık %50'inde kolorektal, jinekolojik kanserler ve meme kanseri saptandı. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızdaki populasyonda da DVT O dışı kan gruplarında fazla olmakla birlikte kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı (P 0.37). Eritrositlerce, diğer hücre veya moleküllerce A ve B antijenlerinin ekspresyonu artmış tromboz riskine yol açmaktadır<sup>7</sup>. Birçok çalışmada O dışı kan gruplarında tromboz riskinin arttığını göstermekle birlikte toplumlar arası varyasyon görülebilmektedir. Bizim toplumumuzda ve özellikler kanser hastalarında DVT ile kan grubu riski arasındaki bağlantı daha önce hiç araştırılmamıştı. Virchow tarafından öne sürülmüş olan teori derin ven trombozu etiyolojisinde halen geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre staz, damar duvarı harabiyeti ve kandaki hiperkoagulabilite DVT oluşumundaki üç ana kriterdir ve en az bir kriterin hastada bulunması DVT riskinin artması için yeterlidir<sup>8</sup>. Bu faktörlere ilave veya katkı sağlayan birçok sebepte DVT etiyolojisinde halen araştırılmaktadır. A kan grubu homozigot O taşıyıcılarına oranla 3 kat daha fazla VT (venöz tromboz) riski taşımaktalar<sup>9</sup>. Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada yine AA, A0, B ve AB diplotipleri O taşıyıcılarına göre 2 kat daha çok tromboembolizm riski taşımaktalar<sup>10</sup>. Diğer bir çalışmada ise A ve B allerleri olanlarda VWF ve Faktör-8 düzeyleri daha yüksek saptanmış ve bu da VT riski için bir delil olabileceği belirtilmişti<sup>11</sup>. Başka bir çalışmada da O kan grubunda VWF ve Faktör düzeyleri %25 daha düşük saptanmıştı<sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda da A kan grubu DVT grubunda diğer kan gruplarına oranla daha fazla saptanmakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiksel anlam bulunamadı. ABO gen lokusunda single nükleotid polimorfizmin bakıldığı birkaç çalışmada ise kan grubu antijenleri ile E-selektin, P-selektin, intrasellüler adhezyon molekülü ICAM-1, tümör nekroz faktör alfa düzeyleri ile anlamlı bir

ilişki bulunamadı ancak kan grup antijenlerinin vasküler inflamasyon yolu ile tromboz riskini arttırabileceği görüşü savunulmaktadır<sup>12,15</sup>.

Çalışmamızdaki en büyük eksiklik retrospektif bir analiz olması ve kısıtlı hasta sayısıydı. Aynı zamanda kan gruplarının allerlerinin genetik analizinin yapılamaması da bir eksiklikti. Ancak Türk hasta popülasyonunda yapılan ilk çalışma olup metastataz varlığının ve Rh antijen durumu-

nun kontrol grubuna göre ek bir risk katmadığını gösteren ilk çalışmadır.

Sonuç olarak bizim hasta grubumuzda kan grubunun DVT gelişimi için ek bir risk faktörü katmadığı ortaya konulmuş olup diğer çalışmalardakinden farklı olması da bizim hasta grubunun sadece kanser hastalarından oluşmasına bağlı olabirdi. Ayrıca kanser hastalarında birçok faktöre bağlı olarak tromboz eğiliminde artış olabilmektedir.

### Kaynaklar

1. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest*. 2009 Oct;136(4):983-90.
2. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost*. 1997 Nov;78(5):1316-8.
3. Miller JR, Baggenstoss AH, Comfort MW. Carcinoma of the pancreas; effect of histological types and grade of malignancy on its behavior. *Cancer*. 1951 Mar;4(2):233-41.
4. Robinson WM, Roisenberg I. Venous thromboembolism and ABO blood groups in a Brazilian population. *Hum Genet* 1980;55:129-131.
5. Wautrecht JC, Galle C, Motte S, Dereume JP, Dramaix M. The role of ABO blood groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79:688-689.
6. Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, Rosendaal FR, Heckbert SR, Psaty BM et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost*. 2009 Feb;7(2):263-9.
7. Allan TM, Dawson AA. ABO blood groups and ischaemic heart disease in men. *Br Heart J*. 1968 May;30(3):377-82.
8. Kurtoğlu MH, Sivriköz E. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Profilaksi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;5(1):34-42.
9. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallvé C et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2005 Mar;93(3):468-74.
10. Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost*. 2005 Jan;3(1):183-5.
11. Morelli VM, de Visser MC, van Tilburg NH, Vos HL, Eikenboom JC, Rosendaal FR et al. ABO blood group genotypes, plasma von Willebrand factor levels and loading of von Willebrand factor with A and B antigens. *Thromb Haemost*. 2007 Apr;97(4):534-41.
12. Wolpin BM, Kabrhel C, Varraso R, Kraft P, Rimm EB, Goldhaber SZ et al. Prospective study of ABO blood type and the risk of pulmonary embolism in two large cohort studies. *Thromb Haemost*. 2010 Nov;104(5):962-71.
13. Melzer D, Perry JR, Hernandez D, Corsi AM, Stevens K, Rafferty I et al. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). *PLoS Genet*. 2008 May 9;4(5).
14. Paterson AD, Lopes-Virella MF, Waggott D, Boright AP, Hosseini SM, Carter RE et al. , Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Nov;29(11):1958-67.
15. Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Hoogeveen RC, Schnabel RB et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet*. 2010 May 1;19(9):1863-72. Epub 2010 Feb 18.