

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TANI
ANINDA VE İNDÜKSİYON TEDAVİSİ SIRASINDA
TROMBOZA EĞİLİMİN SERBEST TROMBİN DÜZEYİ
ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖRKEM OĞUZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YILMAZ AY**

DENİZLİ – 2021

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TANI
ANINDA VE İNDÜKSİYON TEDAVİSİ SIRASINDA
TROMBOZA EĞİLİMİN SERBEST TROMBİN DÜZEYİ
ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖRKEM OĞUZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YILMAZ AY**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24.12.2019 tarih ve
2019TIPF026 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ -2021

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince örnek aldığım, desteğini hep hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Yılmaz AY' a,

Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalına ve özellikle Uzm. Dr. Şerife Şebnem Önen Göktepe ve Uzm. Dr. Dilek Ece'ye

Tezimin hazırlık aşamaları ve sonrasında sağladıkları destek ve yardımlar nedeniyle Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Berker Korkmaz olmak üzere biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarıma, tüm asistan, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamımın her döneminde beni destekleyen, her koşulda yanımda olan annem, babama,

En büyük şansım canım eşim ve kızıma

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Görkem OĞUZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM.....	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	3
2.4. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	6
2.5. TANI VE SINIFLANDIRMA	7
2.5.1. MORFOLOJİK SINIFLAMA.....	8
2.5.2. İMMÜNOLOJİK SINIFLAMA.....	9
2.5.3. SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SINIFLAMA.....	10
2.6. PROGNOZİK FAKTÖRLER.....	11
2.7. TEDAVİ.....	14
2.8. TEDAVİYE YANIT VE RELAPS.....	16
2.9. KOMPLİKASYONLAR.....	18
2.9.1. ALL'DE TROMBOZ VE KANAMA	18
2.10. SERBEST TROMBİN ÖLÇÜMÜ (TGA)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27

3.1 ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	27
3.2 ETİK KURUL ONAYI	27
3.3 GÜÇ ANALİZİ	27
3.4 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİLMESİ.....	27
3.5 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI.....	28
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
APCR	: Aktive protein C direnci
APTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT	: Antitrombin
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-barr virüs
FAB	: Fransız-Amerikan-İngiliz
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FIX	: Faktör IX
FV	: Faktör V
FVII	: Faktör VII
FVIII	: Faktör VIII
FVL	: Faktör V Leiden
FX	: Faktör X
FXI	: Faktör XI
FXII	: Faktör XII
FXIII	: Faktör XIII
GP	: Glikoprotein
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HHV 8	: İnsan herpes virüsü 8
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HGB	: Hemoglobin
HPV	: İnsan papilloma virüs
HRG	: Yüksek risk grubu
HTLV-1	: Human T hücre lenfotropik virüs-1

INR	: International normalized ratio
Kİ	: Kemik iliği
LP	: Lomber ponksiyon
MR	: Manyetik rezonans
MRD	: Minimal kalıntı hastalığı
MRG	: Orta risk grubu
MTHFR	: Metil-tetrahidro-folat-redüktaz
PC	: Protein C
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PS	: Protein S
PZ	: Protrombin zamanı
RBC	: Kırmızı kan hücresi (Eritrosit)
RT	: Radyoterapi
SRG	: Standart risk grubu
SSS	: Santral sinir sistemi
SVK	: Santral venöz kateter
TFPI	: Doku faktörü yolu inhibitörü
TGA	: Serbest trombin ölçümü
TxA2	: Tromboksan A2
VTE	: Venöz tromboemboli
vWF	: Von Willebrand faktör
WBC	: Beyaz kan hücresi (Lökosit)

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo-1: ALL etiyojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler	5
Tablo-2: ALL’de tanı anında görülen klinik bulgular.....	6
Tablo-3: FAB sınıflamasına göre ALL morfolojik tiplerinin sitolojik özellikleri	9
Tablo-4: İmmunfenotipe göre klinik özellikler	10
Tablo-5: Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflandırması	11
Tablo-6: Çocukluk çağındaki ALL’de prognostik faktörler	12
Tablo-7: SSS tutulumu sınıflaması	13
Tablo-8: BFM ALL IC 2009 tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları	17
Tablo-9: Çocukluk çağı ALL’inde sık görülen genetik ve edinsel trombotik risk faktörleri.....	23
Tablo-10: ALL tanısı alan hastaların başvuru anındaki semptom ve bulgularının sıklığı.....	29
Tablo 11: Hastaların tanı anındaki ekstramedüller tutulum açısından değerlendirme sonuçları	30
Tablo 12: Tanı anındaki WBC aralığı.....	31
Tablo 13: Hastaların PCR analizlerine ait genetik özellikler	31
Tablo 14: Hastaların FISH analizi sonuçları	32
Tablo 15: Hastaların kalıtsal trombotik risk faktörleri.....	33
Tablo 16: Hastaların 8., 15. ve 33.gün tedavi yanıtları ve risk grupları.....	33
Tablo 17: Hastaların tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki laboratuvar parametreleri	34
Tablo 18: Hastaların tanı anındaki TGA sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	35
Tablo 19: Hastaların 8. gün TGA parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	36
Tablo 20: Hastaların 15. gün TGA parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	36
Tablo 21: Hastaların 33. gün TGA parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	37

Tablo 22: Hastaların tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 23: Hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gün APTZ, PZ, INR, fibrinojen, d-dimer, PC, PS, AT, FVIII, FIX, vWF parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 24: Hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verilerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 25: Hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verilerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması.....	44
Tablo 26. T hücreli ve pre B hücreli ALL hastalarının tanıdaki 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verileri	45
Tablo 27: Tanı anındaki WBC sayısına göre tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 28: Hastaların indüksiyon tedavisinin 8. günündeki periferik kan mutlak blast sayısına göre tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verilerinin karşılaştırılması	47
Tablo 29: Hastaların 15. gün Kİ sonuçlarına göre (M1/M2 ve M3) tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 30: Hastaların 33. gün Kİ sonuçlarına göre (M1 ve M2/M3) tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 31: Hastaların TGA parametrelerinin febril nötropeni durumlarına göre karşılaştırılması	50
Tablo 32: FVG1691A mutasyonuna göre TGA parametre ortalamaları.....	51
Tablo 33: FIIG20210A mutasyonuna göre TGA parametre ortalamaları.....	51
Tablo 34: MTHFRC677T mutasyonuna göre TGA parametre ortalamaları.....	52
Tablo 35: İndüksiyon tedavisi sırasında tromboz gelişen ve gelişmeyen hastaların TGA ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 36: Tromboz gelişen hastaların özellikleri.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: ALL IC BFM 2009 risk sınıflamasına göre tedavi şeması.....	15
Şekil 2: Hemostaz fizyolojisi.....	20
Şekil 3: Hemostaz dengesi.....	21
Şekil 4: Virchow triadı.....	22
Şekil 5: Trombin oluşum eğrisi	26
Şekil 6: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları	29
Şekil 7: Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün ortalama lag time değerleri	38
Şekil 8: Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün ortalama ETP değerleri.....	39
Şekil 9: Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün antikoagulan ve prokoagulan proteinlerin ortalama aktivite değerleri.....	41
Şekil 10: Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. Gün ortalama fibrinojen ve d-dimer değerleri	41

ÖZET

Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Tanı Anında ve İndüksiyon Tedavisi Sırasında Tromboza Eğilimin Serbest Trombin Düzeyi Ölçümü ile Değerlendirilmesi

Dr. Görkem Oğuz

Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturur ve bunların da %75'i akut lenfoblastik lösemidir (ALL). ALL tedavisi sırasında görülen en önemli komplikasyonlarından biri trombozdur. Trombozun gelişmesinde; enfeksiyonlar, santral venöz kateter, hastalığın kendisi, tedavide kullanılan kemoterapötiklerle ayrıca çeşitli kalıtsal risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada; pediatrik ALL'li olgularda tanı anında ve indüksiyon tedavisi sırasında serbest trombin ölçümü (TGA) ile trombotik süreci öngörebilmek; hastanın, hastalığın ve tedavinin tromboza eğilime katkısını değerlendirmek; ALL risk gruplarına göre tromboza eğilimi karşılaştırmak amaçlandı.

Çalışmaya 24 ALL hastası ve 23 sağlıklı çocuk alındı. Tüm hastaların kemoterapi protokolü başlanmadan önce ve indüksiyon tedavisi başladıktan sonra tedavinin 8. , 15. ve 33. günlerinde TGA testleri yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklara bir kez TGA ölçümü yapıldı. TGA Thrombinoscope (Calibrated Automated Thrombogram "CAT" / Maastricht - Hollanda) cihazı ve aynı firmanın kitleri ile çalışıldı.

Tanı anında hasta grubunda lag time kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tedavinin 8. gününde hasta grubunda lag time ve pik trombin zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tedavinin 15. gününde hasta grubunda pik trombin zamanı ve kuyruk başlangıcı zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tedavinin 33. gününde hasta grubunda pik trombin zamanı kontrol grubuna

göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. ETP 'de tanı anı, 8. , 15. ve 33. günlerde anlamlı olarak artış vardı, bu anlamlılık tanı anı ile 15. gün ve tanı anı ile 33. gün verilerinden kaynaklanmaktaydı.

Çalışmada hemostatik dengedeki değişimlerin trombin düzeyinde artışa neden olmadığı hatta sağlıklı kontrol grubuna göre trombin oluşum miktarlarının düşük kaldığı saptanmıştır. ALL hastalarında tromboza eğilimi gösteren çalışmalarla çelişkili gibi görünse de çalışmamız sadece hiperkoagülabileiteyi desteklemiyor. ALL hastalarında hiperkoagülabileite bulgularının saptanmaması nedeniyle bu hastalardaki tromboza eğilimin hastalığın ve sitotoksik tedavinin yarattığı endotel hasarına sekonder olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar trombozun etiolojisinin aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, tromboz, serbest trombin ölçümü

ABSTRACT

Evaluation of Thrombophilia by Measurement of Thrombin Generation Assay at the Time of Diagnosis and During Induction Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Dr. Görkem Oğuz

Acute leukemias are 97% of all childhood leukemias, of which 75% are acute lymphoblastic leukemia (ALL). Thrombosis is one of the most important complications of ALL treatment. Infections, central venous catheter, procoagulant and anticoagulant system changes secondary to the chemotherapeutics or due to the disease itself, and also various hereditary risk factors are thought to play a role in the development of thrombosis. It is important to predict thrombosis in patients with ALL. In this study; predicting the thrombotic process with TGA at the time of diagnosis and during induction therapy in pediatric ALL cases; assessing the contribution of the patient's hereditary risk factors, ALL and treatment to the thrombophilia; it was aimed to compare the tendency of thrombosis according to ALL risk groups.

Twenty-four ALL patients and 23 healthy children were included in the study. TGA was measured before the chemotherapy protocol, on the 8th, 15th and 33rd days of the treatment in all patients. TGA was measured once in the healthy children in the control group. TGA measurement was performed with Thrombinoscope (Calibrated Automated Thrombogram "CAT" / Maastricht - Netherlands) device and kits of the same company.

At the time of diagnosis of the patients; the lag time was significantly longer than the control group, and the peak thrombin level and ETP were significantly lower than the control group. On the 8th day of the treatment; lag time and peak thrombin time were significantly longer in the patient group compared to the control group, and the peak thrombin level and ETP were significantly lower than the control group. On the 15th day of the treatment; the peak thrombin time and tail start time were significantly longer in the patient group compared to the control group, and the peak thrombin level and ETP were significantly lower than the control group. On the 33rd

day of the treatment; the peak thrombin time was significantly longer in the patient group compared to the control group, and the peak thrombin level and ETP were significantly lower than the control group. There was an increase in ETP on days 8, 15 and 33. The increase between the time of diagnosis and the 15th day and between the diagnosis and the 33rd day was significant.

In the study, it was determined that the changes in the hemostatic balance did not cause an increase in the thrombin level, and the amount of thrombin formation remained low compared to the healthy control group. Although it seems contradictory to studies showing a thrombophilia in ALL patients, our study does not only support hypercoagulability. Since signs of hypercoagulability were not detected in ALL patients, the thrombophilia in these patients was thought to be secondary to endothelial damage caused by the disease and cytotoxic therapy. Comprehensive studies are needed to elucidate the etiology of thrombosis.

Keyword: Acute Lymphoblastic Leukemia, thrombosis, thrombin generation assay

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler, normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin bir safhada duraksaması ve matürasyonu duran bu hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması sonucu gelişir. Kemik iliğinde immatür öncül hücrelerin klonal bir şekilde çoğalması ile normal hematopoez baskılanır, aynı zamanda periferik kan dolaşımına çıkan bu malign hücreler doku ve organlarda birikir (1). Klinik ve laboratuvar olarak kemik iliği yetmezliği ve organlarda blast birikimine bağlı fonksiyon kayıpları görülür. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturur. Çocuklarda ve adolesanlarda ortaya çıkan akut lösemilerin %75'i akut lenfoblastik lösemidir (ALL) (1). ALL'de kür şansı %90'lara ulaşmasına rağmen tedavi sırasında gelişebilen tümör lizis sendromu, febril nötropeni, kanama ve tromboz gibi komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (2).

Çocukluk çağı lösemilerinde tromboz ciddi komplikasyonlardan birisidir. Tromboz sıklığı çeşitli çalışmalarda %1,1 ile %36,7 arasında (ortalama olarak %3,2 oranında) bildirilmiştir (3,4). Trombozun gelişmesinden sorumlu tutulan kalıtsal ve edinsel risk faktörleri tanımlanmıştır. Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu / Aktive protein C direnci (APCR), Protrombin 20210A mutasyonu, metil-tetra-hidro-folat-redüktaz (MTHFR) mutasyonu gibi kalıtsal risk faktörlerinin ALL'li çocuklarda tromboz sıklığını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (5). Bunlarla beraber veya bunlardan bağımsız olarak, çok sayıda edinsel risk faktörünün de tromboz gelişiminde rolü vardır. Bu edinsel risk faktörlerinin başında santral venöz kateterler (SVK) ve enfeksiyonlar gelmektedir (6). Bunun dışında hastalığın kendisine bağlı veya tedavide kullanılan kemoterapötiklere ikincil prokoagülan ve antikoagülan sistem değişiklikleri, intravenöz beslenme gibi birçok edinsel risk faktörü tromboza yol açabilir (7). ALL'li çocuklarda tromboz sıklığının kemoterapi protokolündeki L-asparajinaz ve steroidin birlikte kullanılması ile belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (7).

ALL'li hastalarda tromboz riski yüksek olan hastaların nasıl saptanacağı hala tartışma konusudur. ALL'de hemostazın karmaşık bir karakteri vardır ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) , protrombin zamanı (PZ), d-dimer,

fibrinojen, protein C, protein S gibi rutin testler hemostaz dengesini doğru bir şekilde değerlendirmede yetersizdir (9).

Güncel çalışmalar global hemostazı değerlendiren testler üzerinde odaklanmıştır (10). Özellikle bu çalışmalar serbest trombin ölçümü (TGA) üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yıllarda TGA talasemi, hemofili, obstretri ve travma ile ilgili çeşitli çalışmalarda kanama ve trombozu öngörmede, anti-trombotik tedavilerin monitörizasyonunda ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde test edilmiştir (11,12,13).

Bu çalışmanın amacı; pediatrik ALL'li olgularda tanı anında ve indüksiyon tedavisi sırasında TGA ile trombotik süreci öngörebilmek; hastanın, hastalığın ve tedavinin tromboza eğilime katkısını değerlendirmek; ALL risk gruplarına göre tromboza eğilimi karşılaştırmak ve elde edilen verilerle tromboza eğilim ortaya çıkan hastalarda profilaktik antikoagulan kullanımını gündeme getirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Lösemi, hematopoetik kök hücrede bulunan genetik anomaliler nedeniyle hücrelerde kontrolsüz klonal proliferasyon sonucunda ortaya çıkan malign hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Progenitör hücrelerde artmış proliferasyon ve azalmış apoptozis sonucunda normal kemik iliği (Kİ) fonksiyonları bozulur ve Kİ yetmezliği gelişir (14).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Lösemi, çocukluk çağında ortaya çıkan tüm kanserlerin % 32'sini oluşturur ve çocuklarda en sık görülen malign neoplazmdir (15). Lösemilerin %73'ünü ALL, %18'ini AML ve %4'ünü kronik myeloid lösemi oluşturmaktadır. Ülkemizde çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre lösemi sıklığı %31,7'dir (16). Lösemiler en sık 1-5 yaş arasında görülmekte ve yaşla birlikte sıklığı azalmaktadır. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır (15). Ülkemizde yılda ortalama 250 vakanın kayıt edildiği Türk BFM Çalışma Grubunun protokolü TR-ALL BFM 2000'de ortalama yaş 5 ve erkek kız oranı ise 1.2:1'dir (17).

2.3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Lösemilerin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel hastalık olarak kabul edilmektedir. Birçok ALL vakasının, lenfoid hücrelerde postkonsepsiyonel somatik mutasyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir (18). Ancak ALL tanısı alan bazı hastalarda yapılan çalışmalarda, malign sürecin in-utero dönemde başladığı gözlenmiştir. Lösemiye yakalanan tek yumurta ikizlerinin genetik çalışmalarında sürecin prenatal dönemde başladığı belirlenmiştir. Geçmişe dönük olarak incelenen neonatal Guthrie kartlarında spesifik füzyon gen sekansları bulunmuştur (örn. MLL-AF4, TEL-AML1) (14). Lösemi ile ilişkili kromozom translokasyonları intrauterin dönemde saptansa bile postnatal dönemde de bir takım değişiklikler oluşmadan lösemi tablosu ortaya çıkmamaktadır (19). Tek yumurta ikizlerinde hastalığın farklı zamanlarda ortaya çıkması, klinik bulguların ve tedavi yanıtının farklılık göstermesi, etiolojide postnatal ikincil moleküler değişikliklerin

olduğu fikrini desteklemektedir (20).

Lösemi vakalarının çoğunun kalıtsal bir genetik yatkınlıktan ziyade, somatik genetik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülse de; Down sendromu, nörofibromatozis tip 1, kromozomal kırık sendromları (ataksi telenjiektazi, Bloom sendromu, Shwachmann Diamond sendromu, Fankoni anemisi) gibi genetik hastalıklar lösemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (21). Down sendromlu hastalarda ortaya çıkan kanserlerin %97'sinin lösemi olduğu bilinmektedir (22).

Genetik çeşitliliğe sahip ve çevresel faktörler ile etkileşebilen ksenobiyotik metabolizması, deoksiribonükleik asit (DNA) tamir yolları, hücre siklusu kontrol noktalarının fonksiyonları, lösemi riskini etkileyebilir (23).

Çocuklarla erişkinler arasında bazı farklılık olsa da ALL'nin ortaya çıkışını tetikleyen mekanizmalar benzerlik göstermektedir. Protoonkogenlerin anormal ekspresyonu, aktif kinazları kodlayan füzyon genleri, değiştirilmiş transkripsiyon faktörlerini oluşturan kromozomal translokasyonlar ve hiperdiploidi bu mekanizmalardan bazılarıdır. Bu genetik değişiklikler, hücresel fonksiyonları değiştirerek hematopoietik kök hücrelerin lösemik dönüşümüne neden olmaktadır (18).

Myc, TAL1, LYL1, LMO2, HOX 11 gibi onkoproteinlerin artmış ekspresyonu blastik transformasyonda rol alır. Kromozomal translokasyonlar ile birleşmiş genler, aktif kinazların kodlanmasında artış (BCR-ABL füzyonu gibi) bilinen en önemli lösemi oluşum mekanizmasıdır (1).

İyonize radyasyon (X ışını ve gama ışınları gibi); hematopoetik kök hücre DNA'sının çift sarmalında kırılmalara, delesyon ve translokasyonlara yol açmaktadır (24). Prenatal tanısal radyografilere bağlı fetal radyasyonun, çocukluk çağı kanser riskini, her Gray (Gy – radyasyon doz birimi) için yaklaşık olarak %6 arttırdığı tahmin edilmektedir (25). Üçüncü trimesterdeki X-ışını maruziyeti de çocukluk çağı kanser riskinde artışa neden olmaktadır (26).

Lösemi ile ilişkili genetik dışı diğer önemli etkener ise enfeksiyöz ajanlardır. Epstein-Barr virüs (EBV), İnsan papilloma virüsü (HPV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), HIV İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), İnsan herpes virüsü (HHV-8), İnsan T hücre lenfotropik virüs (HTLV-1) gibi etkenler daha çok suçlanmaktadır. HPV ve HTLV-1 direk mutajenik etki gösteren virüslerdir. HCV ve

HBV ise kronik inflamasyona ikincil maligniteye neden olmaktadır.

İlaçlar da malignite gelişimi açısından risk teşkil etmektedirler. Children's Oncology Group'un (COG) yaptığı bir çalışmada, annenin antihistaminik ve diğer allerji ilaçlarını kullanmasının çocukta lösemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Ek olarak kanser tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar (melfelan, busulfan, siklofosfamid, sisplatin ve karboplatin) ve topoizomeraz II inhibitörleri (doksorubisin ve etopozid) AML'ye sebep olmaktadır (28). ALL etiolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. ALL etiolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler

Genetik faktörler	Çevresel faktörler
-Down sendromu	-İyonize radyasyon
-Fankoni anemisi	-Elektromanyetik alan
-Bloom sendromu	-İlaçlar (Alkilleyici ajanlar)
-Diamond-Blackfan anemisi	-Kimyasal maddeler(Benzen)
-Schwachman-Diamond sendromu	-Viral enfeksiyonlar
-Klinefelter sendromu	-İlerlemiş maternal yaş
-Turner sendromu	
-Nörofibromatozis	
-Ataksi-telanjektazi	
-Ciddi kombine immün yetersizlik	
-Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri	
-Li-Fraumeni sendromu	
-Poland sendromu	
-Kostmann sendromu	
-Wiskott Aldrich sendromu	

2.4. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Lenfoblast infiltrasyonu nedeniyle oluşan Kİ yetersizliğinin derecesi ve ekstramedüller organ infiltrasyonu ALL'nin klinik prezentasyonunu belirlemektedir (29). ALL akut ve hayati tehlike oluşturacak şekilde ortaya çıkabilir. Çocukların üçte ikisi hastalığın semptomlarının başlamasından dört hafta içinde tanı alır. Sebat eden ateş, eklem ve kemik ağrısı, kilo kaybı, solukluk, kırgınlık ve yorgunluk en sık karşılaşılan yakınmalardır. Fizik muayenede lenfadenopati ve/veya hepatomegali, splenomegali, kanama bulguları (peteşi, purpura, ekimoz) eşlik edebilir (Tablo 2)(30,31).

Tablo 2. ALL'de tanı anında görülen klinik bulgular

Semptom ve bulgular	%
Ateş	61
Kanama	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Hepatomegali	63
Splenomegali	68

Anemi genellikle normokrom normositerdir ve Kİ infiltrasyonu nedeni ile en sık görülen ve en erken saptanan bulgudur. Anemiye bağlı hastalarda halsizlik, çabuk yorulma, bayılma, çarpıntı hissi, iştahsızlık gibi yakınmalar görülür. Fizik muayenede mukozalarda ve ciltte solukluk görülür. Bazı ağır anemi vakalarında kalp yetmezliği bulguları saptanabilir (32). En sık görülen belirti olan ateş, primer hastalık nedeniyle veya nötropeniye sekonder gelişen enfeksiyonlara bağlı olabilir. Trombositopenisi belirgin olan hastalarda peteşi, purpura ve ekimoz gibi lezyonlar, gastrointestinal, üriner, santral sinir sistemi(SSS) ve retinal kanamalar görülebilir (30).

Kan biyokimyasında elektrolitler, üre, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), karaciğer fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmelidir. Lenfoblastların parçalanmasıyla pürinlerin artmış katabolizması sonucu hiperürisemi görülür. Azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalseminin eşlik etmesi ile tümör lizis sendromu gelişebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kan üre azotunda artış, immunoglobulin düzeylerinde düşme ve koagülasyon testlerinde bozukluk olabilir (33).

Lenfoid dokuların tutulumu ile lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali görülmektedir. Lenfadenopati T hücreli ALL hastalarında daha sıktır (31). Hiperlökositozda karaciğer ve dalak infiltrasyonları daha fazladır. T hücreli ALL'de mediastinal tutulumu sekonder süperior mediasten ve vena kava süperior sendromu (öksürük, stridor, dispne, yüzde ödem) görülebilmektedir (34). Kalp ve akciğerin lösemik infiltrasyonu çok nadirdir. T hücreli ALL tanılı çocuklarda perikardiyal lösemik efüzyon, plevral efüzyon ve mediastinal kitle sıklıkla birliktelik gösterir (33).

Yaygın kemik ağrısı ALL'de sık görülen (%23) yakınmalardan biridir. Hastaların beşte birinde metafizde radyolüsens değişiklikler, osteolitik lezyonlar, mineralizasyon kaybı (osteopeni) gibi tipik radyolojik bulgulara rastlanır. Ayrıca patolojik kırıklar, vertebral çökme kırıkları ve indüksiyon tedavisinde kullanılan steroid tedavisine bağlı olarak osteonekroza bağlı olarak yaygın ağrılar görülebilir (30).

ALL tanısı alınan erkek hastalarda testis muayenesi çok önemlidir. Testisler aynı zamanda ultrasonografi (USG) ile de değerlendirilmelidir (35). Buna ek olarak sakral sinir köklerinin ve dorsal venin infiltrasyonu ile priapizm de ALL'de bir bulgu olarak görülebilir (36).

Renal infiltrasyon asemptomatik olabileceği gibi oligüri ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hipertansiyon, hızlanmış hücre döngüsünün sebep olduğu tümör lizis sendromu ve buna ikincil böbrek yetmezliğinin de görülebileceği unutulmamalıdır (37). USG veya bilgisayarlı tomografide (BT) böbreklerin büyük görülmesi böbrek tutulumunu gösterebilir (38).

Hastaların yaklaşık %5'inde (T ALL'de %11) SSS tutulumu görülmektedir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, papil ödemi, 3.-4.-6. ve 7. kafa çiftlerinin paralizisi, hemiparezi, konvülsiyonlar (parankimal tutulum) ve diyabetes insipidus SSS'nin tutulduğunu gösteren bulgulardır (30).

2.5. TANI VE SINIFLANDIRMA

Periferik kan yaymasında blastik hücrelerin saptanması mümkündür. Ancak olguların %10-20'sinde henüz blastlar kemik iliğinden perifere çıkmadığı için periferik kan yaymasında görülmeyebilir (alösemik lösemi)(39).

ALL tanısı, kemik iliği aspirasyon yaymasında blast sayısının %25'ten çok olması ile konulur. Kemik iliğinin çok yoğun infiltre olduğu veya fibrozise gittiği durumlarda kemik iliği aspirasyonundan yeterli miktarda örnek alınamaması

nedeniyle kemik iliği biyopsisi gerekli olabilir. ALL kesin tanısı ve sınıflandırma için çoklu tanı teknikleri gerekmektedir.

*Mikroskopi (Morfoloji, sitokimya, histoloji)

*İmmünohistokimya (Akım sitometri, immünohistokimya)

*Genetik (Metafaz karyotipleme, FISH)

*Moleküler genetik olarak sıralanabilir.

Temel olarak periferik kan ve kemik iliği yaymaları değerlendirilir. Fakat hastalık bazen lenf nodları, santral sinir sistemi, cilt ve testiste de tutulumuna sebep olduğu için bu dokular için de gerek duyulduğunda histokimyasal incelemeler yapılabilir.

2.5.1. MORFOLOJİK SINIFLAMA

Hücre boyutu, nükleus ve sitoplazma oranı, nükleer kromatinin karakteri, nükleus şekli, nükleolusun sayısı ve belirginliği, sitoplazmik boyanma yoğunluğu, sitoplazmik granüllerin varlığı, sitoplazmik vakuollerin belirginliği gibi kriterler kullanılarak ALL hücreleri morfolojik olarak sınıflandırılmıştır. Fransız, Amerikan, İngiliz (FAB) hematologlar tarafından 1976'da bulunan 1981 yılında güncellenen halen günümüzde de kullanılan uluslararası geçerli bir sınıflamadır. Lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır (Tablo 3)(40).

ALL'li çocukların %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisi gösterir. L1 daha yüksek remisyon oranına ve daha uzun hastalısız yaşam oranına sahiptir. L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps oranı ile kötü prognoz gösterirken, L3 ise en kötü prognozlu seyir gösteren gruptur (41).

FAB sınıflamasının L3 dışında lenfoblastların alt tiplerini ayırt etmede yetersiz olması nedeniyle günümüzde morfolojik değerlendirmenin yerini immünohistokimya ve genetik analizler almıştır.

Tablo 3. FAB sınıflamasına göre ALL morfolojik tiplerinin sitolojik özellikleri (33)

Sitolojik özellikler	L1	L2	L3**
Hücre boyutu*	Küçük	Büyük, farklı boyutta	Büyük ve heterojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	İnce noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzenli, ara sıra girintili	Düzensiz, genellikle girintili	Düzenli, oval veya yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya küçük belirsiz	Bir veya daha fazla, genellikle büyük	Bir veya daha fazla veziküler
Sitoplazma miktarı	İnce	Değişken, genellikle büyük	Büyük
Sitoplazmik bazofili	Az veya orta nadiren koyu	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuolizasyon	Değişken	Değişken	Genellikle belirgin

2.5.2. İMMÜNOLOJİK SINIFLAMA

İmmünolojik sınıflama hücre yüzeylerinde bulunan antijenik belirteçlere göre yapılır. Hücrelerin matürasyon durumunu gösteren antijenler (CD) akış sitometrisi ile belirlenir. Blastların yüzey ve sitoplazmik immünglobulinleri ve antijenik belirteçleri B ve T lenfositlerin gelişim basamaklarının hangi evresinde duraksayıp proliferasyon olduğunu gösterebilir (Tablo 4)(43).

B hücre için CD19, sitoplazmik CD79a ve CD22, CD10; T hücre için sitoplazmik CD3, CD5 ve CD7 kullanılır (33). İmmunofenotiplemede öncü B hücreli ALL, olgun B hücreli ALL ve T hücreli ALL olmak üzere başlıca üç alt sınıf vardır. Öncü B hücreli ALL ise gelişim basamağına göre erken öncü B hücreli ALL (Pro-B-ALL), common B ALL ve geç pre-B ALL olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. T-ALL olguları da immunofenotipleme ile belirlenen farklılaşma aşamasına göre Pro-T, Pre-T, kortikal T ve meduller T ALL olarak alt sınıflara ayrılır (42).

ALL vakalarının %80'ini B öncü hücreli ALL, % 15-20'si T hücreli ALL'dir. Matür B hücreli ALL vakaların %1-2'sini oluşturur. T hücreli ALL'de prognoz daha kötüdür. Tanı yaşı daha büyük, tanı anında lökosit sayısı (WBC) daha yüksek, mediastinal kitle ve ekstrapreduler hastalık daha sık görülmektedir. Bu grupta prognoz daha kötüdür (33).

Tablo 4. İmmunfenotipe göre klinik özellikler (43)

Alt tip	Tipik markerlar	Sıklık	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, HLA-DR+		
Pre pre B	CD10-	%5	Yüksek WBC, tanıda SSS tutulumu, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz
Erken pre B	CD10+	%63	1-9 yaş grubu, düşük WBC, hiperploidi
Pre B	CD10±, sIg+	%16	Yüksek WBC, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+	%3	Erkek predominansı, tanıda SSS tutulumu, abdominal kitle, renal tutulum
T hücre serisi	CD7+, sCD3+		
T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-	%12	Erkek predominansı, TdT ± hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
Pre T	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±	%1	Erkek predominansı, TdT+ Hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

2.5.3. SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SINIFLAMA

Çocukluk çağındaki ALL vakalarının %75'inde kromozomal artış, kayıp ve/veya translokasyon saptanmıştır. ALL'de görülen bu sitogenetik anormallikler prognostik öneme sahiptir (33).

Hiperdiploidi: Kromozomal artışlar ile karakterizedir, trizomi 21 en yaygın olanıdır ve hastaların yaklaşık % 30-35'inde görülür. Spesifik trizomiler iyi prognostik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (33).

Hipodiploidi: Lösemik blastlarda 46'dan az kromozom olması durumudur ve hastaların yaklaşık % 6'sında bulunur. Kromozom sayısı 45'ten az olan hastalarda prognozun kötü olduğu saptanmıştır (33).

BCR-ABL füzyon geni t (9; 22) (q34q11) vakaların % 3'ünde görülür. Genellikle daha büyük yaş, tanı anında daha yüksek WBC ve SSS tutulumu ile ilişkilidir. ETV6-RUNX1 füzyon geni t (12; 21) (p13q22) floresan in situ

hibridizasyon (FISH) yöntemi ile B hücreli ALL vakalarının % 25'inde gösterilmiştir. İyi prognozla ilişkilidir. TCF3-PBX1 füzyon geni t (1; 19) (q23p13.3) yaklaşık % 5 hastada görülür. Sıklıkla tanı anında WBC yüksekliği ile ilişkilidir. Kötü bir prognostik belirteç olarak gösterilmiştir. 11q23'deki (MLL) gen düzenlemeleri çocuklardaki ALL vakalarının %3'ünde saptanmıştır. İnfant lösemilerde % 60 oranında pozitif saptanır. Yoğun tedavi protokollerine rağmen çok kötü prognozla ilişkilidir. Matür B hücreli ALL vakalarının %80'i t (8; 14) (q24q32) içerir; geri kalanında t (2; 8) (p12q24) veya t (8; 22) (q24q11) vardır. Bu translokasyonların tümü MYC ekspresyonunu bozar (33).

Dünya Sağlık Örgütü'nün sitogenetik ve moleküler özelliklere göre çocukluk çağındaki ALL sınıflaması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflandırması

<p>B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>* B-lenfoblastik lösemi / lenfoma, (NOS)</p> <p>* Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte B-lenfoblastik lösemi / lenfoma t (9; 22) (q34; q11.2); BCR ABL 1 ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma t (v; 11q23); MLL yeniden düzenlenmesi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma t(12; 21) (p13; q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma Hiperdiploidi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma Hipodiploidi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma t (5; 14) (q31; q32) IL3-IGH ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1 ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>T-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p>

2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tanı anındaki lökosit sayısı, yaş, cinsiyet, remisyon ve sağkalım süresi kabul gören evrensel prognostik faktörler arasındadır (Tablo 6)(42). 1-10 yaş arasında olan hastaların prognozu iyi iken bir yaşından küçük ve 10 yaşından büyük hastaların prognozu kötüdür. Tanı anında yüksek lökosit sayısı kötü prognostik faktördür (33). Erken B hücreli ALL en iyi prognoza sahiptir. Daha büyük yaş ve tanı anında daha yüksek lökosit sayısı ile ilişkili olan T hücreli ALL'nin prognozu daha kötüdür.

Hiperdiploidi, 4., 10. ve 17. kromozom trizomileri iyi prognozla, hipodiploidi ise kötü prognozla ilişkilidir. DNA indeksi, akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin ölçülüp oranlanmasıyla elde edilir. Bu oranın >1.16 olması hiperdiploidi, <1.16 olması hipodiploidi lehinedir. ETV6-RUNX1 translokasyonu iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. 11q23 MLL geninde saptanan translokasyonlar (MLL delesyonu değil), kötü prognozla ilişkilidir.

Tablo 6. Çocukluk çağındaki ALL’de prognostik faktörler (42, 33)

	İyi	Kötü
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya > 10
WBC (mm ³)	<50 000	>50 000
İmmunfenotip	B hücreli	T hücreli
Cinsiyet	Kız	Erkek
Genetik	Hiperdiploidi (>50 kromozom)	Hipodiploidi (<44 kromozom)
	veya DNA indeksi >1.16	veya DNA indeksi <0.81
	Trizomi 4,10,17	MLL gen yeniden düzenlemesi
	t(12;21)/ETV6-RUNX1	t(9;22)/BCR-ABL1
SSS tutulumu	Yok	Var
MRD	İndüksiyon sonu 29. gün MRD <	İndüksiyon sonu 29. gün MRD >% 0.01
	%0,01	Son konsolidasyonda pozitif MRD

Tanı anında SSS tutulumunun olması kötü bir prognostik faktördür. SSS tutulumunu değerlendirmek için tanı anında lomber ponksiyon (LP) yapılır. Sitoredüktif prednizolon tedavisine başlanmadan önce LP yapılmalıdır. SSS tutulumu; klinik olarak, kranial manyetik rezonans (MR) görüntülenmesi ve/veya beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayısı ve sitomorfolojisi ile değerlendirilmektedir. SSS tutulumu sınıflaması Tablo 7’de gösterilmiştir

SSS 1 (negatif):

- Kraniyal sinir felci dahil, kesin olarak lösemiye atfedilebilecek bir SSS tutulumu kliniğinin olmaması
- Görüntüleme (BT veya MR) SSS anormalliğine dair bulgu olmaması
- Normal fundoskopik bulgular olması

- BOS'ta blast olmaması

SSS 2 (negatif):

- BOS'ta $\leq 5/\mu\text{L}$ blast varlığı, ayrıca Kırmızı kan hücresi(RBC):WBC $\leq 100:1$ olması (bu RBC: WBC oranıyla, LP'nin travmatik olmadığı kabul edilir).
- BOS'ta hücre varlığı ve RBC:WBC $>100:1$ olması (bu RBC: WBC oranıyla, LP travmatik kabul edilir).

SSS 3 (pozitif):

- BT veya MR'da beyinde ve/veya meninkslerde kitle olması
- BOS'ta blast olmadan veya MR/BT taramasında nörokraniumda herhangi bir yer kaplayan lezyon gösterilmeden nedeni bilinmeyen kranial sinir felci olması
- BOS'ta blast olmadan ve MR/BT taramasında kitle görülmeden izole retina tutulumu olması
- Travmatik olmayan bir LP'de BOS'ta hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ olması ve blast görülmesi

Tablo 7. SSS tutulumu sınıflaması

Tanım	Açıklama
SSS-1	BOS'ta blast yok
SSS-2	BOS'ta $< 5/\text{mm}^3$ blast
SSS-3	BOS'ta $\geq 5/\text{mm}^3$ blast ve/veya kranial sinir tutulumu

İndüksiyon tedavisinin sonunda remisyona girmeyen hastalar (tüm hastaların $< \% 2-5$ 'i) çok kötü prognoza sahiptir. Minimal kalıntı hastalığı (MRD), konvansiyonel morfolojik yöntemle tespit edilemeyen eşğin altındaki blast varlığıdır. Remisyonda olan hastalarda MRD seviyesinin $> \% 0,01$ saptanması kötü prognoz göstergesidir. Hastaların MRD'si periferik kanda 8. günde ve Kİ'nde 29. günde negatifleşmişse hastalar mükemmel bir prognoza sahiptir (33).

Ayrıca tedavi başlangıcındaki malnutrisyon, obezite ve yoğun indüksiyon tedavisi sürecinde yetersiz nutrisyonel destek de kötü prognostik faktördür (44).

2.7. TEDAVİ

ALL'nin temel tedavisi kemoterapidir. Bazı hastalarda ek olarak radyoterapi uygulanmaktadır. Akut lösemi tedavisinin amacı; klinik ve hematolojik bir remisyona sağlamak, intratekal kemoterapi ile SSS profilaksisi sağlamak, idame tedavi ile rezidüel düşük seviyeli hastalığı ortadan kaldırmak, remisyonun devamlılığını sağlamak, tedavi ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir (33).

En sık kullanılan tedavi rejimleri arasında 'Berlin-Frankfurt-Münster' (BFM) protokolü yer almaktadır.

Tedavi başlangıcında; hastanın yaşı ve lökosit sayısına, daha sonra indüksiyon kemoterapisine yanıt (8. gün periferik blast sayısı, 15. gün ve 33. gün Kİ'de blast oranları) ve genetik sonuçlara göre hastalar standart, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Hastaların risk sınıflamasına göre tedavi şeması değişmektedir (Tablo 8 ve Şekil 1). BFM protokolüne göre risk sınıflaması şu şekildedir.

Standart Risk Grubu (SRG) : Aşağıdaki kriterlerin tümüne uymalıdır.

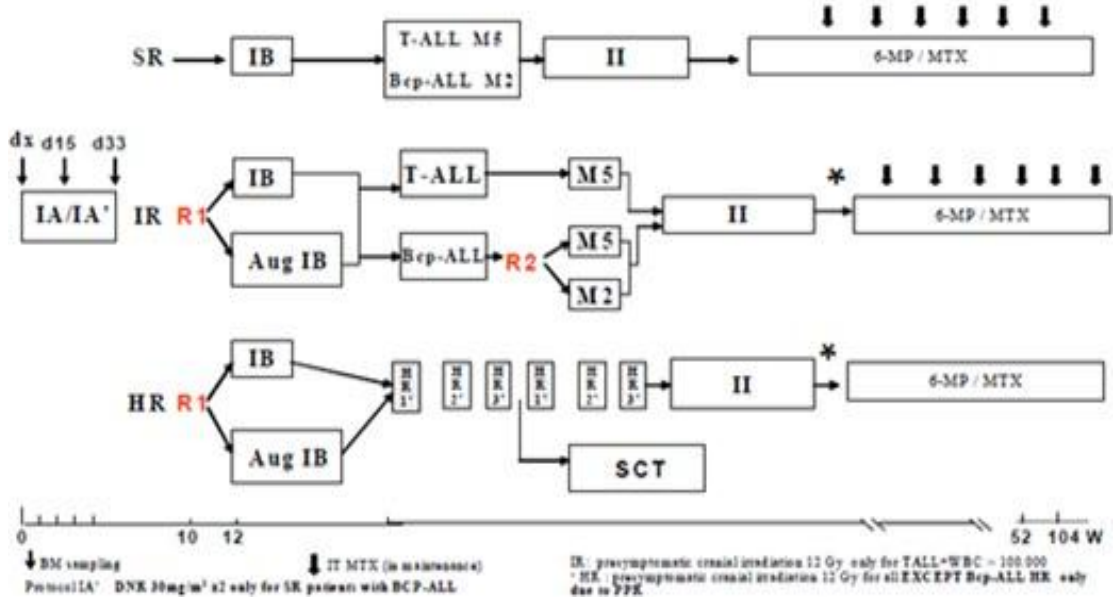
- Tanıda lökosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$
- $1 \leq \text{yaş} < 6$
- 8. günde periferik kanda blast sayısı $< 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde M1 kemik iliği (blast oranı $\% < 5$)
- Bakılabiliyorsa 15. gün kemik iliği akış sitometrisinde MRD $< \%0,1$ veya 15. gün kemik iliği morfolojisinin M1 / M2 olması (blast oranı $\% < 25$)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği
- Hipodiploidi olmaması

Yüksek Risk Grubu (HRG) : Aşağıdaki kriterlerden birinin olması yeterlidir.

- 8. günde periferik kanda blast sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$
- Standart risk grubunda bakılabiliyorsa 15. gün kemik iliği akış sitometrisinde MRD $> \%10$
- Orta risk grubunda; bakılabiliyorsa 15. gün kemik iliği akış sitometrisinde MRD $> \%10$ veya 15. gün kemik iliğinin M3 olması
- 33. günde tam remisyona edilememesi (M2 veya M3 kemik iliği)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği
- Hipodiploidi: Kromozom sayısı ≤ 45 olması

Orta Risk Grubu (MRG): Standart veya yüksek risk grubuna dahil olmayan hastaların tamamı orta risk grubu olarak tedavi edilmektedir.

BFM ALL IC 2009 TEDAVİ



Şekil 1. ALL IC BFM 2009 risk sınıflamasına göre tedavi şeması

Remisyon indüksiyonunda kullanılan kemoterapötikler vinkristin, prednizon, asparaginaz, antrasiklin ve intratekal metotreksatdır. Bu tedavi protokolü ile % 95 remisyon indüksiyonu sağlanır. Hastalığa ait olduğu düşünülen semptomların/bulguların kaybolması; periferik kan yaymasında blast hücresi görülmeyen, en az $500/\text{mm}^3$ granüosit, $75000/\text{mm}^3$ trombosit ve 12 g/dl hemoglobin gibi normal kan sayımı bulgularının olması; yeterli megakaryositler, %5'ten az blast hücresi ile birlikte, yeterli sayıda granülositik ve eritroid öncüllere sahip Kİ bulgularının olması ve normal BOS bulgularının bulunması remisyon olarak tanımlanmaktadır (33).

İndüksiyon, konsolidasyon ve reintensifikasyon tedavilerinden sonra remisyonun devam ettirilmesi ve rezidüel hastalığı yok etmek amacıyla hastalara idame tedavisi uygulanmaktadır. İdame tedavide günlük $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den 6-merkaptopürin (6-MP), haftada bir gün de $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den metotreksat (MTX) oral olarak verilir.

SSS profilaksisinde intretekal kemoterapi ve kraniyal radyoterapi (RT)

kullanılmaktadır. Günümüz protokollerinde kraniyal RT yüksek risk grubunda, SSS tutulumunda ve relaps durumlarında tercih edilmektedir (41).

2.8. TEDAVİYE YANIT VE RELAPS

Tedavinin 8. gününde bakılan periferik kanda mutlak blast sayısı $<1.000/\text{mm}^3$ olması 15. gününde Kİ incelemesinde M1/M2 (%25'den az blast) ve/veya MRD düzeyinin $< \% 0,1$ saptanması, BOS'ta blast görülmemesi ve lokalize hastalık bulunmaması tedaviye iyi yanıt olarak kabul edilir. İndüksiyon tedavisi sonrası (33. gün) kemik iliğinde %5'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon saptanması indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirilir.

Remisyon sağlandıktan sonra tedavi esnasında veya sonrasında kemik iliğinde %25'ten fazla blast olması ya da herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon görülmesi relaps olarak adlandırılır. Relaps; izole kemik iliği, izole SSS ve izole testiküler şeklinde görülebilir. Kombine relaps, remisyon sağlandıktan sonra kemik iliğinde $\% >5$ blast olması ile eşzamanlı SSS ve/veya testis relapsı olmasıdır.

Mevcut etkin kemoterapilere rağmen, ALL'li çocukların %10-20'sinde relaps görülmektedir. Relaps sonrası prognoz; nüksün zamanlamasına, yerine ve immünofenotipine göre değişkendir (33).

İdame tedavisinin son 6 ayı ile tedavi sonrası ilk 6 ay içinde ise erken; tedavi bitiminden 6 ay ve sonrası ise geç nüks olarak sınıflandırılmaktadır (32).

İlk relapsta hastaların reindüksiyon sonrası remisyon oranları relapsın zamanlamasına ve yerine bağlı olarak %71-93 arasında değişmektedir. Tedavi sırasında kemik iliği relapsı olan çocukların uzun vadeli sağkalım oranları düşüktür. Bu hastalarda allojenik kök hücre nakli düşünülmelidir. Tedavinin tamamlanmasından sonra kemik iliği nüksü olan çocuklarda daha uzun süreli ikinci remisyon elde edilir. Nükslerin çoğunda klinik remisyon sağlanabilse de, uzun vadeli sağkalım oranları % 40-50'dir (33).

Tablo 8. BFM ALL IC 2009 tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları (39)

Faz	Tedavi	Doz	Günler	
Protokol IA	Prednizolon	60 mg/m ² /gün PO, 3 dozda	1-37 günler	
	Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV (max 2 mg), 4 doz	8, 15, 22, 29.günler	
	Daunorubisin	30 mg/m ² /gün IV, Standart riskte 2 doz Orta ve yüksek riskte 4 doz	8, 15 günler 8, 15, 22, 29.günler	
	L-Asparaginaz	5.000 IU/m ² /gün IV, 8 doz	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.günler	
	İT Metotreksat*	3 doz* MSS tutulunda ek 2 doz	1, 13, 33.günler 18 ve 27.günler	
Protokol IB	Siklofosfamid	1.000 mg/m ² /gün IV, 2 doz	36, 64.günler	
	Mesna	400 mg/m ² /gün IV, siklofosfamidin 0, 4. ve 8. saatinde IV, 6 doz		
	%5 Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	Sitarabin	75 mg/m ² /gün IV, 16 doz	38-41, 45-48, 52-55, 59-62.günler	
	6-Merkaptopürin	60 mg/m ² /gün PO tek doz, 28 doz	36-63.günler	
	İT Metotreksat*	2 doz*	45, 59.günler	
Protokol Augmented IB	Siklofosfamid	1.000 mg/m ² /gün IV, 2 doz	36, 64.günler	
	Mesna	400 mg/m ² /gün siklofosfamidin 0, 4. ve 8. saatinde IV, 6 doz		
	%5 Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	6-Merkaptopürin	60 mg/m ² /gün PO tek doz, 28 doz	36-49 ve 64-77.günler	
	Sitarabin	75 mg/m ² /gün IV, 16 doz	37-40, 43-46, 65-68; 72-75.günler	
	İT Methotreksat*	4 doz*	37, 44, 51, 58.günler	
	Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV (max 2 mg), 4 doz	50, 57, 78, 85.günler	
Protokol M	L-Asparaginaz	5.000 IU/m ² /gün IV, 12 doz	50, 52, 54, 57, 59, 61, 78, 80, 82, 85, 87, 89.günler	
	6-Merkaptopürin	25 mg/m ² /gün PO tek doz	1-56.günler	
	Metotreksat	2.000 mg/m ² /gün ten doz (standart risk grubuna) 5.000 mg/m ² /gün tek doz (diğer risk gruplarına)	8, 22, 36, 50.günlerde	
	%5 Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	Kalsiyum Folinat	15 mg/m ² /doz MTX'den sonraki 42, 48, 54. saatte IV, 3 doz		
	İT Methotreksat*	4 doz*	8, 22, 36, 50.günlerde	
	HR Blok 1	Deksametazon	20 mg/m ² /gün, PO/IV, 3 dozda	1-5.günler
		Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV (max 2 mg), 2 doz	1, 6.günde
		Yüksek doz Methotreksat	5.000 mg/m ² /gün tek doz	1.gün
		Kalsiyum Folinat	15 mg/m ² /doz MTX'den sonraki 42, 48, 54. saatte IV, 3 doz	
Siklofosfamid		200 mg/m ² /gün IV, 12 saat arayla 5 doz	2-4.günler	
Mesna		70 mg/m ² /gün siklofosfamidin 0, 4. ve 8.saatine IV		
Yüksek doz Sitarabin		2000 mg/m ² /gün IV	5.gün	
L-Asparaginaz		25.000 IU/m ² /gün IV	6.gün	
İT Methotreksat* + Prednizolon + Sitarabin		MSS tutulunda ek 1 doz	1.günde 5.gün	
HR Blok 2		Deksametazon	20 mg/m ² /gün, PO/IV, 3 dozda	1-5.günler
	Yüksek doz Methotreksat	5.000 mg/m ² /gün tek doz	1.gün	
	Kalsiyum Folinat	15 mg/m ² /doz MTX'den sonraki 42, 48, 54. saatte IV, 3 doz		
	L-Asparaginaz	25.000 IU/m ² /gün IV	6.gün	
	Vindesin	3 mg/m ² /gün IV (max 5 mg)	1, 6.günler	
	İfosfamid	800 mg/m ² /gün IV	2-4.günler	
	Mesna	300 mg/m ² /gün ifosfamidin 0, 4. ve 8.saatinde IV, 3 doz		
	Daunorubisin	30 mg/m ² /gün IV	5.gün	
	İT Metotreksat* + Prednizolon + Sitarabin	MSS tutulunda ek 1 doz	1.günde 5.gün	
	HR Blok 3	Deksametazon	20 mg/m ² /gün, PO/IV, 3 dozda	1-5.günler
L-Asparaginaz		25.000 IU/m ² /gün IV	6.gün	
Yüksek doz Sitarabin		2000 mg/m ² /gün IV	1-2.günler	
%5 Dekstroz - %0,45 NaCl		3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
Etoposid		100 mg/m ² /gün IV, 12sa arayla 5 doz	3-5.günler	
İT Metotreksat* + Prednizolon + Sitarabin		MSS tutulunda ek 1 doz	5.günde	
Protokol II		Deksametazon	10 mg/m ² /gün PO, 3 dozda,	1-29.günler
	Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV, 4 doz	8, 15, 22, 29.günler	
	Doksorubisin	30 mg/m ² /gün IV, 4 doz	8, 15, 22, 29.günler	
	L-Asparaginaz	10.000 IU/m ² /gün IV, 4 doz	8, 11, 15, 18.günler	
	Siklofosfamid	1.000 mg/m ² /gün IV, 1 doz	36.gün	
	Mesna	400 mg/m ² /gün siklofosfamidin 0, 4. ve 8.saatinde IV, 3 doz		
	%5 Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	Sitarabin	75 mg/m ² /gün IV, 8 doz	38-41, 45-48.günler	
	6-Tioguanin	60 mg/m ² /gün PO tek doz	36-49.günler	
	İT Metotreksat*	3 doz MSS tutulunda ek 2 doz	38, 45.günler 1, 18.günler	
İdame	6-Merkaptopürin	50 mg/m ² /gün PO tek doz		
	Metotreksat	20mg/m ² /gün (haftada bir) PO tek doz		
	İT Metotreksat*	4 haftada bir		

*İntratekal Metotreksat 1 yaş altı 6 mg, 1-2 yaş arası 8 mg, 2-3 yaş arası 10 mg, 3 yaş ve üzeri 12 mg / Sitarabin 1 yaş altı 16 mg, 1-2 yaş arası 20 mg, 2-3 yaş arası 26 mg, 3 yaş ve üzeri 30 mg / Prednizolon 1 yaş altı 4 mg, 1-2 yaş arası 6 mg, 2-3 yaş arası 8 mg, 3 yaş ve üzeri 10 mg
** Yüksek risk grubuna Protokol M yerine HR1-H2-HR3 blokları iki defa verilir

2.9. KOMPLİKASYONLAR

Yeni tedavi protokolleri ile sağkalım oranları arttıkça kemoterapötikler ve RT sonucu ortaya çıkan erken ve geç yan etkiler de daha fazla görülmeye başlanmıştır. Yan etkilerin ortaya çıkmasında kişiye ve hastalığa bağlı özellikler önemlidir. Yaş, bulguların başlamasından tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, lösemnin tipi, organ tutulumları varlığı, genetik polimorfizmlerin varlığı ve hastanın beslenme durumu yan etkilerin ortaya çıkması üzerinde etkilidir (45).

Tümör lizis sendromu, lökostaz, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiftit, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülsiyonlar, nöropatiler, kardiyomiyopati, pankreatit, ensefalopati, psikişik bozukluklar, ALL tedavisinde görülebilecek erken komplikasyonlardır (45).

Geç yan etkiler arasında endokrin bozukluklar (büyüme ve gelişme geriliği, gonadal yetmezlik, tiroid bozuklukları), karaciğere bozuklukları (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma), kardiyak problemler, nefrolojik problemleri (tübülopati, elektrolit bozuklukları), kemik problemleri (osteoporoz ve osteonekroz), metabolik problemler, SSS problemleri (öğrenme güçlüğü, psikolojik sorunlar) ve sekonder malignite gelişmesi yer almaktadır (45).

2.9.1. ALL'DE TROMBOZ VE KANAMA

Tromboz ve kanama akut lösemilerin en önemli komplikasyonlarındanıdır. ALL'de tromboz ve kanama fizyopatolojisini anlayabilmek için öncelikle normal hemostatik dengenin fizyolojisini iyi bilmemiz gerekmektedir.

Hemostaz, damar hasarı olan yerlerde kanın pıhtılaşmasını ve pıhtının sadece yaralanma bölgesiyle sınırlı kalmasını sağlayan aktif bir süreçtir (46). Kanın akışkanlığı sağlanırken bir yandan da damar hasarı sonrası kanamayı önlemek için kan pıhtısı oluşumuna izin verilir. Damar duvarında hasar oluştuğunda hemen hemostatik mekanizmalar devreye girer. Bu hemostatik mekanizmalar sırasıyla; vazokonstrüksiyon, primer / sekonder hemostaz ve fibrin oluşumudur. Bu sürecin herhangi bir aşamasındaki bozukluk trombüs veya kanamaya yol açabilir (45,47).

Vazokonstrüksiyon damar endotelinde oluşan hasara kaşı verilen ilk yanıtıdır. Hasar alan damar endotelinden tromboksan A2 (TxA2), nitrik oksit ve doku faktörü

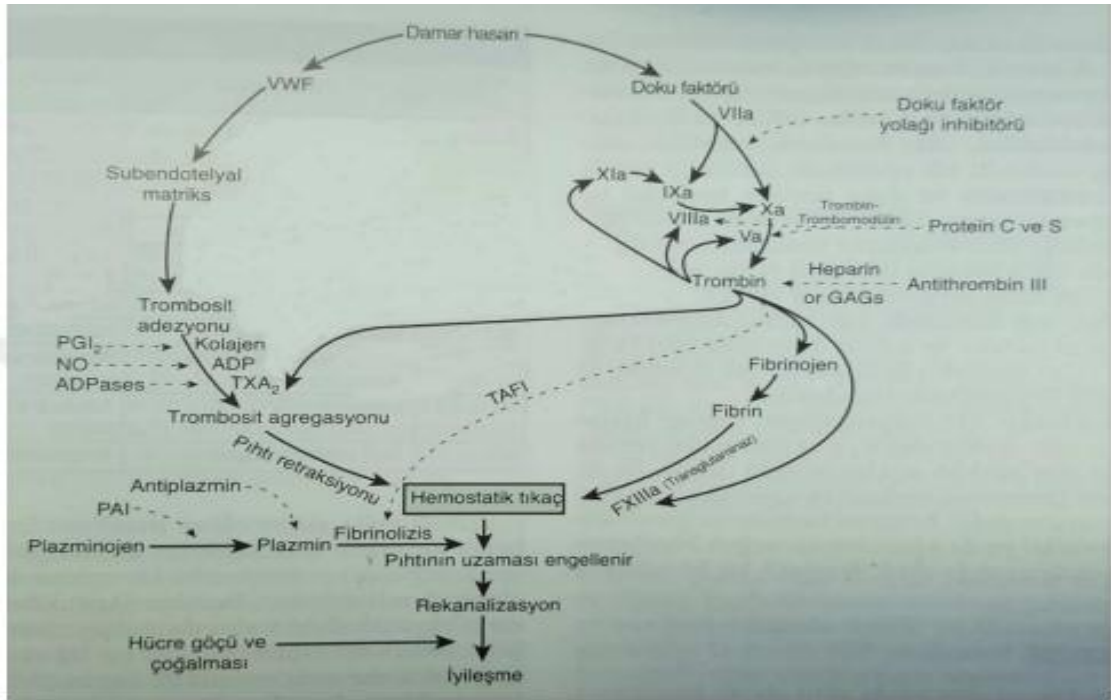
ortaya çıkar. TxA2 damar duvarında vazokontrüksiyon oluşturur. Endotel hasarı ile açığa çıkan kollajen primer hemostazı başlatırken, doku faktörü ise sekonder hemostazı başlatır.

Von Willebrand faktörü (vWF), subendotelyal matris proteinlerine temas ettiğinde şekil değiştirir. Trombositler yüzeylerinde bulunan glikoprotein (Gp) Ib-IX ve vWF aracılığıyla endotel altında bulunan kollajen fibrillerine yapışırlar. Trombositler kollajen ile temas ettikten sonra protein kinaz C aracılığıyla aktive olur ve adenosin difosfat (ADP), TxA2, vWF gibi mediyatörlerin salınımına neden olur. Açığa çıkan ADP+GpIIb-IIIa ile fibrinojen birleşir. Oluşan bu kompleks trombositleri bağlayarak agregasyona neden olur. Aynı zamanda başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombinde, trombosit agregasyonunu uyarır.

Doku faktörü vasküler hasar sonrasında açığa çıkan subendotelyal matris proteinlerinden biridir. Faktör VII (FVII)'ye bağlanır ve pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Aktif FVII (FVIIa) kalsiyum ve fosfolipid ile birlikte FX'u, FXa'ya çevirir. Aynı zamanda FVIIa ile doku faktörü birlikte FIX'u uyararak intrinsek yolağın aktivasyonunu sağlar. Diğer yandan faktör XII'nin (FXII) bozulmuş damar yüzeyi veya negatif yüklü yüzey tarafından aktifleştirilmesiyle intrinsek yolak uyarılabilir. FXIIa; FXI'i aktif şekli olan FXIa'ya ve prekallikreini, aktif şekli olan kallikreine dönüştürür. Kallikreinde yüksek molekül ağırlıklı kininojeni parçalayarak bradikinini oluşturur. FXIa'da yüksek molekül ağırlıklı kininojen eşliğinde FIX'u aktifleştirir. FIXa, FVIII ile beraber FX'u FXa'ya çevirir. FXa FVa ile birlikte, kalsiyum ve fosfolipit eşliğinde protrombini trombine dönüştürür. Trombinde; trombositleri, FV ve FVIII'i aktifleştirir, fibrinojeni fibrine dönüştürür. FVa ve FVIIIa kofaktörü oldukları FIXa ve FXa'nın etkilerini artırır. Böylece koagülasyon reaksiyonlarını hızlandırır, trombin oluşumu artar ve hemostatik tıkaç oluşur. Trombin ve fibrinojen eşliğinde FXIII aktive olur. FXIIIa, trombin etkisi ile oluşan fibrin monomerleri arasında köprüler oluşturarak fibrini daha stabil hale getirir (48).

Prokoagulan proteinlerin fonksiyonlarını inhibe eden ya da düzenleyen doğal antikoagulan proteinler vardır. Önemli doğal antikoagulan proteinler; antitrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) ve doku faktör yolu inhibitörüdür (tissue factor pathway inhibitör; TFPI) (49). Antitrombin asıl olarak FXa ve trombini, daha az bir miktarda FIXa, FXIa ve FXIIa'yı düzenleyen bir serin proteaz inhibitörüdür.

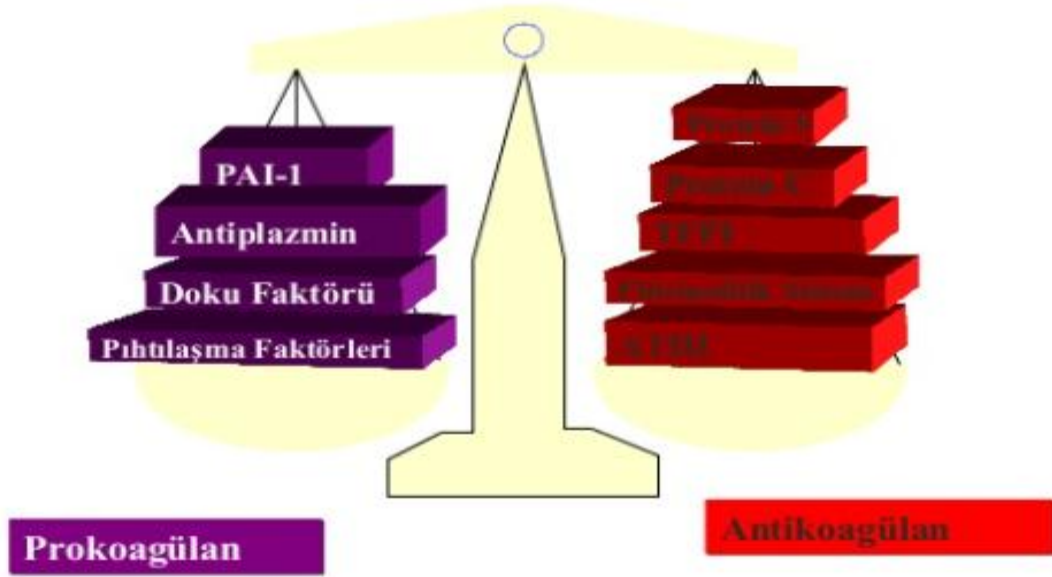
Akmakta olan kandaki trombin sağlam endotelle karşılaştığında trombin endotelial reseptörü olan trombomoduline bağlanır. Trombin-trombomodulin kompleksi daha sonra PC'yi aktive PC'ye dönüştürür. Kofaktör PS varlığında aktive PC proteolize uğrar, FVa ve FVIIIa 'yı inaktive eder. İnaktive FVa aslında pıhtılaşmayı inhibe eden bir fonksiyonel antikoagülandır. TFPI, FVIIa ve doku faktörü yoluyla FX aktivasyonunu sınırlandırır ve doku faktörü ve FVIIa'nın aktivasyon yerini FIX'a kaydırır. Stabil bir fibrin-trombosit tıkaçı oluşuktan sonra fibrinolitik sistem pıhtının büyümesini sınırlandırır ve vasküler bütünlüğü tekrar sağlamak için pıhtıyı parçalar (fibrinolizis). Plazminojenden ürokinaz benzeri ya da doku tipi plazminojen aktivatörü ile üretilen plazmin fibrin pıhtıyı parçalar. Fibrin pıhtının çözülme sürecinde fibrin parçalanma ürünleri oluşturulur. Fibrinolitik yol plazminojen aktivatör inhibitörleri ve alfa-2 antiplazmin yanında trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörleri (TAFI) tarafından da düzenlenir(Şekil 2)(49).



Şekil 2. Hemostaz fizyolojisi (49)

Hemostaz mekanizması damarlarda dolaşan kanın sıvı durumda tutulmasını sağlar. Hemostatik denge terazisinin bir kefesinde; pıhtılaştırıcı (prokoagülan) ve fibrinolizi inhibe edici (antifibrinolitik) güçler, diğer kefesinde ise; pıhtılaşmayı

inhibe edici (antikoagülan) ve fibrin eritici (profibrinolitik) güçler bulunur. Prokoagülan ve/veya antifibrinolitik aktivite arttığında ya da antikoagülan ve/veya profibrinolitik mekanizmalar yetersiz kaldığında terazinin ibresi tromboz yönüne kayar (Şekil 3)(50).



Şekil 3. Hemostaz dengesi

Eski Yunanca thrombos ‘pıhtı’, philein de ‘sevmek’ anlamına gelir. Trombofili ‘tromboza eğilim’ anlamında kullanılır. İlk kez Alman patolog Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında tromboz oluşumu için tarif edilen triad; kan akımında yavaşlama (staz), damar duvarında zedelenme (endotel hasarı) ve kanın koagülasyon yeteneğinin artmasından oluşmaktadır. Bugün de bu triad geçerliliğini korumaktadır (Şekil 4).



Rudolf Virchow



Endotel hasarı

Hiperkoagulabilite

Staz

Şekil 4. Virchow triadı

Tromboz, kalıtsal veya edinsel nedenler ile meydana gelen mortalite ve morbiditesi yüksek bir durumdur. Daha çok erişkin hastalığı olarak bilinmesine rağmen son yapılan araştırmalar trombozun çocukluklarda da nadir görölmediğini göstermiştir (51). Çocuklarda tromboembolik komplikasyonlar erişkin hastaların aksine daha çok kalıtsal faktörlerle bağıdır. Ancak çoğunlukla trombozun gelişmesi için kalıtsal eksikliğe ciddi bir hastalık (maligniteler, enfeksiyon, nefrotik sendrom), edinsel inhibitör eksiklikleri veya kateter gibi dış etkenlerin eşlik etmesi gerekir. Bu sebeple çocuklarda tromboembolik bir olay geliştiğinde protrombotik risk faktörlerini araştırılması gerekmektedir (51). Tromboza eğilim yaratan genetik hastalıklardan en sık aktive protein C rezistansına yol açan FVL mutasyonuna rastlanır. Türkiye’de trombozlu çocuk hastalarda FVL homozigotluğu oranı %5,6, heterozigotluk oranı %21,4’dür. Diğer kalıtsal hastalıklar PG 20210A mutasyonu, PC, PS ve AT eksikliği, homosistenemi ve daha nadir olarak disfibrinojenemiler, displasminojenemi, orak hücreli anemidir (Tablo 9)(52).

Ödem, kızarıklık, ciltte renk değişikliği, ısı artışı, ağrı, hassasiyet ve venöz belirginleşme derin ven trombozunda görülebilen klinik semptom ve bulgulardır. Santral venöz kateter (SVK) patensinin kaybına neden olan tromboemboli, trombozun çözülmemesi (%50), nüks, venöz akışın bozulması ve posttrombotik sendrom gibi ciddi morbitide ve mortaliteye neden olabilmektedir (53).

Lösemili hastalarda tromboz hastalığının doğasına, tedaviye ve genetik trombofili faktörlerine bağlıdır (54). Lösemili hastalarda tromboz gelişiminin yaş ve cinsiyetle ilişkisi gösterilememiştir (55).

Tablo 9. Çocukluk çağında sık görülen genetik ve edinsel trombotik risk faktörleri

Edinsel Risk Faktörleri	Kalıtsal Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Santral venöz katater • Enfeksiyon • İnflamatuar hastalıklar • Malignite • Travma • Dehidratasyon, şok • Total paraneural beslenme • Cerrahi girişimler • İmmobilizasyon veya paralizisi • Östrojen alımı ve gebelik • Diabetes mellitus • Siyanotik kalp hastalığı • Hiperlökositoz • Orak hücreli anemi • Antifosfolipit sendrom • Nefrotik sendrom • Ağır karaciğer hastalığı • Transplantasyon • Vaskülitler 	<ul style="list-style-type: none"> • AT eksikliği • PC eksikliği • PS eksikliği • APC direnci/FV Leiden mut. • Protrombin20210A mut. • Hiperhomosisteinemi • FVIII yüksekliği • Displazminojenemi • Disfibrinojenemi • Doku plazminojen aktivatör eksikliği • Heparin kofaktör II eksikliği • Trombomodulin gen mutasyonları • Histidinden zengin glikoprotein eksikliği veya yüksekliği • Plazminojen aktivatör inhibitör yüksekliği • Lipoprotein a yüksekliği

ALL'li çocuklarda VTE prevalansı; tanı yöntemleri, çalışma şekilleri ve kemoterapi protokollerindeki farklılıklarından dolayı %1-73 gibi geniş bir aralıkta

bildirilmiştir (57,58,59). Yapılan klinik çalışmalarda semptomatik VTE prevalansı %3-14 arasında bulunmuştur (58).

Asemptomatik derin ven trombozları için yapılan tarama çalışmalarında ise prevalans %37-73 arasında değişmektedir (4). ALL'li çocuklarda saptanan semptomatik VTE'lerin %33'ü venöz, %18'i serebral infarkt ya da inme şeklindedir. Yaklaşık yarısı SSS'ni ilgilendirir. SVK ilişkili üst ekstremitte venöz sistem trombozları %27 oranında saptanmıştır. Geri kalanlarını ise %7,7 alt ekstremitte, %2,2 yüzeysel VTE, %1 pulmoner emboli ya da sağ atriyal tromboz oluşturur (3). Asemptomatik vakaların %96,6'sı gibi çok büyük bir bölümü üst venöz sistemi, yalnızca %3,4'ü SSS'ni kapsar.

Tromboz; tümör hücreleri tarafından salınan prokoagulanlar, santral venöz kateterler, genetik yatkınlık, enfeksiyonlar ve sıklıkla kullanılan kemoterapötiklere bağlı olarak gelişir (60). Akut lösemili hastaların tanı zamanında FVIII, fibrinojen ve vWF artışı dışında diğer koagülasyon faktörleri genelde normal olarak bulunmuştur (6). Mitchell ve arkadaşları PS'yi yüksek, PC, prekallikrein ve FXIII düzeylerini ise belirgin olarak düşük saptamıştır (61). Tümör hücreleri prokoagulan molekülleri (kansere prokoagulan, doku faktörü), fibrinolitik molekülleri (doku plazminojen aktivatör, ürokinaz plazminojen aktivatör, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör, plazminojen aktivatör reseptör, plazminojen aktivatör inhibitör) ve inflamatuvar sitokinleri (interlökin 1, tümör nekrozis faktör, vasküler endotelial büyüme faktörü) sentezlerler. Ayrıca tümör hücreleri direkt ve indirekt etki ile endotelial hücreleri, trombositleri ve monositleri aktive ederek antikoagulan maddelerin azalışına, prokoagulan maddelerin ise artışına neden olurlar (62).

Akut lösemilerde hastalığın doğal etkileri yanında tedavide kullanılan protokoller tromboza eğilimi arttırmaktadır. Tedavinin ana ilaçlarından olan asparajinaz amonyak ve aspartik asitten bakteriler tarafından asparajin aminoasitine dönüştürülerek yapılır. Asparajinaz tedavisinin en iyi bilinen toksisitesi trombozun daha sıklıkla görüldüğü, tromboz veya kanama ile karakterize koagülopatidir. Asparajinaz tedavisinin çoğunlukla AT, plazminojen ve fibrinojen düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (8). Asparajinaz tedavisi PC, PS ve diğer hemostatik proteinlerin düzeyini düşürür. Miniero ve arkadaşları asparajinaz tedavisi ile AT,

fibrinojen, FIX ve FX düzeylerinde düşme ile beraber APTZ'de uzama saptamışlardır.

Steroidlerin hemostatik sistem üzerine etkisi asparajınazın etkisine benzer şekildedir.

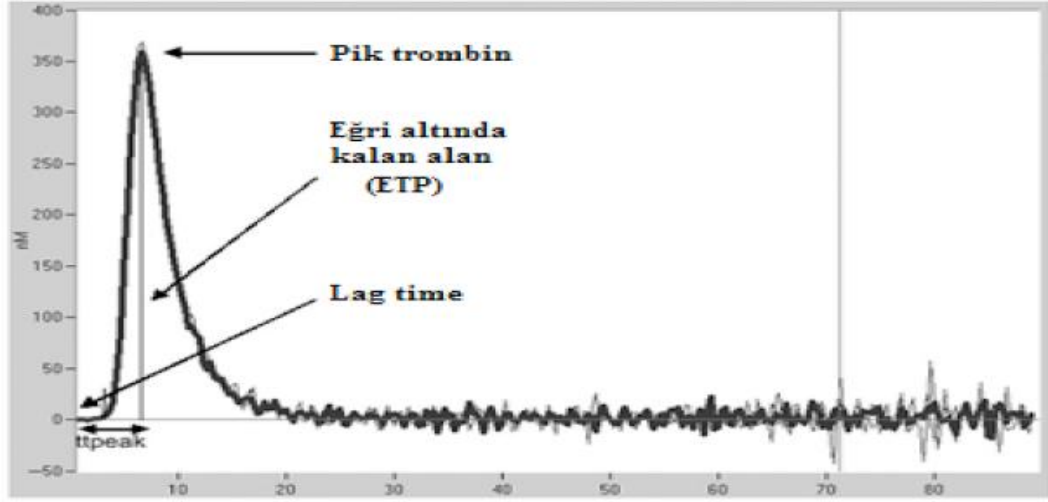
Prednizolon tedavisi sonucu antitrombin, protrombin, vWF ve FVIII düzeyleri yükselirken, fibrinojen ve plazminojen düzeyleri düşer. FVIII düzeyinin yüksek olması kanama zamanını, PZ ve APTZ'yi kısaltır (63). Deksametazon kullanılan kemoterapi protokollerinde tromboemboli görülme sıklığı % 1,7 iken, prednizolon kullanılan protokollerde tromboemboli sıklığı % 10 olarak saptanmıştır (55).

ALL'de kanamanın başlıca nedeni lösemik hücre çoğalmasına veya alınan sitotoksik tedaviye bağlı gelişen trombositopenidir. Ancak lösemik hücrelerden dolaşıma salınan prokoagulanlara, fibrinoliz aktivatörleri ve proteazlara bağlı olarak ortaya çıkan hemostatik değişikliklerin sonucunda koagulopatinin bir parçası olarak da görülebilir. Ayrıca kanama; sepsis ve karaciğer fonksiyonlarının bozukluğuna bağlı olarak koagülasyon proteinlerinin sentezinde bozulma gibi tedavi komplikasyonlarına bağlı da oluşabilir (64).

2.10. SERBEST TROMBİN ÖLÇÜMÜ (TGA)

TGA, trombosit zengin veya trombosit fakir plazma örneklerinde trombin konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklikleri ölçer (10). TGA'da trombin oluşumu, düşük konsantrasyonda rekombinan doku faktörü eklenerek tetiklenir. Oluşan trombin, ortamda bulunan floresan peptid substratı ayrıştırır, böylece florofor (floresan) serbestleşir. Ortaya çıkan floresan yoğunluğunun derecesi, trombin kalibratörü aracılığıyla eşdeğer trombin konsantrasyonuna (nM) dönüştürülerek trombin aktivitesi ölçülür (65). TGA ile mevcut olan aktif trombin miktarı ölçülür. Oluşan trombin konsantrasyonu - zaman eğrisi ve trombin oluşum parametreleri şekil 6'da gösterilmiştir.

TGA, pıhtı oluşum öncesi - sonrası güncel trombin konsantrasyonunu ölçer ve koagülasyon faktörlerindeki değişikliklere çok hassastır. TGA; faktör replasman tedavisinin in vivo etkisinin izlenmesine, tedavinin hastaya özgü ve optimal sürdürülmesine olanak verir (10).



Şekil 5. Trombin oluşum eğrisi

- 1) **Lag time:** Pik trombin düzeyinin %16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika)
- 2) **ETP:** Endojen trombin miktarı (ölçülen toplam trombin) (nM - dakika)
- 3) **Pik Trombin düzeyi:** Ölçülen en üst trombin miktarı (nM)
- 4) **Pik trombin zamanı:** Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika)
- 5) **Eđrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı** (dakika)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Bu araştırmada, yeni ALL tanısı almış olan çocuklarda tanı anında ve indüksiyon tedavisi sırasında serbest trombin düzeyleri ile tromboza eğilim arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji ve Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji kliniklerinde yapılan çok merkezli, prospektif ve kontrollü bir çalışmadır.

3.2 ETİK KURUL ONAYI

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan çalışma için 08.10.2019 tarih ve 17 sayılı kurul toplantısından (sayı: 60116787-020/71408) onay alınmıştır.

3.3 GÜÇ ANALİZİ

Referans çalışmada elde edilen büyüklüğün kuvvetli düzeyde olduğu ($dz=0.77$) görülmüştür. Bu düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 24 hasta alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

3.4 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalları tarafından takip ve tedavisi yapılmakta olan yeni tanı almış akut lenfoblastik lösemili çocuklar dahil edildi. Çalışma grubuna Pamukkale Üniversitesinden 13 hasta, Ege Üniversitesinden 11 hasta olmak üzere toplam 24 çocuk hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsine ALL BFM-2009 protokolü uygulanmıştır. Kontrol grubuna; hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer, akut ya da kronik sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, öz ve soygeçmişinde tromboz öyküsü tarif edilmeyen 23 sağlıklı çocuk alındı. Hasta aileleri çalışmayla ilgili olarak bilgilendirildi ve anne veya babalarından hastalarının çalışmaya katılımları konusunda yazılı bilgilendirilmiş olur alındı.

3.5 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalardan; kemoterapi protokolü başlanmadan önce ve induksiyon tedavisi başlandıktan sonra tedavinin 8. , 15. ve 33.günlerinde TGA ölçümü yapıldı. Her hasta için konvansiyonel hemostaz tetkikleri ve tromboz risk faktörleri olan; APTZ, PZ, d-dimer, fibrinojen, vWF, PC, PS, FVIII, FIX değerleri 0. -8. -15. ve 33.günlerde çalışıldı. Ayrıca tedaviye başlanmadan önce FVL ve protrombin mutasyonları çalışıldı. Kontrol grubundan sadece TGA ölçümü yapıldı. Testler için 2 cc'lik iki adet sitratlı tüplere ve bir adet EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı.

APTZ, PZ, fibrinojen, d-dimer, vWF, PC, PS, FVIII, FIX ölçümleri alınan sitratlı kan örneğinden ayrılan plazma ile kliniğimizde mevcut bulunan tam otomatik koagulometre (CA -1500 / Sysmex – Siemens) ile Siemens kitleri kullanılarak yapıldı.

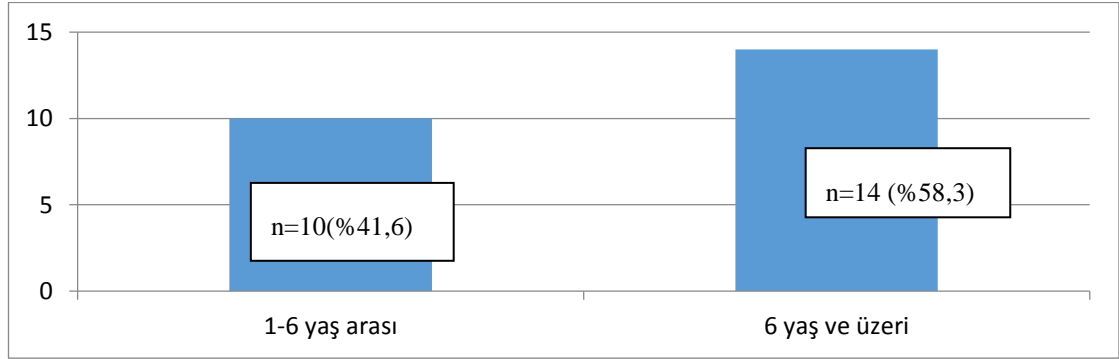
TGA testi mevcut cihazın çalışma tekniğinin örneklerin toplu halde çalışılmasına uygun olması nedeniyle ayrılan plazma örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüje edilip - 80 ° C 'de en çok 6 ay süreyle bekletildikten sonra Thrombinoscope (Calibrated Automated Thrombogram "CAT" / Maastricht - Hollanda) cihazı ve aynı firmanın kitleri çalışıldı.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın 14'ü (%57,4) erkek, 10'u (%42,6) kız, erkek/kız oranı 1,4'tü. Kontrol grubundaki 23 sağlıklı çocuğun 13'ü (%56,5) erkek, 10'u (%43,5) kız, erkek/kız oranı 1,3'tü. Hastaların tanı yaşı ortalaması $7 \pm 5,06$ yıl, ortanca değeri 8,5 (2 -17 yıl) yaştı. Bir-6 yaş arası 10 hasta (%41,6), 6 yaş ve üzeri ise 14 hasta (%58,3) vardı. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları

Hastaların en sık başvuru yakınmaları sırasıyla halsizlik, solukluk, iştahsızlık, ateş ve eklem ağrısıydı. Başvuru anında en sık saptanan bulgular sırasıyla hepatomegali (%84,3), splenomegali (%68,7) ve lenfadenopatiydi (%50). Hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. ALL tanısı alan hastaların başvuru anındaki semptom ve bulgularının sıklığı

BAŞVURU SEMPTOMLARI	Sayı (n)	Yüzde (%)
Halsizlik	19	79,1
Ateş	16	66,6
İştahsızlık	13	54,1
Solukluk	12	50
Eklem ağrısı	12	50
Peteşi/Ekimoz	7	31,7
Karın ağrısı	6	29,1
Kilo kaybı	6	29,1
Boyun şişliği	4	16,6
BAŞVURU BULGULARI	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hepatomegali	21	87,5
Splenomegali	18	75
Lenfadenopati	11	45,8
Testis tutulumu*	1	7,1

*Testis tutulumu sadece erkek hasta sayısına göre oranlanmıştır.

Tanı alan bütün hastalar ekstramedüller tutulum açısından kranial görüntüleme, ekokardiyografi, akciğer grafisi, abdomen USG ve erkek hastalar skrotal USG ile değerlendirildi. SSS tutulumu olan iki hastanın biri pre B hücreli ALL, diğeri T hücreli ALL idi. Ekokardiyografide üç hastada mitral yetmezlik, bir hastada patent foramen ovale, iki hastada pulmoner arter komşuluğunda mediastinel kitle saptandı. Akciğer grafisinde iki hastada mediastinal genişleme görüldü. Mediastinal genişleme saptanan iki hasta T hücreli ALL tanısı aldı. Batın USG’de 24 hastanın 21’inde hepatomegali, 18’inde splenomegali saptandı. Testis tutulumu olan hasta 4 yaşındaydı ve pre B hücreli ALL tanılıydı. Tablo 11’de hastaların tanı anındaki ekstramedüller tutulum açısından değerlendirme verileri özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların tanı anındaki ekstramedüller tutulum açısından değerlendirme sonuçları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akciğer grafisi / Toraks BT	24	
Normal	22	91,7
Mediastende genişleme	2	8,3
Ekokardiyografi	24	
Normal	18	75
Mitral yetmezlik	3	12,5
Mediastende kitle	2	8,3
Patent Foramen Ovale	1	4,2
Batın Ultrasonografisi	24	
Normal	3	12,5
Splenomegali	18	75
Hepatomegali	21	87,5
SSS tutulumu	2	8,3
Kraniyal MR Görüntüleme		
Normal	22	91,6
Patolojik bulgu	2	8,3
Skrotal Ultrasonografi	14	
Normal	13	92,8
Testis tutulumu	1	7,1

*Testis tutulumu sadece erkek hasta sayısına göre oranlanmıştır.

Tanı anında hastaların 16'sında (%66,7) WBC 20.000 /mm³ altında, üçünde (%12,5) 20.000 /mm³ ile 50.000/mm³ arasında, beşinde (%20,8) 50.000/mm³ üzerindedir. Tanı anındaki WBC aralığı Tablo 12'de gösterildi. Hastaların dördünde (%16,6) hiperlökositoz (WBC 100.000/mm³ üzerinde) vardı. Hastaların tanı anında Kİ blast oranı ortalama %94,3 ±4,6 idi.

Tablo 12. Tanı anındaki WBC aralığı

Tanı anında WBC	Sayı (n)	Yüzde (%)
• < 20.000 / mm ³	16	66,7
• 20.000-50.000/ mm ³	3	12,5
• > 50.000 / mm ³	5	20,8

Kİ akım sitometrik incelemelerine göre; 24 hastanın 21'i (%87, 5) B hücreli, üçü (%12, 5) T hücreli ALL tanısı aldı. B hücreli ALL tanısı alanların 19'u (%90, 4) CALLA pozitif, ikisi (%9,5) ise CALLA negatif pre B hücre alt tipindedir. T hücreli ALL hastalarının biri (%33, 3) pre T, ikisi (%66, 7) kortikal T hücreliydi.

Tanıda hastaların sayısal ve yapısal genetik değişikliklerini saptamak için Kİ örneğinden sitogenetik, FISH ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri yapıldı. Teknik aksaklıklar nedeniyle bir hastada FISH analizi yapılamadı. PCR analizi yapılan yirmi iki hastamızın üçünde t(12;21) ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) füzyon geni ve birinde t(1;19) TCF-PBX füzyon geni tespit edildi. Hastaların PCR analizlerine ait genetik sonuçlar Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların PCR analizlerine ait genetik özellikler

	Sayı(n)	Yüzde (%)
• t (12; 21) ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	3	13,6
• t (1; 19) TCF-PBX	1	4,5
• Normal	18	81,8

FISH analizi yapılan ve sonuçlanan 21 hastanın; 9'unda (%42,8) anormallik yok iken, 9'unda (%42,8) t(12; 21) ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) füzyon geni, bir

hastada (%4,7) t(4;11) MLL-AF4 füzyon geni, bir hastada (%4,7) t(9;22) BCR-ABL füzyon geni, bir hastada (%4,7) t(1; 19) TCF-PBX füzyon geni ve altı hastada (28,5) hiperdiploidi saptandı. Bir hastada P16 geninde (%4,7) delesyon tespit edildi. Hastaların ikisinde trizomi 8 (%9,5),birinde trizomi 10 ve 17saptandı. IGH gen yeniden düzenlenmesi 8 (%38) hastada tespit edildi. Hastaların birinde FISH analiz sonuçlarında trizomi 10, trizomi 17, 8q24, 21q21,11q23 ve 14q23 kopya sayısında artış olmak üzere multiple genetik anomaliler mevcuttu. Hastaların FISH analizi sonuçları Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Hastaların FISH analizi sonuçları

	Sayı(n)	Yüzde (%)
• t (12; 21) ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	9	42,8
• MYC gen trizomisi	2	9,5
• P16 delesyonu	1	4,7
• t (4; 11) MLL-AF4	1	4,7
• t (9; 22) BCR-ABL	1	4,7
• t (1; 19) TCF-PBX	1	4,7
• Hiperdiploidi	6	28,5
• Multiple genetik anomali	1	4,7
• Normal	9	42,8

Hastaların 19'undan tanı anında tromboza yatkınlık açısından kalıtsal risk faktörleri; FVL mutasyonu (FVG1691A), Protrombin 20210A mutasyonu (FIIG20210A), ve MTHFRC677T mutasyonları çalışıldı. Hastaların ikisinde (%10,4) FVG1691A heterozigot mutasyonu, birinde (%5,2) FIIG20210A heterozigot mutasyonu, 12'inde (%62,4) MTHFRC677T heterozigot ve ikisinde (%10,4) homozigot mutasyon saptandı. Sadece bir hastada (%5,2) mutasyon yoktu. Bir hastada hem FIIG20210A heterozigot mutasyonu hem de MTHFRC677T homozigot mutasyonu tespit edildi. Hastaların kalıtsal trombofili paneli sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların kalıtsal trombotik risk faktörleri

	Heterozigot (n/%)	Homozigot (n/%)
• FVG1691A	2(%10,5)	-
• FIIG20210A	1(5,2)	-
• MTHFRC677T	12 (%63,2)	2(%10,5)

Hastaların hepsinde port kateter mevcuttu. Tanıdan sonra ortalama 6 gün içinde bütün hastalara girişimsel radyoloji tarafından port kateteri takılmıştı.

Tedavinin 8. gününde prednizolona yanıt açısından hastaların periferik kan yaymaları değerlendirildi. On sekiz hastanın (%75) 8.gün periferik kan yaymasında blast sayısı $<1000 /\text{mm}^3$ (prednizolona yanıt iyi) iken, 6 hastanın (%25) blast sayısı $>1000 /\text{mm}^3$ (prednizolona yanıt kötü) saptandı. On beşinci günde kemik iliği değerlendirilen hastaların 4'ü (%16,7) M1, 12'si (%50) M2, 8'i (%33,3) M3 idi. Otuz üçüncü gün kemik iliği değerlendirmesinde; 19 hasta (%79,2) M1, 3 hasta (%12,5) M2, 2 hasta (%8,3) M3'tü. Prognostik risk faktörlerine göre (tedavi yanıtları ve genetik özellikler)24 hastanın 5'i (%20,8) SRG, 9'u (%37,5) MRG ve 10'u (%41,7) HRG olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtları ve risk grupları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların 8., 15. ve 33.gün tedavi yanıtları ve risk grupları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
8.gün periferik blast sayısı		
<1000 /mm ³	18	75
>1000 /mm ³	6	25
15.gün kemik iliği		
M1	4	16,7
M2	12	50
M3	8	33,3
33.gün kemik iliği		
M1	19	79,2
M2	3	12,5
M3	2	8,3
Risk grubu		
Standart risk	5	20,8
Orta risk	9	37,5
Yüksek risk	10	41,7

M1:< %5 blast M2:%5-25 blast M3:≥ %25 blast

Çalışmaya dahil edilen hastalardan; tanı anında ve protokol IA induksiyon kemoterapisi sırasında (8., 15. ve 33. günlerde) WBC, ALS, ANS, HGB, PLT, APTZ, PZ, INR, fibrinojen, d-dimer, PC, PS, AT, FVIII, FIX, vWF, CRP değerlendirildi. Sedimentasyon ve homosistein düzeyi ise sadece tanı anında bakıldı. Tablo 17’de hastaların tanıdaki, 8., 15. ve 33. gündeki laboratuvar sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 17. Hastaların tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametreleri	Tanı		8. gün		15. gün		33. gün	
	Ortalama ± standart sapma	Median (minimum - maksimum)	Ortalama ± standart sapma	Median (minimum - maksimum)	Ortalama ± standart sapma	Median (minimum - maksimum)	Ortalama ± standart sapma	Median (minimum - maksimum)
WBC (/mm3)	54570 ± 99041,41	6250 (780 - 317250)	7653,75 ± 25115,25	1750 (260 - 124430)	1281,67 ± 1025,08	880 (190 - 3500)	1585,65 ± 849,01	1300 (390 - 3290)
ALS (/mm3)	28455,65 ± 63858,06	4390 (480 - 237160)	5110,83 ± 16265,53	880 (160 - 80210)	645 ± 532,83	500 (90 - 2390)	707,83 ± 398,64	760 (120 - 1470)
ANS (/mm3)	7634,35 ± 32142,24	630 (30 - 155000)	807,92 ± 1078,01	430 (50 - 4740)	590 ± 793,92	300 (50 - 2900)	783,04 ± 697,3	670 (20 - 2870)
HGB (g/dL)	8,12 ± 2,94	7,8 (3,8 - 15,9)	9,33 ± 2,14	8,9 (6,3 - 16,2)	9,16 ± 1,25	8,8 (7,8 - 12,2)	9,29 ± 1,02	9,4 (7,7 - 11,2)
PLT (/mm3)	71208,33 ± 72674,96	46500 (12000 - 293000)	89625 ± 80398,9	69500 (14000 - 295000)	103666,67 ± 83790,98	89500 (13000 - 421000)	187913,04 ± 139076,47	156000 (21000 - 695000)
APTZ(saniye)(20-38)	26,2 ± 4,12	26,1 (20,2 - 36,7)	23,56 ± 2,67	22,85 (18,8 - 31,4)	28,63 ± 5,57	27,3 (21,2 - 43,1)	28,46 ± 6,09	28,05 (19,2 - 40,4)
PZ(saniye)(10,2-14,4)	13,13 ± 2,04	12,8 (10,4 - 18,6)	12,64 ± 2,25	12,25 (8,5 - 21)	13,65 ± 1,63	13,45 (9,9 - 16,5)	12,76 ± 2,41	12,2 (10 - 20,9)
INR (0,85-1,1)	1,11 ± 0,18	1,1 (0,89 - 1,58)	1,07 ± 0,21	1,04 (0,73 - 1,9)	1,15 ± 0,15	1,12 (0,85 - 1,4)	1,08 ± 0,23	1,03 (0,8 - 1,9)
FİBRİNOJEN(mg/dL)(200-393)	296,75 ± 89,8	279 (177 - 505)	126,75 ± 54,85	112 (41 - 259)	82,13 ± 32,86	87,5 (30 - 154)	136,54 ± 108,99	104,5 (30 - 531)
D-DİMER(ng/mL DDU) (0-243)	1877 ± 2338,09	1040 (97 - 10423)	846,36 ± 1004,51	393 (21 - 4472)	580,25 ± 807,69	247 (32 - 3152)	819,08 ± 1131,65	321 (23 - 4476)
PC (%) (70-140)	89,08 ± 25,1	91,5 (27 - 149,8)	152,51 ± 34,93	150,4 (86 - 222)	117,2 ± 21,45	118,5 (79 - 150,1)	116,32 ± 27,92	118 (51 - 151)
PS (%) (74-146)	60,06 ± 20,76	61,7 (20,5 - 109,6)	80,31 ± 32,39	82 (24,6 - 181)	53,73 ± 16,98	52,4 (27,3 - 97,2)	60,53 ± 17,52	57,95 (30,1 - 93,4)
AT (%) (83-125)	101,26 ± 18,64	100,9 (51 - 147)	119,23 ± 23,7	123,55 (58,8 - 158)	86,16 ± 14,41	89,2 (55,2 - 113)	78,42 ± 26,14	80,3 (29 - 122,6)
FVIII (%) (50-150)	165,03 ± 52,02	155 (94,2 - 349,4)	142,84 ± 35,51	148,2 (83,7 - 217,3)	121,08 ± 29,33	115,9 (69,5 - 155)	146,55 ± 25,38	155 (82,1 - 206,5)
FIX (%) (65-150)	110,22 ± 28,24	107,15 (74,1 - 201,4)	136,15 ± 38,55	154,7 (59,1 - 199,7)	86,2 ± 22,6	88,45 (47,1 - 146,5)	91,79 ± 36,79	82,2 (38,2 - 178,1)
vWF(%) (42-176)	155,14 ± 47,51	164,2 (81,3 - 249,1)	130,2 ± 37,77	132,9 (66 - 199,5)	129,63 ± 38,01	121,5 (76 - 199,5)	171,41 ± 42,31	188,7 (84,3 - 229)
CRP (mg/dL) (<5)	28,77 ± 34,77	15,92 (0,3 - 117,96)	1,34 ± 2,61	0,42 (0,01 - 12,1)	0,84 ± 0,96	0,42 (0 - 3,67)	6,1 ± 13,87	0,7 (0,08 - 60,36)
HOMOSİSTEİN	16,95 ± 11,14	13,26 (6,38 - 46,04)	-	-	-	-	-	-
SEDİMENTASYON(1saat)	46,52 ± 41,49	32 (3 - 135)	-	-	-	-	-	-

WBC: Lökosit, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PZ: Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio, PC: Protein C, PS: Protein S, AT: Antitrombin, FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX, vWF: von Willebrand faktör, CRP: C-Reaktif protein), DDU: D-dimer Ünite

Serbest Trombin Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kemoterapi protokolü başlanmadan önce ve indüksiyon tedavisi başlandıktan sonra tedavinin 8. , 15. ve 33.günlerinde olmak üzere 4 kez ve sağlıklı kontrol grubunda 1 kez TGA ölçümü yapıldı.

Hasta grubunun tanı anındaki TGA parametrelerinin ortalama değerleri; lag time $4,96 \pm 2,49$ (3,28-15,31) dakika, pik trombin düzeyi $274,56 \pm 127,12$ (60,22-662,76) nM, pik trombin zamanı $7,83 \pm 2,96$ (4,95-19,31) dakika, ETP $1476,5 \pm 797,4$ (372-3984) nM-dakika ve kuyruk başlangıcı zamanı $24,38 \pm 10,78$ (13-56) dakika olarak saptandı.

Kontrol grubunun TGA parametrelerinin ortalama değerleri ise; lag time $3,73 \pm 0,76$ (2,67-5,67) dakika, pik trombin düzeyi $446,04 \pm 121,46$ (285,53-813,96) nM, pik trombin zamanı $6,7 \pm 1,16$ (5,33-9) dakika, ETP $2402,22 \pm 610,01$ (1422-3782) nM-dakika ve kuyruk başlangıcı zamanı $20,96 \pm 3,88$ (15-34) dakika bulundu.

Hastaların tanı anındaki lag time değerleri kontrol grubuna göre anlamlı uzun iken, pik trombin düzeyi ve ETP değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Tablo 18’de hastaların tanı anındaki TGA parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 18. Hastaların tanı anındaki TGA sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

TGA	Çalışma(n=24)		Kontrol (n=23)		p
	Ortalama	Median (min -maks)	Ortalama	Median (min -maks)	
Lag time (dakika)	$4,96 \pm 2,49$	4,29 (3,28 - 15,31)	$3,73 \pm 0,76$	3,67 (2,67 - 5,67)	0,01*
Pik trombin düzeyi (nM)	$274,56 \pm 127,12$	269,69 (60,22 - 662,76)	$446,04 \pm 121,46$	417,67 (285,53 - 813,96)	<0,001*
Pik trombin zamanı (dk)	$7,83 \pm 2,96$	7,13 (4,95 - 19,31)	$6,7 \pm 1,16$	6,67 (5,33 - 9)	0,153
ETP(nM-dk)	$1476,5 \pm 797,4$	1321,5 (372 - 3984)	$2402,22 \pm 610,01$	2309 (1422 - 3782)	<0,001*
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	$24,38 \pm 10,78$	21 (13 - 56)	$20,96 \pm 3,88$	21 (15 - 34)	0,507

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastaların 8.gün ortalama lag time $4,64 \pm 1,32$ (2,95-9,3) dakika, pik trombin düzeyi $275,06 \pm 141,79$ (42,73-593) nM, pik trombin zamanı $8,38 \pm 1,96$ (2,59-12,97) dakika, ETP $1643,62 \pm 874,32$ (523-4188) nM-dakika ve kuyruk başlangıç zamanı $24 \pm 7,62$ (15-43) dakika olarak tespit edildi. Bu değerler kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında; lag time ve pik trombin zamanı anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP anlamlı düşüktü. Tablo 19’da hastaların 8.gün TGA parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Tablo 19. Hastaların 8. gün TGA parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

TGA	Çalışma(n=21)		Kontrol (n=23)		p
	Ortalama	Median (min - maks)	Ortalama	Median (min - maks)	
Lag time (dakika)	4,64 ± 1,32	4,33 (2,95 - 9,3)	3,73 ± 0,76	3,67 (2,67 - 5,67)	0,009*
Pik trombin düzeyi (nM)	275,06 ± 141,79	305,87 (42,73 - 593)	446,04 ± 121,46	417,67 (285,53 - 813,96)	<0,001*
Pik trombin zamanı (dk)	8,38 ± 1,96	8,29 (5,29 - 12,97)	6,7 ± 1,16	6,67 (5,33 - 9)	0,001*
ETP(nM-dk)	1643,62 ± 874,32	1707 (523 - 4188)	2402,22 ± 610,01	2309 (1422 - 3782)	<0,001*
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	24 ± 7,62	22 (15 - 43)	20,96 ± 3,88	21 (15 - 34)	0,283

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hasta grubunda 15.gün ortalama lag time $3,83 \pm 1$ (2,18-6) dakika, pik trombin düzeyi $250,71 \pm 88,79$ (84,93-367) nM, pik trombin zamanı $8,31 \pm 2,71$ (5,86-17,88) dakika, ETP $1793,86 \pm 468,59$ (862-2909) nM-dakika ve kuyruk başlangıç zamanı $28,5 \pm 9,33$ (16-55) dakika olarak ölçüldü. Bu değerler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; pik trombin zamanı ve kuyruk başlangıç zamanı anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP anlamlı düşüktü. Tablo 20’de hastaların 15.gün TGA parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. Hastaların 15. gün TGA parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

TGA	Çalışma(n=22)		Kontrol (n=23)		p
	Ortalama	Median (min - maks)	Ortalama	Median (min - maks)	
Lag time (dakika)	3,83 ± 1	3,69 (2,18 - 6)	3,73 ± 0,76	3,67 (2,67 - 5,67)	0,694
Pik trombin düzeyi (nM)	250,71 ± 88,79	257,63 (84,93 - 367)	446,04 ± 121,46	417,67 (285,53 - 813,96)	<0,001*
Pik trombin zamanı (dk)	8,31 ± 2,71	7,7 (5,86 - 17,88)	6,7 ± 1,16	6,67 (5,33 - 9)	0,01*
ETP(nM-dk)	1793,86 ± 468,59	1823,5 (862 - 2909)	2402,22 ± 610,01	2309 (1422 - 3782)	0,001*
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	28,5 ± 9,33	26 (16 - 55)	20,96 ± 3,88	21 (15 - 34)	<0,001*

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastaların 33.gün ortalama lag time $3,99 \pm 1,05$ (2,51-6,52) dakika, pik trombin düzeyi $253,51 \pm 110,32$ (23,57-440,8) nM, pik trombin zamanı $8,39 \pm 3$ (4,85-18,22) dakika, ETP $1713,36 \pm 555,13$ (500-2584) nM-dakika ve kuyruk başlangıç zamanı $29,09 \pm 13,48$ (15-56) dakika olarak ölçüldü. Bu değerler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; pik trombin zamanı anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP anlamlı düşüktü. Tablo 21’de hastaların 33.gün TGA parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Tablo 21. Hastaların 33. gün TGA parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

TGA	Çalışma(n=22)		Kontrol (n=23)		p
	Ortalama	Median (min - maks)	Ortalama	Median (min -maks)	
Lag time (dakika)	$3,99 \pm 1,05$	3,69 (2,51 - 6,52)	$3,73 \pm 0,76$	3,67 (2,67 - 5,67)	0,345
Pik trombin düzeyi (nM)	$253,51 \pm 110,32$	257,31 (23,57 - 440,8)	$446,04 \pm 121,46$	417,67 (285,53 - 813,96)	<0,001*
Pik trombin zamanı (dk)	$8,39 \pm 3$	7,53 (4,85 - 18,22)	$6,7 \pm 1,16$	6,67 (5,33 - 9)	0,021*
ETP(nM-dk)	$1713,36 \pm 555,13$	1633 (500 - 2584)	$2402,22 \pm 610,01$	2309 (1422 - 3782)	<0,001*
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	$29,09 \pm 13,48$	23,5 (15 - 56)	$20,96 \pm 3,88$	21 (15 - 34)	0,07

TGA: Serbest trombin ölçümü, ETP: Endojen trombin miktarı

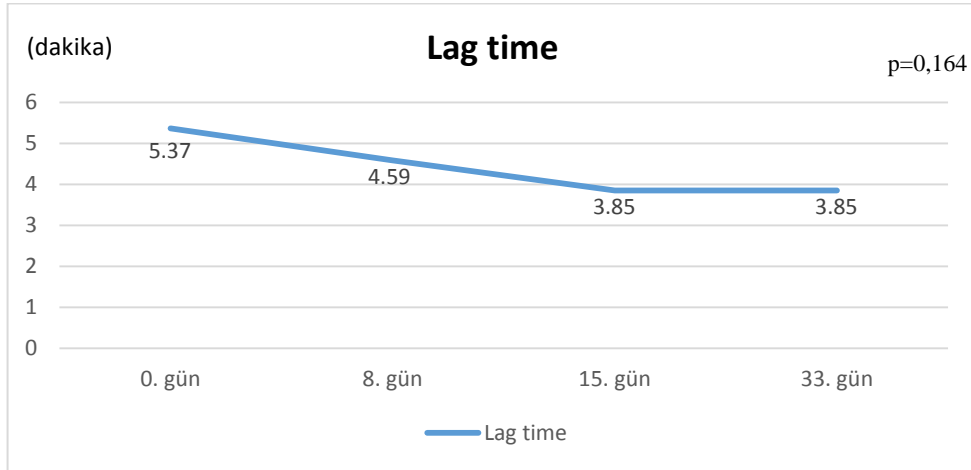
Hastalığın doğal seyri ve protokol süresince kullanılan kemoterapötiklerin TGA verilerine etkilerini saptayabilmek amacı ile tanı anı, 8. , 15. ve 33. gün TGA verileri, APTZ, PZ, INR, fibrinojen, d-dimer, PC, PS, AT, FVIII, FIX, vWF düzeyleri hasta grubu içinde karşılaştırıldı.

Lag time değerleri tanı anından 33. güne doğru kısalma eğiliminde olsa da bu kısalma anlamlı değildi. Pik trombin düzeyleri, pik trombin zamanı ve kuyruk başlangıç zamanı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ETP ‘de tanıdan itibaren 8. , 15. ve 33. günlerde anlamlı olarak artış vardı, bu anlamlılık tanı ile 15. gün ve tanı ile 33. gün verileri arasındaki farklardan kaynaklanmaktaydı. Tablo 22’de hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gün TGA sonuçları özetlenmiştir. Şekil 7 ve 8’de lag time ve ETP’nin tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün seyri gösterilmiştir.

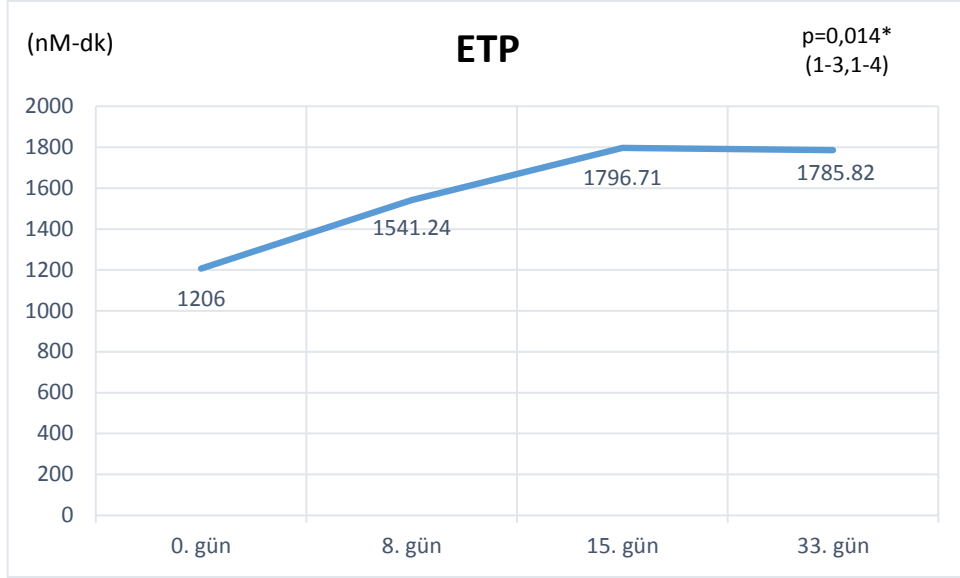
Tablo 22. Hastaların tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA	Tanı (n=17)	8.gün (n=17)	15.gün(n=17)	33.gün(n=17)	p
Lag time (dakika)	5,37 ± 2,87	4,59 ± 1,41	3,85 ± 1,03	3,85 ± 1,1	0,164
Pik trombin düzeyi (nM)	245,44 ± 107,95	264,3 ± 146,02	252,32 ± 87,74	274,91 ± 91,31	0,861
Pik trombin zamanı (dk)	8,36 ± 3,38	8,4 ± 2,02	8,57 ± 3	7,54 ± 1,73	0,610
ETP(nM-dk)	1206 ± 390,12	1541,24 ± 853,55	1796,71 ± 363,33	1785,82 ± 503,41	0,014* (0.gün-15.gün ve 0.gün-33.gün)
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	23,71 ± 12,12	24 ± 8,15	27,94 ± 10,04	25,88 ± 11,46	0,647

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı



Şekil 7. Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün ortalama lag time değerleri



ETP: Endojen trombin miktarı

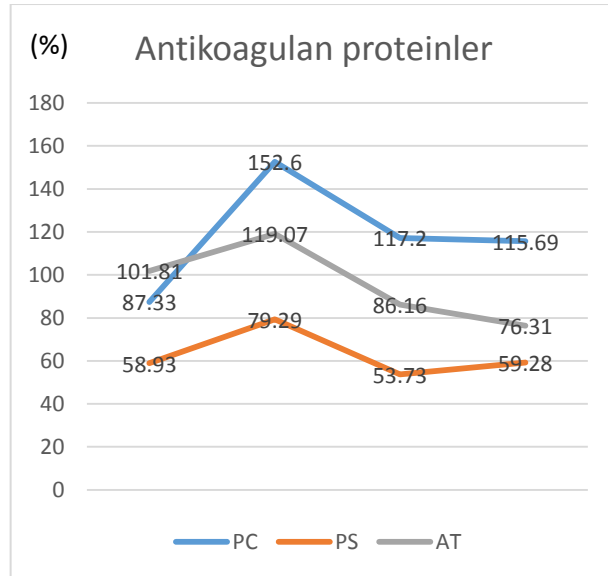
Şekil 8. Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün ortalama ETP değerleri

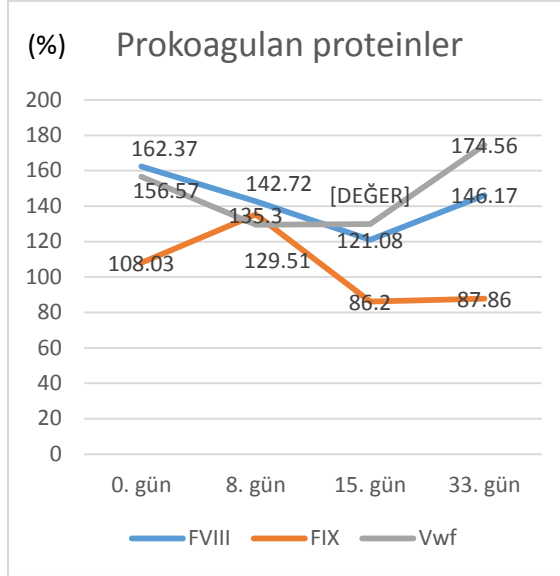
Çalışmamızda PC tanı anında normal aralıkta olup, 8. , 15. , 33. günlerde tanı anına göre anlamlı artış saptanmış, 8. günde normal aralıkların üstüne çıkmıştır. PS tanı anında normal aralığın altında saptanıp tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı artış göstermiş, 15. ve 33. günde tekrar normal aralığın altına düşmüştür. AT tanı anında normal aralıkta olup tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı artış saptandı, tedavinin 15. ve 33. günü ise tanı anına göre anlamlı düşüş göstermişti. Çalışmamızda FVIII tanı anında normal aralığın üst sınırında saptandı ve tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı düşüş gösterdi. FIX ise protokol IA boyunca normal aralıkta olup tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı arttı, tedavinin 15. ve 33. gününde ise 8. güne göre anlamlı düşüş gösterdi. Çalışmamızda d-dimer tanı anında normal değerlerin çok üzerinde saptanmış tedavinin 8.,15. ve 33. gününde normal değerlerin üzerinde saptanmasına rağmen tanı anına göre anlamlı düşüş göstermiştir. Fibrinojen tanı anında normal aralıkta olup tedavinin 8. 15. ve 33 günlerinde tanı anına göre anlamlı düşüş göstermişti. Tablo 23'te hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gün APTZ, PZ, INR, fibrinojen, d-dimer, PC, PS, AT, FVIII, FIX, vWF sonuçları özetlenmiştir. Şekil 9 ve 10'da antikoagulan ve prokoagulan proteinlerin protokol IA boyunca seyri gösterilmiştir.

Tablo 23.Hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gün APTZ, PZ, INR, fibrinojen, d-dimer, PC, PS, AT, FVIII, FIX, vWF sonuçları

(Normal değerler)	Tanı anı	8. gün	15. gün	33. gün	p
PC (%) (70-140)	87,33 ± 24,13	152,6 ± 35,7	117,19 ± 21,45	115,68 ± 28,37	<0,001* (1-2,1-3,1-4,2-3,2-4)
PS (%) (74-146)	58,92 ± 20,44	79,28 ± 32,72	53,72 ± 16,97	59,27 ± 16,79	<0,001*(1-2,2-3,2-4)
AT (%) (83-125)	101,81 ± 19,81	119,07 ± 24,26	86,15 ± 14,41	76,31 ± 24,8	<0,001 (1-2,1-3,1-4,2-3,2-4)
FVIII (%) (50-150)	162,36 ± 50,99	142,72 ± 36,33	121,08 ± 29,32	146,16 ± 25,9	0,001 (1-3,3-4)
FIX (%) (65-150)	108,03 ± 28,42	135,3 ± 39,24	86,2 ± 22,59	87,86 ± 32,35	<0,001 (1-2,2-3,2-4)
vWF (%) (42-176)	156,56 ± 47,86	129,5 ± 35,34	129,97 ± 37,15	174,55 ± 39,29	<0,001(2-4,3,4)
Fibrinojen (mg/dL)(200-393)	296,75 ± 89,8	126,75 ± 54,85	82,12 ± 32,86	136,54 ± 108,99	<0,001* (1-2,1-3,1-4,2-3)
D-dimer(ng/mL DDU) (0-243)	1949,86 ± 2362,61	834,29 ± 1025,3	580,24 ± 807,69	841,3 ± 1151,72	0,007*(1-2,1-3,1-4)
APTZ(saniye)(20-38)	26,19 ± 4,12	23,56 ± 2,66	28,62 ± 5,57	28,45 ± 6,08	< 0,001* (1-2,2-3,3-4)
PZ(saniye)(10.2-14.4)	13,12 ± 2,04	12,63 ± 2,25	13,64 ± 1,62	12,75 ± 2,41	0.230
INR(0,85-1,1)	1,11 ± 0,17	1,06 ± 0,21	1,14 ± 0,15	1,07 ± 0,22	0,383

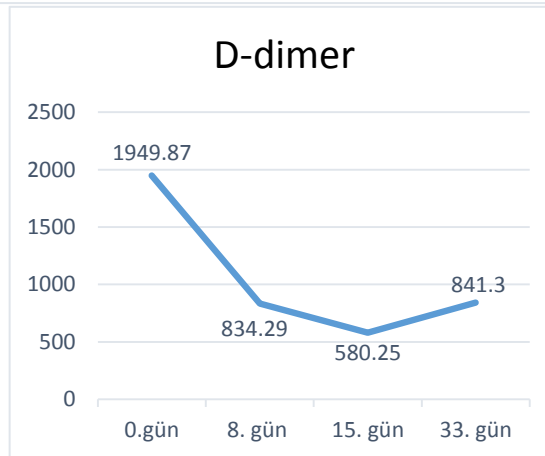
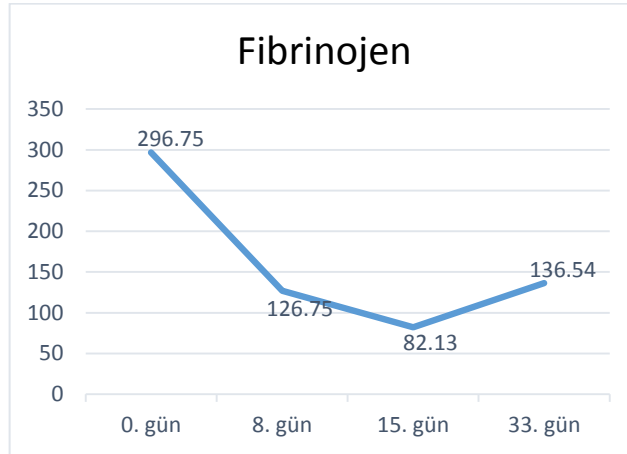
PC: Protein C, PS: Protein S, AT: Antitrombin, FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX, vWF: von Willebrand faktör, APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PZ: Protrombin zamanı, DDU: D-dimer Ünite





PC: Protein C, PS: Protein S, AT: Antitrombin, FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX, vWF: von Willebrand faktör

Şekil 9. Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün antikoagulan ve prokoagulan proteinlerin ortalama aktivite değerleri



Şekil 10. Hastaların tanı anı, 8. gün, 15. gün ve 33. gün ortalama fibrinojen ve d-dimer değerleri

Hastaların tanı anında, 8. gün, 15. gün ve 33. gün TGA parametreleri ile WBC, ALS, ANS, HGB, PLT, APTZ, PZ, sedimentasyon, CRP, fibrinojen, d-dimer, PS, PC, AT, FVIII, FIX, vWF, homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi.

Tanı anında; lag time ile PS ($r=0,617,p=0,001$), FVIII ($r=0,413,p=0,045$), FIX ($r=0,420,p=0,041$) ve pik trombin zamanı ile PS ($r=0,454,p=0,026$) arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı.

İndüksiyon tedavisinin 8. gününde; pik trombin düzeyi ile d-dimer ($r=0,504,p=0,02$), pik trombin zamanı ile HGB ($r=0,499,p=0,021$), ETP ile d-dimer ($r=0,530,p=0,013$), Kuyruk başlangıç zamanı ile PT ($r=0,673,p=0,001$), INR ($r=0,648,p=0,001$) arasında pozitif korelasyon vardı. Pik trombin düzeyi ile HGB ($r=-0,558,p=0,009$), ETP ile PS ($r=-0,465, p=0,034$), kuyruk başlangıç zamanı ile FIX ($r=-0,582,p=0,007$) negatif koreleydi.

İndüksiyon tedavisinin 15. Gününde; pik trombin düzeyi ile PS ($r=0,455,p=0,033$) anlamlı pozitif korelasyon vardı. Lag time ile PS ($r=-0,460,p=0,031$), vWF ($r=-0,452,p=0,04$); pik trombin zamanı ile PS ($r=-0,534,p=0,01$), FVIII ($r=-0,480,p=0,027$), vWF ($r=-0,526,p=0,014$); ETP ile PLT ($r=-0,552,p=0,008$), ANS ($r=-0,482,p=0,023$), WBC ($r=-0,564,p=0,006$); kuyruk başlangıcı zamanı ile PC ($r=-0,439,p=0,041$), PS ($r=-0,470,p=0,029$), Faktör XIII ($r=-0,460,p=0,036$), vWF ($r=-0,591,p=0,005$) anlamlı negatif koreleydi.

İndüksiyon tedavisinin 33. gününde; lag time ile fibrinojen ($r=0,433,p=0,044$), d-dimer ($r=0,541,p=0,009$), PC ($r=0,541,p=0,009$), PS ($r=0,502,p=0,017$), AT ($r=0,481,p=0,032$), FIX ($r=0,570,p=0,007$) ve pik trombin zamanı ile AT ($r=0,538,p=0,014$) anlamlı pozitif korele iken; lag time ile APTZ ($r=-0,651,p=0,01$), PZ ($r=-0,497,p=0,019$), INR ($r=-0,497,p=0,019$); pik trombin zamanı ile PZ ($r=-0,508,p=0,01$), INR ($r=-0,477,p=0,025$) ve kuyruk başlangıç zamanı ile PS ($r=-0,445,p=0,038$) anlamlı negatif koreleydi.

Hastaların TGA verileri cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında; tanıda kuyruk başlangıç zamanı erkeklerde kızlara göre anlamlı uzun ve 33. gün ETP değerleri erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti. Tablo 24'te cinsiyete göre TGA verilerine karşılaştırılmıştır.

Tablo 24. Hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verilerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

TGA		Tanı anı (n=14/10)**	8.gün (n=13/8)	15.gün (n=12/10)	33.gün (n=12/10)
Lag time (dakika)	Erkek	5,37 ± 3,16	4,55 ± 0,9	3,88 ± 1,18	3,91 ± 1,07
	Kız	4,38 ± 0,86	4,79 ± 1,89	3,76 ± 0,79	4,06 ± 1,06
	p	0,666	0,595	0,923	0,674
Pik trombin düzeyi (nM)	Erkek	266,75 ± 152,97	286,33 ± 148,91	237,17 ± 101,1	288,11 ± 102,18
	Kız	285,5 ± 85,23	256,74 ± 137,14	266,96 ± 73,25	212 ± 110,11
	p	0,508	0,697	0,674	0,123
Pik trombin zamanı (dk)	Erkek	8,25 ± 3,76	8,05 ± 1,64	8,50 ± 3,46	7,76 ± 1,71
	Kız	7,22 ± 1,12	8,93 ± 2,41	8,08 ± 1,52	9,14 ± 4,03
	p	0,977	0,547	0,722	0,722
ETP(nM-dk)	Erkek	1572,29 ± 1010, 14	1831 ± 1014,11	1733 ± 553,57	1908,75 ± 57425
	Kız	1342,40 ± 341,73	1368,38 ± 530,31	1866,9 ± 356,27	1478,9 ± 451,68
	p	0,977	0,277	0,314	0,043*
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	Erkek	27,86 ± 13,1	23,61 ± 5,56	30,67 ± 11,91	24,5 ± 8,46
	Kız	19,5 ± 1,96	24,62 ± 10,59	25,9 ± 4,01	34,6 ± 16,58
	p	0,031*	0,750	0,722	0,314

** n= erkek/kız, TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

ALL’de risk gruplarının belirlenmesinde kullandığımız yaş gruplarının (1-6 yaş arası ve 6 yaş üzeri hastalar) TGA parametreleri karşılaştırıldı. TGA parametreleri ile yaş grupları arası anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların tanı anındaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verilerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

TGA		Tanı anı (n=11/13)**	8.gün (n=9/12)	15.gün (n=9/13)	33.gün (n=10/12)
Lag time (dakika)	1 ≤ yaş <6	4,11 ± 0,46	4,74 ± 0,73	3,96 ± 0,78	4,1 ± 0,91
	6 ≤ yaş	5,68 ± 3,23	4,57 ± 1,67	3,74 ± 1,15	3,89 ± 1,18
	p	0,228	0,148	0,471	0,283
Pik trombin düzeyi (nM)	1 ≤ yaş <6	325,75 ± 132,56	293,96 ± 99,34	285,89 ± 70,75	257,96 ± 122,13
	6 ≤ yaş	231,25 ± 109,05	260,89 ± 169,89	226,355 ± 94,27	249,8 ± 104,87
	p	0,119	0,422	0,144	0,628
Pik trombin zamanı (dk)	1 ≤ yaş <6	6,93 ± 0,78	8,31 ± 1,03	7,71 ± 1,13	9,08 ± 3,98
	6 ≤ yaş	8,58 ± 3,86	8,44 ± 2,49	8,73 ± 3,39	7,81 ± 1,84
	p	0,361	0,754	0,896	0,771
ETP(nM-dk)	1 ≤ yaş <6	1743,45 ± 853,75	1714 ± 721,49	1859,44 ± 507,87	1649,3 ± 585,77
	6 ≤ yaş	1284,46 ± 723,97	1590,83 ±1002,11	1748,46 ± 454,8	1766,75 ± 549,39
	p	0,167	0,651	0,794	0,456
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	1 ≤ yaş <6	22,09 ± 5,28	20,67 ± 3,28	24,89 ± 3,55	28,3 ± 13,2
	6 ≤ yaş	26,31 ± 13,80	26,5 ± 9,05	31 ± 11,29	29,75 ± 14,26
	p	0,910	0,219	0,292	0,872

**n=(1 ≤ yaş <6)/(6 ≤ yaş), TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

T hücreli ALL'de yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle TGA verileri pre B hücreli ALL hastalar ile karşılaştırılmadı. Sadece ortalama değerler hesaplandı.(Tablo 26).

Tablo 26. T hücreli ve pre B hücreli ALL hastalarının tanıdaki 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verileri

TGA		Tanı anı (n=3/21)**	8.gün (n=3/18)	15.gün (n=3/19)	33.gün (n=2/20)
Lag time (dakika)	T hücreli	3,75 ± 0,51	4,06 ± 1,17	3,56 ± 2,11	3,59 ± 0,37
	pre B hücreli	5,13 ± 2,61	4,74 ± 1,35	3,87 ± 0,80	4,02 ± 1,09
Pik trombin düzeyi (nM)	T hücreli	280,35 ± 123,47	257,57 ± 156,35	170,71 ±113,42	303,71 ± 55,11
	pre B hücreli	273,74 ± 130,58	277,98 ± 143,92	263,34 ± 80,82	248,49 ± 114,02
Pik trombin zamanı (dk)	T hücreli	5,75 ± 0,71	6,85 ± 2,15	7,68 ± 3,15	6,59 ± 0,11
	pre B hücreli	8,12 ± 3,04	8,63 ± 1,87	8,4 ± 2,71	8,57 ± 3,09
ETP(nM-dk)	T hücreli	1673,33 ± 1504,99	1558,33 ± 811,49	1473,33 ± 795,70	1971,5 ± 456,08
	pre B hücreli	1447,95	1657,83 ± 905,74	1844,47 ± 407,42	1687,55 ± 567,4
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	T hücreli	22 ± 12,29	29,33 ± 4,72	38 ± 14,93	24 ± 4,24
	pre B hücreli	24,71 ± 10,84	23,11 ± 7,74	27 ± 7,71	29,6 ± 14,03

**n= T hücreli ALL / pre B hücreli ALL, TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Prognostik önemi olan tanı anındaki WBC sayısına göre hastaları $<20.000/\text{mm}^3$ ve $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olmak üzere iki grupta inceledik. Bu iki grup tanıdaki 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 27). WBC $<20.000/\text{mm}^3$ olan grupta tanıdaki lag time ve pik trombin zamanı anlamlı olarak daha uzun saptandı (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,038$).

Tablo 27. Tanı anındaki WBC sayısına göre tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA	WBC	Tanı anı (n=16/8)**	8.gün (n=14/7)	15.gün (n=15/7)	33.gün (n=16/6)
Lag time (dakika)	<20.000/mm ³	5,48 ± 2,91	4,84 ± 1,52	3,66 ± 0,77	3,85 ± 1,1
	≥20.000/mm ³	3,92 ± 0,58	4,25 ± 0,73	4,20 ± 1,37	4,34 ± 0,85
	p	0,045*	0,743	0,237	0,154
Pik trombin düzeyi (nM)	<20.000/mm ³	254,26 ± 103,96	255,62 ± 154,62	249,4 ± 83,78	248,41 ± 102,39
	≥20.000/mm ³	315,17 ± 164,64	313,92 ± 112,11	253,52 ± 105,83	267,1 ± 139,14
	p	0,528	0,197	0,945	0,641
Pik trombin zamanı (dk)	<20.000/mm ³	8,50 ± 3,38	8,80 ± 2,04	8,36 ± 3,06	8 ± 2,28
	≥20.000/mm ³	6,46 ± 1,02	7,54 ± 1,57	8,2 ± 1,94	9,41 ± 4,52
	p	0,038*	0,255	0,630	0,914
ETP(nM-dk)	<20.000/mm ³	1325,43 ± 403,02	1494,5 ± 901,99	1741,27 ±335,79	1698,94 ±515,36
	≥20.000/mm ³	1778,62 ± 1258,83	1941,86 ± 793,53	1906,57 ± 695,47	1751,83 ± 703,61
	p	0,834	0,128	0,368	0,641
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	<20.000/mm ³	25,87 ± 12,20	23,64 ± 8,61	27,2 ± 8,68	29,25 ± 14,88
	≥20.000/mm ³	21,37 ± 6,88	24,71 ± 5,68	31,28 ± 10,76	28,67 ± 9,93
	p	0,350	0,400	0,210	0,367

**n=(<20.000/mm³) / (≥20.000/mm³), TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastaların indüksiyon tedavisinin 8. gününde prednizolona yanıtları değerlendirildi. On sekiz hastada (%75) periferik kanda mutlak blast sayısı <1000 /mm³ (iyi yanıt) iken, altı hastada (%25) ≥1000 /mm³ (kötü yanıt) idi.

Prednizolona iyi ve kötü yanıtı hastaların TGA verileri karşılaştırıldı. TGA parametreleri bakımından bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Hastaların indüksiyon tedavisinin 8. günündeki periferik kan mutlak blast sayısına göre tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verilerinin karşılaştırılması

TGA	8.gün periferik kan yaymasında blast sayısı	Tanı anı (n=18/6)**	8.gün (n=16/5)	15.gün (n=16/6)	33.gün (n=18/4)
Lag time (dakika)	<1000 /mm ³	5,26 ± 2,79	4,67 ± 1,5	3,77 ± 0,88	3,89 ± 0,86
	≥1000 /mm ³	4,07 ± 0,83	4,56 ± 0,49	3,98 ± 1,36	4,38 ± 1,81
	p	0,156	0,66	0,747	0,712
Pik trombin düzeyi (nM)	<1000 /mm ³	282,29 ± 138,57	252,16 ± 124,81	243,26 ± 72,92	265 ± 100,36
	≥1000 /mm ³	251,38 ± 90,47	348,33 ± 182,44	270,59 ± 128,47	267,1 ± 139,14
	p	0,721	0,153	0,329	0,386
Pik trombin zamanı (dk)	<1000 /mm ³	8,24 ± 3,25	8,63 ± 2,09	8,51 ± 2,94	8,03 ± 2,05
	≥1000 /mm ³	6,57 ± 1,37	7,57 ± 1,31	7,76 ± 2,09	9,98 ± 5,92
	p	0,104	0,275	0,802	0,774
ETP(nM-dk)	<1000 /mm ³	1468,22 ± 728,68	1490,13 ± 686,18	1789,38 ± 364,65	1787,33 ± 455,08
	≥1000 /mm ³	1501,33 ± 1249,5	2134,8 ± 1288,69	1805,83 ± 723,23	1380,5 ± 896,13
	p	0,871	0,208	0,971	0,484
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	<1000 /mm ³	24,78 ± 11,83	23,19 ± 7,6	28,56 ± 7,64	28,72 ± 14,1
	≥1000 /mm ³	23,17 ± 7,49	26,6 ± 7,92	28,33 ± 13,8	30,75 ± 11,84
	p	0,581	0,495	0,59	0,386

**n= (1.000/mm³) / (≥1.000/mm³) , TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastaların 15.gün Kİ değerlendirmelerine göre TGA parametreleri karşılaştırıldı. Kİ M1/M2 bir grup ve Kİ M3 diğer grup olmak üzere iki grupta incelendi. M3 grubunun tanıdaki lag time ve pik trombin zamanı M1/M2 grubuna göre anlamlı olarak daha kısaydı (Tablo 29).

Tablo 29. Hastaların 15. gün Kİ sonuçlarına göre (M1/M2 ve M3) tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA	15.gün Kİ aspirasyon değerlendirmesi	Tanı anı (n=16/8)**	8.gün (n=14/7)	15.gün (n=14/8)	33.gün (n=18/4)
Lag time (dakika)	M1/M2	5,54 ± 2,89	4,73 ± 1,57	3,84 ± 0,9	4,15 ± 1,03
	M3	3,79 ± 0,31	4,48 ± 0,66	3,80 ± 1,23	3,54 ± 1,03
	p	0,005*	1	0,764	0,294
Pik trombin düzeyi (nM)	M1/M2	259,49 ± 141,25	271,65 ± 160,5	248,56 ± 77,35	260,34 ± 110,28
	M3	304,7 ± 93,73	281,88 ± 105,44	254,48 ± 111,86	235,29 ± 118,66
	p	0,172	0,689	0,664	0,802
Pik trombin zamanı (dk)	M1/M2	8,59 ± 3,34	8,57 ± 2,26	8,45 ± 3,07	8,43 ± 2,1
	M3	6,29 ± 0,91	8,01 ± 1,22	8,06 ± 2,08	8,27 ± 4,95
	p	0,005*	0,743	0,973	0,178
ETP(nM-dk)	M1/M2	1401,56 ± 777,22	1723,21 ± 1017,46	1780,28 ± 384,14	1767 ± 536,39
	M3	1626,37 ± 869,62	1484,43 ± 510,68	1817,62 ± 619,4	1570,33 ± 630,38
	p	0,264	0,913	0,769	0,494
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	M1/M2	25,87 ± 12,2	24,93 ± 8,04	28,21 ± 8,48	28,87 ± 13,78
	M3	21,37 ± 6,84	22,14 ± 6,89	29 ± 11,29	29,67 ± 13,89
	p	0,417	0,287	0,103	0,971

**n= (M1/M2) / M3, M1:< %5 blast M2:%5-25 blast, M3: ≥ %25 blast, TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastalar 33.gün Kİ değerlendirmelerine göre M1 ve M2/M3 olmak üzere iki grupta incelendi. Bu iki grup arasında TGA parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30. Hastaların 33. gün Kİ sonuçlarına göre (M1 ve M2/M3)tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA	15.gün Kİ aspirasyon değerlendirmesi	Tanı anı (n=19/5)**	8.gün (n=17/4)	15.gün (n=17/5)	33.gün (n=18/4)
Lag time (dakika)	M1	5,22 ± 275	4,69 ± 1,45	4 ± 0,996	4,01 ± 1,06
	M2/M3	3,96 ± 0,22	4,45 ± 0,64	3,25 ± 0,98	3,85 ± 1,13
	p	0,265	0,965	0,101	0,967
Pik trombin düzeyi (nM)	M1	263,87 ± 136,28	262,86 ± 154,27	242,05 ± 87,37	260,13 ± 10755
	M2/M3	315,18 ± 82,06	326,92 ± 51,53	280,15 ± 97,21	223,75 ± 134,89
	p	0,265	0,317	0,359	0,837
Pik trombin zamanı (dk)	M1	8,15 ± 3,23	8,61 ± 2,07	8,73 ± 2,89	8,19 ± 2,1
	M2/M3	6,57 ± 0,92	7,38 ± 1	6,86 ± 1,25	9,28 ± 6,06
	p	0,160	0,275	0,140	0,652
ETP(nM-dk)	M1	1390,84 ± 764,97	1638,35 ± 957,76	1828,47 ± 473,6	1798,83 ± 518,9
	M2/M3	1802 ± 924,92	1666 ± 450,67	1676,2 ± 482,86	1328,75 ± 64,73
	p	0,265	0,517	0,704	0,141
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	M1	24,63 ± 11,63	24,64 ± 7,87	30,06 ± 10,05	29,39 ± 13,72
	M2/M3	23,4 ± 7,6	21,25 ± 6,65	23,2 ± 2,77	27,75 ± 14,24
	p	0,945	0,317	0,120	0,774

**n= (M1/M2) / M3, M1:< %5 blast M2:%5-25 blast M3: ≥ %25 blast, TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastaların tanıdaki, 8. , 15. ve 33. gündeki TGA verileri risk gruplarına göre değerlendirildi. Tanı anında; lag time MRG'de 6,37±3,66 (3,62 – 15,31) dakika olup, HRG'den 3,92±0,67 (3,28 – 5,62) anlamlı olarak uzundu (p=0,015).

Hastaların tanıdaki, 8., 15. ve 33. gündeki TGA parametreleri örnek alımı sırasında febril nötropenide olan ve olmayan hastalar olarak iki grupta incelendi. İndüksiyon tedavisinin 8. gününde bir hasta febril nötropenideyken, 15.gününde febril nötropenik hasta yoktu. Febril nötropeniye göre TGA verilerinin karşılaştırılması Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Hastaların TGA parametrelerinin febril nötropeni durumlarına göre karşılaştırılması

TGA	Febril Nötropeni	Tanı anı (n=16/8)**	8.gün (n=1/20)	15.gün (n=0/22)	33.gün (n=5/17)
Lag time (dakika)	Var	5,17 ± 2,79	3,95	-	4,21 ± 1,13
	Yok	4,55 ± 1,82	4,68 ± 1,35	3,83 ± 1	3,92 ± 1,04
	p	0,214	-	-	0,446
Pik trombin düzeyi (nM)	Var	291,70 ± 124,94	42,73	-	280,51 ± 62,61
	Yok	240,93 ± 132,77	286,68 ± 134,83	250,71 ± 88,78	245,57 ± 121,24
	p	0,452	-	-	0,649
Pik trombin zamanı (dk)	Var	7,96 ± 3,17	11,97	-	7,62 ± 1,93
	Yok	7,55 ± 2,67	8,2 ± 1,82	8,3 ± 2,7	8,61 ± 3,26
	p	0,49	-	-	0,704
ETP(nM-dk)	Var	1540,56 ± 759,93	523	-	335,87 ± 150,2
	Yok	1348,38 ± 907,5	1699,65 ± 857,48	1793,86 ± 468,58	1719,94 ± 613,24
	p	0,264	-	-	1
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	Var	24,25 ± 9,01	39	-	24 ± 3,46
	Yok	24,62 ± 14,4	23,25 ± 6,98	28,5 ± 9,33	30,59 ± 15
	p	0,136	-	-	0,94

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Hastaların kalıtsal trombotik risk faktörleri olan FVG1691A, FIIG20210A, MTHFRC677T mutasyonlarına göre TGA parametreleri gösterilmiştir.(Tablo 32, 33, 34)

Tablo 32. FVG1691A mutasyonuna göre TGA parametre ortalamaları

TGA	FVG1691A Mutasyonu	Tanı anı (n=2/17)**	8.gün (n=1/16)	15.gün (n=2/17)	33.gün (n=2/15)
Lag time (dakika)	Heterozigot	3,95	3,62	3,42 ± 0,13	3,35 ± 0,24
	Yok	5,31 ± 2,89	4,54 ± 1,42	3,89 ± 1,11	3,98 ± 1,2
Pik trombin düzeyi (nM)	Heterozigot	245,74 ± 7,07	332,93	245,16 ± 102,41	165,23 ± 102,07
	Yok	250,27 ± 112,87	274,46 ± 149,58	251,01 ± 95,06	254,47 ± 113,33
Pik trombin zamanı (dk)	Heterozigot	7,12 ± 0,23	6,96	7,26 ± 0,37	10,53 ± 4,24
	Yok	8,16 ± 3,47	8,32 ± 2,14	8,7 ± 2,95	8,3 ± 3,3
ETP(nM-dk)	Heterozigot	1341,5 ± 45,96	1974	1351 ± 93,33	1571,5 ± 27,57
	Yok	1311,71 ± 670,66	1625,13 ± 869,99	1889,65 ± 476,46	1707,87 ± 598,58
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	Heterozigot	22,5 ± 0,7	18	25 ± 8,4	36,5 ± 27,57
	Yok	24,58 ± 12,44	25 ± 8,32	28,88 ± 9,55	28,66 ± 12,92

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Tablo 33. FIIG20210A mutasyonuna göre TGA parametre ortalamaları

TGA	FIIG2021A Mutasyonu	Tanı anı (n=1/18)**	8.gün (n=1/16)	15.gün (n=1/18)	33.gün (n=1/16)
Lag time (dakika)	Heterozigot	5,67	4,62	4,52	3,18
	Yok	5,14 ± 2,84	4,48 ± 1,44	3,8 ± 1,08	3,95 ± 1,17
Pik trombin düzeyi (nM)	Heterozigot	134,83	241,67	99,65	205,86
	Yok	256,18 ± 105,71	280,16 ± 149,98	258,77 ± 87,83	246,35 ± 116,26
Pik trombin zamanı (dk)	Heterozigot	9	8,63	17,88	10,53
	Yok	8 ± 3,37	8,21 ± 2,17	8,03 ± 1,74	8,44 ± 3,42
ETP(nM-dk)	Heterozigot	779	1339	1786	1900
	Yok	1346,5 ± 636,86	1664,81 ± 870,55	1835,56 ± 494,55	1678,81 ± 577,56
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	Heterozigot	20	21	42	21
	Yok	24,61 ± 12,03	24,81 ± 8,45	27,72 ± 8,96	30,12 ± 14,44

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Tablo 34. MTHFRC677T mutasyonuna göre TGA parametre ortalamaları

TGA	MTHFRC677T mutasyonu	Tanı anı (n=5/12/2)**	8.gün (n=4/11/2)	15.gün (n=5/12/2)	33.gün (n=5/10/2)
Lag time (dakika)	Yok	4,36 ± 0,94	5,29 ± 2,71	3,41 ± 0,28	3,44 ± 1,23
	Heterozigot	5,54 ± 3,41	4,32 ± 0,62	4,07 ± 1,21	4,21 ± 1,17
	Homozigot	4,98 ± 0,97	3,78 ± 1,18	3,51 ± 1,42	3,51 ± 0,47
Pik trombin düzeyi (nM)	Yok	272,55 ± 61,92	247,66 ± 116,05	273,96 ± 89,36	193,74 ± 86,7
	Heterozigot	240,19 ± 119,89	287,93 ± 170,34	249,06 ± 93,07	270,82 ± 130,18
	Homozigot	250,53 ± 16,62	283,22 ± 58,76	199,48 ± 14,18	235,3 ± 41,63
Pik trombin zamanı (dk)	Yok	7,23 ± 1,1	9,46 ± 2,57	7,75 ± 1,64	8,26 ± 3,44
	Heterozigot	8,49 ± 4,03	8,03 ± 1,89	8,33 ± 1,78	8,72 ± 3,7
	Homozigot	7,48 ± 2,14	6,96 ± 2,36	11,87 ± 8,49	8,52 ± 2,83
ETP(nM-dk)	Yok	1339,4 ± 284,18	1507,25 ± 541,42	1782,2 ± 420,27	1712,6 ± 187,94
	Heterozigot	1350,5 ± 772,91	1703,82 ± 1016,47	1813 ± 534,46	1664,9 ± 734,38
	Homozigot	1056,5 ± 392,44	1602,5 ± 372,64	2079,5 ± 415,07	1774,5 ± 177,48
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	Yok	21 ± 2,91	25 ± 12,02	24,8 ± 6,64	40,4 ± 17,6
	Heterozigot	26,75 ± 14,3	24,81 ± 7,98	28,58 ± 10,09	25,3 ± 11,11
	Homozigot	18,5 ± 2,12	22,5 ± 2,12	37 ± 707	24 ± 4,24

TGA: Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı

Üç hastada tromboz gelişti. Bu üç hastanın ikisi erkek biri kızdı. Erkek hastalar 2 ve 6 yaşında, kız hasta 15 yaşında idi. Üç hastanın da tanı WBC sayıları 20.000 /mm³ altındaydı ve hepsi CALLA + pre B hücreli ALL tanılıydı. İki hastanın indüksiyon tedavisinin 8. Günündeki periferik kan mutlak blast sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ üzerindeydi. İndüksiyon tedavisi sırasındaki Kİ yanıtlarına baktığımızda iki hastanın 15. gün Kİ M2 iken bir hastanın ki M3'tü. Hastaların ikisi 33. günde remisyona girerken (M1 Kİ), bir hasta henüz remisyonda değildi (M2 Kİ). Tromboz gelişen iki hasta HRG ve bir hasta MRG idi. Bir hastada sağ juguler vende ve bir hastada sağ sagittal sinüste tromboz saptanırken, bir hastada geçici iskemik atak (çok hızlı düzeldi) tespit edildi.(Tablo 32) Tromboz gelişen ve gelişmeyen hastaların TGA parametreleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 33'te özetlenmiştir. Tromboz gelişen hasta sayısı az olduğu için iki grup arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 35. İndüksiyon tedavisi sırasında tromboz gelişen ve gelişmeyen hastaların TGA ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Tromboz	0.gün (n=21/3)**	8.gün (n=18/3)	15.gün (n=19/3)	33.gün (n=19/3)
Lag time (dakika)	Yok	4,96 ± 2,66	4,7 ± 1,42	3,94 ± 1	3,97 ± 0,87
	Var	4,95 ± 0,66	4,3 ± 0,33	3,12 ± 0,24	4,07 ± 2,14
Pik trombin düzeyi (nM)	Yok	273,38 ± 132,24	243,88 ± 120,65	234,52 ± 84,59	259,76 ± 113,26
	Var	282,81 ± 104,14	462,1 ± 126,8	353,24 ± 10,07	213,89 ± 98,02
Pik trombin zamanı (dk)	Yok	7,84 ± 3,15	8,59 ± 2	8,65 ± 2,75	8,56 ± 3,07
	Var	7,74 ± 1,07	7,08 ± 1,06	6,12 ± 0,24	7,30 ± 2,70
ETP(nM-dk)	Yok	1484,38 ± 845,57	1475,22 ± 693,88	1762,42 ± 493,21	1740,73 ± 546,82
	Var	1421,33 ± 396,18	2654 ± 1328,66	1993 ± 217,46	1540 ± 701,67
Kuyruk başlangıç zamanı (dk)	Yok	24,57 ± 11,53	24,27 ± 7,56	29,63 ± 9,35	28,63 ± 14,21
	Var	23 ± 1,73	22,33 ± 9,45	21,33 ± 6,11	32 ± 8,66
WBC (/mm ³)	Yok	61870,95 ± 104080,44	8478,09 ± 26825,03	1317,14 ± 1083,68	1603 ± 890,58
	Var	3456,67 ± 916,31	1883,33 ± 1007,29	1033,33 ± 484,38	1470 ± 609,17
HGB (g/dL)	Yok	7,77 ± 2,60	9,32 ± 1,99	9,24 ± 1,30	9,36 ± 0,95
	Var	10,6 ± 4,61	9,36 ± 3,59	8,6 ± 0,7	8,83 ± 1,53
PLT (/mm ³)	Yok	75190,47 ± 76201,46	89476,19 ± 83044,93	101285,71 ± 86637,25	195050 ± 145888,73
	Var	43333,33 ± 36610,56	90666,66 ± 73275,73	120333,33 ± 72141,06	140333,33 ± 81647,61
APTZ (saniye) (20-38)	Yok	25,84 ± 3,41	23,47 ± 2,8	28,40 ± 5,43	27,77 ± 5,38
	Var	28,7 ± 8,2	24,2 ± 1,45	30,2 ± 7,59	33,23 ± 9,85
PZ (saniye) (10,2-14,4)	Yok	13,16 ± 2,16	12,67 ± 2,31	13,74 ± 1,61	12,70 ± 2,49
	Var	12,93 ± 0,95	12,36 ± 2,1	12,93 ± 1,87	13,1 ± 2,16
INR (0,85-1,1)	Yok	1,11 ± 0,19	1,07 ± 0,22	1,14 ± 0,14	1,07 ± 0,23
	Var	1,09 ± 0,09	1,03 ± 0,14	1,14 ± 0,22	1,1 ± 0,20
FİBRİNOJEN (mg/dL) (200-393)	Yok	294,85 ± 84,7	125,04 ± 48,03	82,47 ± 32,12	142,52 ± 114,71
	Var	310 ± 143,45	138,66 ± 106,20	79,66 ± 45,72	94,66 ± 44,79
D-DİMER(ng/mL) DDU) (0-243)	Yok	1772,38 ± 2435,60	834,46 ± 1059,6	607,38 ± 861,29	868,95 ± 1195,48
	Var	2609,33 ± 1620,45	929,66 ± 603,07	399,33 ± 268,67	470 ± 475,97
PC (%) (70-140)	Yok	86,24 ± 23,03	150,47 ± 35,1	117,48 ± 20,85	120,18 ± 22,13
	Var	108,93 ± 35,56	166,76 ± 36,78	115,3 ± 30,36	89,26 ± 53,03
PS (%) (74-146)	Yok	56,5 ± 18,40	79,22 ± 33,68	52,2 ± 17,29	62,03 ± 15,53
	Var	85 ± 22,39	87,86 ± 24,91	63,9 ± 12,26	49,96 ± 30,43
AT (%) (83-125)	Yok	99,56 ± 18,70	118,52 ± 23,62	87,39 ± 11,16	82,54 ± 22,18
	Var	113,16 ± 15,9	123,73 ± 28,9	78,73 ± 30,35	52,26 ± 39,43
FVIII (%) (50-150)	Yok	164,97 ± 55,60	140,85 ± 35,92	118,752 ± 30,46	143,19 ± 25,2
	Var	165,43 ± 14,43	156,1 ± 36,16	135,8 ± 17,29	168,96 ± 13,47
FIX (%) (65-150)	Yok	107,49 ± 28,22	135,9 ± 39,33	87,47 ± 23,93	95,82 ± 35,35
	Var	129,27 ± 24,13	137,8 ± 40,59	78,16 ± 9,65	64,8 ± 42,03
vWF (%) (42-176)	Yok	150,89 ± 49,91	127,75 ± 39,63	127,93 ± 40,36	164,71 ± 41,06
	Var	179,2 ± 22,26	146,5 ± 17,64	140,4 ± 17,4	216,06 ± 15,08

Serbest trombin ölçümü ETP: Endojen trombin miktarı, WBC: Lökosit, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PZ: Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio, PC: Protein C, PS: Protein S, AT: Antitrombin, FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX, vWF: von Willebrand faktör, DDU: D-dimer Ünite

Tablo 36. Tromboz gelişen hastaların özellikleri

Hasta No	Tanı yaşı	Cinsiyet	Akış sitometri	Risk grubu	Tanı WBC (/mm ³)	8.gün periferik blast (/mm ³)	15.gün Kİ	33.gün Kİ	Kalıtısal trombotik risk faktörü	Tromboz yeri
1	6	Erkek	B- ALL	HRG	2570	>1000	M2	M1	MTHFRC677T Heterozigot	Sağ juguler ven
2	15	Kız	B- ALL	MRG	4400	<1000	M2	M1	MTHFRC677T Heterozigot	Geçici iskemik atak
3	2	Erkek	B-ALL	HRG	3400	>1000	M3	M2	MTHFRC677T Heterozigot	Sağ sagittal sinus

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MRG: Orta risk grubu, HRG: Yüksek risk grubu, Kİ: Kemik iliği, M1:< %5 blast M2:%5-25 blast M3: ≥ %25 blast

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında en sık görülen kanser akut lösemidir. Akut lösemilerin %75'ini oluşturan ALL'nin Türkiye'deki yıllık insidansı 1,5/100.000'dir (66). ALL erkeklerde daha sık görülür (2,15). Öztürk ve ark. 110 hastayla yaptığı çalışmada hastaların %59,1'inin, Radu ve ark. 133 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %60,15'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir (67,68). Çalışmamızda da hasta grubunun %57,4'ü erkekti.

ALL sıklığı yaşla birlikte değişiklik göstermektedir. Türkiye'de 2685 ALL hastasının yer aldığı çok merkezli bir çalışmada median yaş 5,2 yıl saptanmıştır (69). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında yaş ortalaması $8,3 \pm 5,2$ yıl, hastaların %65,5'i 1-10 yaş arasında iken %34,5'i 10 yaş üzerinde bulunmuştur (67). Koka ve ark.'nın 242 hastadan oluşan çalışmasında; yaş ortalaması $6,18 \pm 3,75$ yıl tespit edilmiştir (70). Koçak ve ark.'nın 140 hastanın yer aldığı çalışmasında yaş ortalaması $7,3 \pm 4,2$ yıl olup, hastaların %1,4'ü 1 yaş altında, %47,1'i 1-6 yaşta, %51,8'i 6-18 yaş arasında rapor edilmiştir (71). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalaması $7 \pm 5,06$ yıl, ortanca değeri 8,5 yıldır, hastaların %58,3'ü 6 yaş ve üzerindedir.

SSS, karaciğer, dalak, lenf nodu, böbrek, göz ve testis tutulumu ALL'de görülen ekstremiteler organ tutulumlarıdır. Hastaların yaklaşık % 4-5'inde tanı anında SSS tutulumu görülür (72). SSS tutulumu Radu ve ark.'nın çalışmasında %0,75, Öztürk ve ark.'nın çalışmasında %3,6, Koka ve ark.'nın çalışmasında %7,8, Zawitkowska ve ark.'nın çalışmasında %5,4 oranında saptanmıştır (68,67,70,73). Çalışmamızda SSS tutulumu %8,3 olarak saptandı. SSS tutulumunun literatüre göre yüksek saptanması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Testis tutulumu çocukluk çağı ALL'sinde kötü prognostik faktördür ve tanı anında erkek çocukların yaklaşık %2'sinde görülür (74). Tanı anında testis tutulumu Öztürk ve ark.'nın çalışmasında %4,6, Koka ve ark.'nın çalışmasında %0,53, Zawitkowska ve ark.'nın çalışmasında %0,9-1,1 oranında bildirilmiştir (67,70,73). Çalışmamızda 14 erkek hastanın birinde (%7,1) testis tutulumu vardı. Literatüre göre testis tutulum oranımızın yüksek olması hasta sayımızın düşüklüğüne bağlı olabilir.

ALL'li hastaların %10-20'sinde tanı anında mediastinal tutulum

bildirilmiştir (75). Tanı anında mediastinal tutulum oranlarını; Zawitkowska ve ark. %5,4-7,8 Öztürk ve ark. %3,6, Koka ve ark. %7,5, Hazar ve ark. %9,9 bildirmişlerdir (73,67,70,76). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %8,3'ünde mediastinal tutulum vardı.

Literatürde tanı anında en sık saptanan bulgular; hepatomegali %64, splenomegali %61, lenfadenopati %41 olarak bildirilmiştir (57). Hazar ve ark. tarafından tanı anında %66,2 hepatosplenomegali rapor edilmiştir (76). Zawitkoska ve ark. ise karaciğer tutulumunu %63 ve dalak tutulumunu %55 bulmuştur (73). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda da tanı anında hastaların %65'inde hepatosplenomegali saptanmıştır.

ALL vakalarının % 15-20'si T hücreli ALL'dir (29). T hücreli ALL'de prognoz daha kötüdür (41). Genellikle tanı yaşı daha büyük, tanı anında WBC daha yüksek, mediastinal kitle ve ekstremiteler hastalık daha sık görülmektedir (33). T hücreli ALL sıklığını Hazar ve ark. %16,2, Radu ve ark. %16,5, Öztürk ve ark. %10, Koka ve ark. %18 bildirmişlerdir (76,68,67,70). Bizim çalışmamızda bu oran %12,5 olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hastaların tanı anında lökosit sayıları önemli bir prognostik faktördür. BFM protokolleri 20.000/mm³'ün üzerini kötü prognostik faktör olarak kabul etmektedir (1). Koka ve ark.'nın çalışmasında; tanı anında hastaların %65'inde WBC <20.000/mm³, %35'inde >20.000/mm³, Hazar ve ark.'nın çalışmasında hastaların %60,6'sında <20.000/mm³, %14,8'inde 20.000-50.000/mm³, %24,6'sında >50.000/mm³ tespit edilmiştir (70,76). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak tanı anındaki WBC; hastaların %66,7'sinde <20.000/mm³, %12,5'inde 20.000-50.000/mm³, %20,8'inde >50.000/mm³ idi.

Çocukluk çağındaki ALL'lerin yaklaşık % 75-90'ında kromozomal anormallikler saptanır. Bunların %50'si kromozomal translokasyonlardır. Hiperdiploidi ve t(12;21) ETV6-RUNX1 / TEL-AML1 füzyon onkogeni iyi prognozla, t(9;22) BCR/ABL füzyon onkogeni ve t(4;11) MLL/AF4 füzyon onkogeni kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (77). ALL'li çocukların %30-40'ında hiperdiploidi, %15- 25'inde t(12;21), %2-5'inde t(9;22), %5-6'sında t(1;19), %2'sinde t (4;11) görülmektedir (33). Möricke ve ark.'nın çalışmasında t(12;21) %21,4, t(9;22) %2,1, t(4;11) %2,1 oranında bildirilmiştir (78). Hazar ve ark.'nın

çalışmasında t(9;22) %6,3, t(4;11) % 2,3 olarak saptanmıştır (76). Koka ve ark.'nın çalışmasında; t(12;21) %8, t(9;22) %3, t(1;19) %3 olarak tespit edilmiştir (70). Çalışmamızda yapılan FISH analizlerine göre; hiperdiploidi %28,5, t(12;21) %42,8, t(1;19) %4,7, t(9;22) %4,7, t(4;11) %4,7 oranında literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

ALL tanısı aldıktan sonra prednizolon tedavisi başlanan hastaların 8. gün periferik kandaki blast sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olması iyi prognostik faktördür (79). Schrappe ve ark.'nın çalışmasında 8.gün steroid tedavisine iyi yanıt oranı %90,5 bulunmuştur (80). Möricke ve ark.'nın çalışmasında steroide iyi yanıt oranı %91,4 iken, Radu ve ark. ise %86,47 olarak bildirmişlerdir (78,68). Çalışmamızda hastaların %75'inde prednizolona iyi yanıt vardı. Steroide iyi yanıt oranımız diğer çalışmalara göre düşük saptandı.

Risk gruplarının belirlenmesinde indüksiyon tedavisinin 15. ve 33. gününde bakılan Kİ blast oranı ve MRD önemli prognostik belirteçlerdir (68). İndüksiyon tedavisinin 15. gününde yapılan Kİ'nin M3 veya 33. gününde yapılan Kİ'nin M2/M3 olması kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (39). Radu ve ark.'nın BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastaların değerlendirildiği çalışmasında 15. gün Kİ %55,55 M1 iken, 33.gün Kİ %99,09 M1 olarak saptanmıştır (68). Polonya'da yapılan bir çalışmada BFM ALL IC 2009 protokolü alan 1376 hastanın 15. gün Kİ'nde M1, M2 ve M3 oranları sırayla; %74,7, %17,3 ve %8 bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda hastaların 15. gün Kİ değerlendirmelerinde M1, M2 ve M3 oranları; %16,7, %50 ve %33,3 iken, bu oranlar 33. Günde; %79,2, %12,5 ve %8,3 saptanmıştır. Çalışmamızda 15.gün Kİ'de M1 oranı literatüre göre düşükken, 33. gün M1 oranımız literatürle uyumlu olarak görülmüştür.

BFM çalışma grubuna göre ALL risk gruplarının dağılımı; HRG %19, MRG %48 ve SRG %33'tür (79). Türkiye'de BFM-TR ALL 2000 protokolü alan 2685 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada; HRG %19,2, MRG %52,5, SRG %28,3 oranında bildirilmiştir (69). Möricke ve ark.'nın çok merkezli 2169 hastayı değerlendirdiği çalışmada HRG %12, MRG %53, SRG %35 saptanmıştır (78). Radu ve ark. ALL IC BFM 2009 protokolü alan 133 hastanın %35,2'si HRG, %48,8'i MRG, %16'sı SRG olarak bildirmişlerdir (68). Bir diğer çalışmada BFM ALL IC 2009 protokolü alan 1376 hastanın %23'ü HRG, %68,1'i MRG, %14'ü SRG tespit

edilmiştir (73). Çalışmamızda değerlendirilen 24 hastanın %41,7'si HRG, %37,5'i MRG, %20,8 SRG idi. Hasta sayımız diğer çalışmalara göre belirgin düşüktür. Ancak literatür sonuçlarına baktığımızda hasta sayıları yüksek olanlarda da belirgin farklılıklar görülmektedir.

ALL'li çocuklarda semptomatik ve asemptomatik venöz tromboembolizm prevalansı; tanı yöntemleri, kemoterapi protokolleri gibi farklılıklarından dolayı %1-73 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (57,58,59). Korte ve ark. tarafından yapılan çalışmada ALL tanılı çocuklarda tromboz sıklığı %14,3 iken, Nowak-Gottl ve ark. tarafından 289 ALL tanılı çocukta tromboz sıklığı % 11 saptanmıştır (81,82). Çalışmamızda tromboz sıklığı literatür ile uyumlu olarak %12,5 saptandı.

Akut lösemi dahil birçok kanser tipinde yapılan araştırmalar, koagülasyon sisteminin aktive olduğunu ve tromboz riskini arttırdığını göstermektedir (83,62). Pediatrik ALL'li olgularda trombotik komplikasyonların altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Fiziksel hareketsizlik, kemoterapinin etkileri ve kanser hücreleri tarafından salınan doku faktörü, proinflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör- α , interlökin 1β), pro-anjiyojenik faktörlerin (vasküler endoteliyal büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörü) aşırı ekspresyonunun trombotik sürece katkıda bulunduğu dair kanıtlar bildirilmektedir (30,84). Bu süreci öngörebilmek için; hastanın, hastalığın ve tedavinin tromboza eğilime katkısını değerlendirmek oldukça önemlidir. Bu çalışmada çocukluk çağı ALL'de hiperkoagülabileiteyi ve trombin oluşumunu değerlendirmek için günümüzde global hemostazı en iyi gösterebilen TGA testini kullandık. TGA parametreleri tanı anı ve indüksiyon tedavisi sırasında 8. gün, 15. gün ve 33. gün değerlendirildi. TGA'da ETP (eğri altında kalan alan)tromboz riskinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli parametrelerdendir (65,85). Bu çalışmada pediatrik ALL hastalarının tanı anındaki lag time sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun, pik trombin düzeyi ve ETP'nin de daha düşük olduğu bulundu. Hastaların tanı anındaki ortalama ETP ve pik trombin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olması, ayrıca lag time'ın uzun saptanması ALL'de hiperkoagülabileden ziyade hipokoagülabileiteyi desteklemektedir. Bu çalışmadan farklı olarak, Gheldof ve ark. 6 hastanın tanı anındaki TGA parametrelerini incelediklerinde; lag time'ın sağlıklı kontrollere göre daha kısa ve pik trombin

düzeşinin daha yüksek olduğunu saptamışlar (86). Bu prokoagulan aktivitenin yüksekliğini artmış hücre dışı veziküllerinin sayısı ve/veya artmış doku faktörü ve prokoagulan fosfolipit ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Hasta sayımızın çok daha fazla olması ve tanı anı dışında indüksiyon tedavisi sırasında da aldığımız TGA testleri sonuçlarının tutarlı olması ve birbirlerini desteklemesi nedeniyle çalışmamızın verilerinin daha güvenilir olduğu kanaatindeyiz. Sonuçlarımız her ne kadar ALL hastalarında tromboza eğilimin olduğu bilgisi ile çelişmekte gibi görünse de tromboz patogeneğinde hiperkoagülabilitenin dışında endotel hasarını ve stazı hesaba katmamız gerekmektedir.

Çalışmamızda hastaların indüksiyon tedavisinin 8., 15. ve 33. günündeki lag time ve pik trombin zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. Bu sonuçlar indüksiyon kemoterapisine (steroid ve L-asparaginaz) rağmen hastaların TGA parametreleri hiperkoagülabiliteden ziyade hipokoagülabilitenin işaret etmektedir.

Hastalarımızın ortalama lag time değerleri tanı anından itibaren 33. güne doğru kısalma eğiliminde olsa da bu kısalma anlamlı değildi. Pik trombin düzeyleri, pik trombin zamanı ve kuyruk başlangıç zamanı arasında tedavi boyunca anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların ortalama ETP değerlerinde tanıdan itibaren 8., 15. ve 33. günlere doğru anlamlı artış vardı. Bu anlamlılık tanı ile 15. gün ve tanı ile 33. gün sonuçları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktaydı. ALL hastalarında indüksiyon tedavisi (steroid ve L-Asparaginaz) sırasında in vivo trombin oluşumu protrombin fragmanı 1+2, trombin-antitrombin kompleksi yöntemleri ile birkaç grup tarafından ölçülmüştür (87,88,89,90). Appel ve ark. ALL tanısında yüksek trombin üretimini göstermiş ve trombin seviyesinde tedavi sırasında 24. ve 28. günler arasında üç doz L-Asparaginazdan sonra daha yüksek seviyeleri saptamışlardır (87,88). Lejhancova-Tousovskaa ve ark. 2011 yılında pediatrik ALL tanılı hastalarda yaptığı çalışmada; protokol I (indüksiyon tedavisi) sırasında 14 hastanın ETP ve pik trombin düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olduğunu saptamışlardır (91). Aynı çalışmada protokol II/III (konsolidasyon/intensifikasyon) sırasında 13 hastanın ETP ve pik trombin düzeyleri kontrole göre anlamlı düşük bulunmuştur. Lag time ise anlamlı farklılık göstermemiştir. Protokol II/III sırasında ölçülen ETP ve pik trombin düzeyleri protokol I'de ölçülenlere göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir.

Lejhancova-Tousovskaa ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da ALL'nin ve/veya kemoterapinin direkt olarak trombin düzeyini arttırmadığı hatta tedavinin farklı zamanlarında daha düşük trombin seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (91).

Yapılan çalışmalarda ALL hastalarında tedaviden önce FVIII düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum lösemik hücrelerin salgıladığı inflamatuvar sitokinlerin vasküler endoteli uyararak FVIII/vWF kompleksinin depolardan salınmasına yol açmış olabileceği şeklinde açıklanmıştır (61,92). Benzer şekilde Mitchell ve arkadaşları FVIII'in dışında FIX düzeyinin de tanı sırasında yüksek olduğunu, ancak diğer prokoagülanların değişmediğini bildirmişlerdir (6). Çalışmamızda hastaların ortalama FVIII aktivitelerinin tanı anında normal aralığın üst sınırında olmasına karşın indüksiyon tedavisinin 8. gününde bu değerlerde anlamlı düşüş görüldü. Hastaların ortalama FIX aktiviteleri ise FVIII'den farklı olarak protokol IA boyunca normal aralıkta olup tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı şekilde arttığı saptandı. İndüksiyon tedavisinin 15. ve 33. gününde FIX aktiviteleri 8. güne göre anlamlı düşüş gösterdi. Tanı anında lag time ile FVIII/FIX ve 33. günde FIX ile anlamlı pozitif korelasyon vardı. Hastalarımızın vWF antijen ve aktiviteleri indüksiyon tedavisinin 33. gününde 8. ve 15. güne göre anlamlı artış göstermiştir ve normal aralığın üstüne çıkmıştır. Tedavinin 15. günündeki lag time ile vWF antijen/aktiviteleri arasında negatif korelasyon saptandı. Özellikle prokoagülan olan FVIII ve vWF aktivitelerinin yüksekliği hastaların TGA parametrelerinde anlamlı değişikliğe sebep olmamıştır. Ayrıca hastalarımızın tanı anı ve indüksiyon tedavileri sırasındaki FVIII/FIX aktiviteleri ile ETP değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. FVIII ve vWF aktivitelerindeki artışın hastaların trombin düzeylerine yansımaması hemostazın dengesinde rol alan diğer faktörlerinde (doğal antikoagülanlar, fibrinolitik/antifibrinolitik sistem gibi) etkilendiğini düşündürmektedir.

ALL'de tanı sırasında antikoagülan sistemi inceleyen çalışmalarda; PC, PS ve ATIII düzeyleri normal veya düşük olarak bildirilmiştir (92,93,94). Çalışmamızda ortalama PC aktiviteleri tanı anında normal aralıkta olup, tedavinin 8. , 15. ve 33. günlerdeki değerleri tanı anına göre anlamlı artış göstermiştir. İndüksiyon tedavisinin 8. gününde normal aralıkların üstüne çıkmıştır. Tedavinin 33. gününde PC ile TGA

parametrelerinden lag time arasında pozitif korelasyon vardı.

Hastaların ortalama PS aktiviteleri tanı anında normal aralığın altında saptandığı halde tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı artış göstermiştir. İndüksiyon tedavisinin 15. ve 33. günlerinde tekrar normal aralığın altına düşmüştür. Hastaların PS aktiviteleri tanı anında ve 33. günde lag time ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken 8. gün ETP ile anlamlı negatif korelasyon vardı.

Hastaların ATIII aktiviteleri tanı anında normal aralıkta olmasına rağmen indüksiyon tedavisinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı artış görüldü. Tedavinin 15. ve 33. günlerinde ise tanı anına göre anlamlı düşüş saptandı. ATIII aktivitesi sonuçları tedavinin 33. günündeki lag time değerleri ile anlamlı pozitif koreleydi. Çalışmamızda doğal antikoagülan aktivitelerinde (PC, PS ve ATIII) gördüğümüz değişimler literatürle benzerdi (92,93,94). Bu değişimlere paralel olarak tanı anı ve indüksiyon tedavisi sürecinde hastaların prokoagülan faktörlerinin de etkilendiği tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıdan itibaren trombin miktarlarının sağlıklı kontrol grubuna göre düşük seyretmesi ALL'nin ve kemoterapinin trombin oluşumunu arttırmadığını, prokoagülan/antikoagülan değişimlerin nihai hemostaz dengesini hiperkoagülabilité lehine bozmadığını düşündürmektedir.

D-dimer'in yükselmesi koagülasyon kaskadının ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren duyarlı ve özgül olmayan bir bulgudur (95). Çalışmalarda ALL'nin tanısı sırasında d-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artış bildirilmektedir (6,92). Çalışmamızda hastaların d-dimer seviyeleri tanı anında normal değerlerin çok üzerinde saptanmıştır. ALL'nin meydana getirdiği sistemik inflamasyon, artmış prokoagülan ve fibrinolitik aktivite ile ilişkili olduğu düşünüldü. İndüksiyon tedavisinin 8.,15. ve 33. günlerindeki d-dimer düzeyleri normal değerlerin üzerinde saptanmasına rağmen tanı anına göre anlamlı düşüş göstermiştir. İndüksiyon tedavisinin 8. gününde ETP ile d-dimer arasında, 33. günde lag time ile d-dimer arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuçlar prokoagülan aktiviteye ve dolayısıyla trombin artışına paralel fibrinolitik sisteminde aktifleştigiğine işaret etmektedir.

Hastaların ortalama fibrinojen aktiviteleri tanı anında normal iken indüksiyon tedavisi ile birlikte anlamlı düşüş gösterdi. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak saptanan bu durumun L-asparaginaz tedavisine bağlı geliştiği düşünüldü (96,97).

Priest ve ark. tarafından ALL tanılı çocuklarda tanı anında APTZ ve PZ değerleri normal sınırlarda saptanırken, Sehgal ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ALL'li çocukların tanıdaki PZ ve APTZ değerleri uzun bulunmuştur (98,99). İki çalışmada da hastalarda semptomatik tromboembolik olay rapor edilmemiştir (98,99). Çalışmamızda hastaların APTZ sonuçları protokol IA boyunca normal aralıktaydı. İndüksiyon tedavisi sırasında 8. günde tanı anına göre anlamlı bir kısalma olurken, 15. ve 33. günde ise 8. güne göre anlamlı uzama tespit edildi. Hastaların PZ değerleri tedavi boyunca normal aralıktaydı. Altman ve ark warfarin kullanan hastalarda ETP değerleri ile INR arasında negatif bir korelasyon rapor etmiştir(100). Bizim çalışmamızda hastaların TGA parametreleri ile APTZ ve PZ değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. PZ ve APTZ testleri, testin başlamasından ilk pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreyi ölçmektedir. Yani test pıhtı oluşumuyla bitmektedir. Oysaki TGA gibi global testler testin başlaması-ilk trombin/pıhtı oluşumu-trombinin artışı ve pik noktası-trombinin azalarak bazal düzeylere düşmesi süreçlerini kapsamaktadır. Dolayısıyla PZ ve APTZ gibi konvansiyonel testler sonuçlandığında global hemostaz testlerin süreci/eğrisi yeni başlamaktadır. Bu nedenlerle zaten PZ ve APTZ testlerinin TGA parametreleri ile anlamlı korelasyon/ilişki göstermesi beklenmemektedir. Ayrıca hiperkoagülabilitenin değerlendirilmesi açısından uygun testler (PZ ve APTZ) değildir.

Nowak-Gottl ve ark. ALL tanılı kızlarda erkeklere göre tromboz insidansının daha yüksek olduğunu vurgularken, Pui ve ark. ise erkeklerde trombozun daha sık görüldüğünü bildirmiştir (59,101). Çalışmamızda tromboz gelişen üç olgunun ikisi erkek biri kızdı. Hastalarımızın indüksiyon tedavisinin 33. gün ETP düzeyleri erkeklerde anlamlı olarak kızlardan daha yüksekti. Her ne kadar hasta sayımız yeterli olmasa da ALL'li erkek çocuklarda tromboza eğilimin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Klaassen ve ark. 778 pediatrik ALL hastanın dahil edildiği çalışmalarında venöz tromboembolizm için en önemli risk faktörü olarak >7 yaş bulunmuştur (102). Çalışmamızda hastaların TGA parametreleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tromboz gelişen üç olgunun yaşları; 2, 6 ve 15'ti. Çalışmamızdaki hasta sayısının düşüklüğü ve tromboz ortaya çıkan hastaların az olması yaş gruplarının tromboz risk faktörü açısından değerlendirilmesini sınırlandırmıştır.

Gross ve ark. yaralanmadan 2-3 dk sonra lökositlerin büyüyen trombüs içine toplandığını bildirmesinden sonra trombüs oluşumunun birçok hücre ile ilişkili olabileceği anlaşılmıştır (103). Darbousset ve ark. arteriyel yaralanma sonrasında bölgeye ilk gelen hücrelerin nötrofiller olduğunu göstermiştir (104). Buradan yola çıkarak lökositlerin tromboz oluşumuyla ilişkilendirilebileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda lökosit sayısı ile TGA parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tromboz gelişen üç olgunun da WBC $<20.000 /\text{mm}^3$ idi. Bu sonuç, her ne kadar hasta sayımız ve tromboz oluşan vakalarımız az olsa da lökosit sayısının trombotik süreç üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

İndüksiyon tedavisi sırasında hastalara uygulanan kortikosteroidlerin fibrinojen ve plazminojen düzeylerini düşürdüğü, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör oluşumunu dolayısıyla monosit fonksiyonlarını uyararak koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür(105). Hastaların indüksiyon tedavisi sırasında sadece prednizolon kullandıkları ilk hafta sonundaki TGA parametreleri tanı anındaki değerlerle karşılaştırıldığında ETP anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuç, steroid tedavisinin trombin miktarını önemli derecede arttırdığını desteklemektedir.

Giordano ve ark. T hücreli ALL'de trombin düzeyinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (106). Ayrıca T hücreli ALL'nin venöz tromboemboli için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda sadece iki hasta T hücreli ALL tanısı almıştı. Hasta sayısının az olması nedeniyle TGA parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırılamasa da tanı anındaki ortalama lag time B hücreli ALL'ye göre daha kısa ve ETP daha yüksekti. Bu da literatürle uyumlu olarak T hücreli ALL'de trombin oluşumunun daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Ancak laboratuvarla saptanan görece yüksek trombin miktarına rağmen klinik tromboz gelişen hastaların hepsi B hücreli ALL tanılıydı. Hastaların venöz tromboemboli gelişimi açısından klinik ve laboratuvar bulgularının korelasyonlarının daha geniş kapsamlı çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Klaassen ve ark. çalışmasında yaşla birlikte tek değişkenli regresyon analizinde ALL MRG'de daha yüksek venöz tromboemboli riski saptamıştır(102). Çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların risk gruplarına göre trombin miktarları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tromboz gelişen üç olgunun ikisi HRG ve biri MRG'deydi.

Sonuçlarımız tromboza eğilim açısından risk gruplarının benzer olduğunu desteklemektedir.

Nowak-Gottl ve ark. 289 ALL tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %5,6'sında heterozigot FVL mutasyonu, %7,6'sında MTHFR mutasyonu, %2'sinde FII20210A mutasyonu saptamıştır (55). Aynı çalışmada tromboz görülen 58 hastanın ise %9,4'ünde heterozigot FVL mutasyonu, %12,5'inde MTHFR mutasyonu, %3,1'inde FII20210A mutasyonu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda FVL sıklığı %10,4, MTHFR heterozigot mutasyonu %63,2, homozigot mutasyonu %10,5, FII20210A mutasyonu %5,2 saptandı. Mutasyonu olan hastaların sayısı az olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırılamasa da FVL heterozigot mutasyonu olan hastaların tanı anında ve 8. günde lag time mutasyon olmayanlara göre düşüktü. FVL heterozigot mutasyonu olan hastaların 8. gün ETP değerleri yüksek saptansa da 15. ve 33. gün ETP değerlerinin düştüğü tespit edildi. MTHFRC677T homozigot/heterozigot ve FII20210A mutasyonu olan hastalarda trombin oluşumunda artış görülmedi. Tromboz gelişen üç olguda sadece MTHFRC677T heterozigot mutasyonu saptandı. Kalıtsal trombofili risk faktörlerinin ALL tanılı çocuklardaki venöz tromboemboli gelişimine olan etkisinin netleştirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sistemik inflamasyon ve sepsiste koagülasyon sistemi aktive olmaktadır (107). Lejhancova-Tousovskaa ve ark. çalışmalarında protokol I indüksiyon tedavisi sırasında 3 hastada (%13) derin ven trombozu (DVT) rapor edilmiştir (91). Bu hastalardan ikisi WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre derece III/IV enfeksiyöz komplikasyonların başlamasından sonra sırasıyla 3. ve 7. günlerde DVT'nin ilk klinik belirtileri ortaya çıkmış. Yine aynı çalışmada derece III/IV enfeksiyöz komplikasyon saptanan 4 hastada enfeksiyonun ilk bulgularından ortalama 7,5 gün sonra ETP düzeyinde artış saptanmış. Bu dört hastanın ortalama ETP düzeyinin diğer hastalardan daha yüksek olduğu ve ikisinde DVT geliştiği tespit edilmiş. Çalışmamızda TGA örneklerinin alındığı dönemlerde febril nötropeni atak sayısının çok az olması nedeniyle sistemik enfeksiyon / trombin oluşumu arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Tromboz gelişen üç hastanın da yakın zamanda febril nötropeni atağı yoktu.

Gheldof ve ark. çalışmasında lag time kısalması ve pik trombin düzeyi artış

saptanan altı hastanın dörtünde hemostatik komplikasyon (iki hastada DIC, iki hastada tromboz) gelişmiştir (86). Bu çalışmada bir hastada tedavinin 3. gününde lag time'in kısalmasıyla artmış prokoagülan aktivite saptanmış ve bu hastada 5. Gün DIC gelişmiştir. Bu durumun kemoterapinin hücre düzeyinde fosfatidilserinin eksternalizasyonunu indüklemesi ve doku faktörü aktivasyonu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Tromboz gelişen üç olgumuzun TGA parametreleri değerlendirildiğinde; indüksiyon tedavisinin 8. ve 15. gün ortalama pik trombin düzeyleri ve ETP tromboz olmayanlara göre daha yüksekti. Ayrıca tromboz ortaya çıkan olgularımızın pik trombin zamanı daha kısaydı. Ancak yine de tromboz gelişen olguların TGA sonuçları sağlıklı kontrol grubuyla benzerdi.

Burada sunulan çalışma prospektif olarak yürütülmüştür. ALL tanılı çocuk hastaların tanı anındaki ve indüksiyon tedavisi sırasındaki kalıtsal ve edinsel trombofili risk faktörleri incelenmiştir. Çocukluk çağı ALL'inde trombofili risk faktörleriyle trombin oluşum miktarlarının birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hasta sayısının az olması ve tromboz gelişen hasta sayısının az olması çalışmamızı kısıtlayan temel faktörlerdir.

Sonuç olarak; çocukluk çağı ALL hastalarında hastalığın kendisi ve tedavi süreci (kemoterapi) prokoagülan ve antikoagülan sistemde bir takım değişikliklere sebep olmaktadır. Hemostatik dengedeki bu değişimlerin trombin düzeyinde artışa neden olmadığı hatta sağlıklı kontrol grubuna göre trombin oluşum miktarlarının düşük kaldığı saptanmıştır. Bu sonuç, ALL hastalarında tromboza eğilimi gösteren çalışmalarla çelişkili gibi görünse de çalışmamız sadece hiperkoagülabiliyeti desteklemiyor. Literatürdeki çalışmaların çoğu hiperkoagülabilité üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak trombotik süreci tetikleyen diğer iki faktör olan endotel hasarı ve staz konusunun yeterli düzeyde incelenmediği kanaatindeyiz. Çalışmamızda ALL hastalarında hiperkoagülabilité bulgularının saptanmaması nedeniyle bu hastalardaki tromboza eğilimin hastalığın ve sitotoksik tedavinin yarattığı endotel hasarına sekonder olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar trombozun etiyojisinin aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 24 pediatrik ALL'li olguda tanı anında ve indüksiyon tedavisi sırasında TGA ölçülmüştür. Hastanın, hastalığın ve tedavinin tromboza eğilime etkisi literatür ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

1. Çalışmamızda hastaların %57,4'ü erkek %42,6'sı erkek idi.
2. Hastaların tanı yaşı ortalaması $7 \pm 5,06$ yıl, ortanca değeri 8,5 (2 -17 yıl) yaştı.
3. Hastaların %41'i 1-6 yaş arası, %58,3'ü 6 yaş ve üzeriydi.
4. Kİ akım sitometrik incelemelerine göre hastaların %87,5'i B hücreli, %12,5'i T hücreli ALL idi.
5. Bu çalışmada hastaların risk gruplarına göre dağılımları; %41,7 HRG, %37,5 MRG ve % 20,8 SRG şeklindeydi.
6. Hastaların %66,7'sinde WBC $20.000/\text{mm}^3$ altında iken, %33,3'inde $20.000/\text{mm}^3$ üzerinde tespit edildi.
7. Hastalarımızın %75'inde steroide yanıtı iyiydi.
8. Çalışmamızda 15.gün Kİ değerlendirmesinde remisyon oranı %16,7 iken, 33. günde %79,2 saptandı.
9. Hastaların Kİ sitogenetik ve FISH incelemelerinde; %42,8 t(12;21), %28,5 hiperdiploidi gibi iyi prognostik özellikler saptandı. Hastaların %4,7'sinde MLL gen yeniden düzenlenmesi, %4,7'sinde t(9;22) ve %4,7'sinde t(1;19) gibi kötü prognostik faktörler bulundu.
10. Tanı anında hastaların %8,3'ünde mediastende, %9,3'ünde SSS'nde, %7,'inde testiste tutulum vardı.
11. Çalışmaya dahil edilen hastalarının hepsine BFM ALL IC 2009 tedavi protokolü uygulandı.
12. Hastaların %10,5'inde FVG1691A heterozigot mutasyonu, %5,2'sinde FIIG20210A heterozigot mutasyonu, %63,1'inde MTHFRC677T heterozigot, %10,5'inde homozigot mutasyonu tespit edildi.
13. Tanı anında hasta grubunda lag time kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü.
14. Tedavinin 8. gününde hasta grubunda lag time ve pik trombin zamanı kontrol grubuna göre anlamlı uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre

anlamli düşüktü.

15. Tedavinin 15. gününde hasta grubunda pik trombin zamanı ve kuyruk başlangıcı zamanı kontrol grubuna göre anlamli uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamli düşüktü.
16. Tedavinin 33. gününde hasta grubunda pik trombin zamanı kontrol grubuna göre anlamli uzun, pik trombin düzeyi ve ETP kontrol grubuna göre anlamli düşüktü.
17. ETP değerleri tanı anından sonra, 8. , 15. ve 33. günlerde anlamli olarak artış gösterdi. Bu anlamlilik tanı anı ile 15. gün ve tanı anı ile 33. gün verilerinden kaynaklanmaktaydı.
18. TGA verileri ile yaş grupları arası anlamli bir ilişki saptanmadı.
19. Pre B hücreli ALL hastalarında lag time ve pik trombin zamanı T hücreli hastalardan daha uzundu.
20. Lag time ve pik trombin zamanı $WBC < 20.000/mm^3$ olan grupta anlamli olarak daha uzundu.
21. Tedavinin 8. günündeki periferik kan yayması blast sayısına göre TGA verileri açısından anlamli bir fark saptanmadı.
22. Hastaların 15.gün Kİ değerlendirmelerinde; M3 grubunda M1/M2 grubuna göre tanı anı lag time ve pik trombin zamanı anlamli olarak daha kısaydı.
23. Hastaların 33.gün Kİ değerlendirmelerinde; M1 grubu ve M2/M3 grubuna arasında TGA parametreleri açısından anlamli farklılık saptanmadı
24. Hastaların tanı anı, 8. , 15. ve 33. gün TGA verileri risk grubu sınıflandırmasına göre üç grupta incelendi. Tanı anında lag time MRG'de $6,37 \pm 3,66$ (3,62 – 15,31) dakika, HRG'de $3,92 \pm 0,67$ (3,28 – 5,62) olup MRG'de anlamli olarak uzundu ($p=0,015$).
25. Tanı anında; lag time ile PS ($r=0,617, p=0,001$), FVIII ($r=0,413, p=0,045$), FIX ($r=0,420, p=0,041$) arasında ve pik trombin zamanı ile PS ($r=0,454, p=0,026$) arasında anlamli pozitif korelasyon vardı.
26. Tedavinin 8. gününde; pik trombin düzeyi ile d-dimer ($r=0,504, p=0,02$), pik trombin zamanı ile HGB ($r=0,499, p=0,021$), ETP ile d-dimer ($r=0,530, p=0,013$), Kuyruk başlangıç zamanı ile PT ($r=0,673, p=0,001$), INR ($r=0,648, p=0,001$) arasında pozitif korelasyon vardı. Pik trombin düzeyi ile

HGB ($r=-0,558,p=0,009$), ETP ile PS ($r=-0,465, p=0,034$), kuyruk başlangıç zamanı ile FIX ($r=-0,582,p=0,007$) negatif koreleydi.

- 27.** Tedavinin 15. gününde; pik trombin düzeyi ile PS ($r=0,455,p=0,033$) anlamlı pozitif korele; lag time ile PS ($r=-0,460,p=0,031$), vWF ($r=-0,452,p=0,04$); pik trombin zamanı ile PS ($r=-0,534,p=0,01$), FVIII ($r=-0,480,p=0,027$) ve vWF ($r=-0,526,p=0,014$); ETP ile PLT ($r=-0,552,p=0,008$), ANS ($r=-0,482,p=0,023$), WBC ($r=-0,564,p=0,006$); kuyruk başlangıcı zamanı ile PC ($r=-0,439,p=0,041$), PS ($r=-0,470,p=0,029$), Faktör XIII ($r=-0,460,p=0,036$) ve vWF ($r=-0,591,p=0,005$) anlamlı negatif koreleydi.
- 28.** Tedavinin 33. gününde; lag time ile fibrinojen ($r=0,433,p=0,044$), d-dimer ($r=0,541,p=0,009$), PC ($r=0,541,p=0,009$), PS ($r=0,502,p=0,017$), AT ($r=0,481,p=0,032$), ve FIX ($r=0,570,p=0,007$) arasında; pik trombin zamanı ile AT ($r=0,538,p=0,014$) arasında anlamlı pozitif korelasyon; lag time ile APTZ ($r=-0,651,p=0,01$), PZ ($r=-0,497,p=0,019$), INR ($r=-0,497,p=0,019$); pik trombin zamanı ile PZ ($r=-0,508,p=0,01$), INR ($r=-0,477,p=0,025$); kuyruk başlangıç zamanı ile PS ($r=-0,445,p=0,038$) anlamlı negatif koreleydi.
- 29.** Hastaların tanıdaki, 8., 15. ve 33. gündeki TGA parametreleri için örnek alımı sırasında febril nötropenide olan ve olmayan hastalar olarak iki grupta incelendi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tromboz gelişen üç hastanın da yakın zamanda febril nötropeni atağı yoktu.
- 30.** Çalışmamızda hastaların ortalama FVIII aktivitelerinin tanı anında normal aralığın üst sınırında olmasına karşın indüksiyon tedavisinin 8. gününde bu değerlerde anlamlı düşüş görüldü. Hastaların ortalama FIX aktiviteleri ise FVIII'den farklı olarak protokol IA boyunca normal aralıkta olup tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı şekilde arttığı saptandı.
- 31.** Hastalarımızın vWF antijen ve aktiviteleri indüksiyon tedavisinin 33. gününde 8. ve 15. güne göre anlamlı artış göstermiştir ve normal aralığın üstüne çıktı. Tedavinin 15. günündeki lag time ile vWF antijen/aktiviteleri arasında negatif korelasyon saptandı.
- 32.** Çalışmamızda ortalama PC aktiviteleri tanı anında normal aralıkta olup, tedavinin 8. , 15. ve 33. günlerdeki değerleri tanı anına göre anlamlı artış gösterdi.

33. Hastaların ortalama PS aktiviteleri tanı anında normal aralığın altında saptandığı halde tedavinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı artış gösterdi. İndüksiyon tedavisinin 15. ve 33. günlerinde tekrar normal aralığın altına düştü.
34. Hastaların ATIII aktiviteleri tanı anında normal aralıkta olmasına rağmen indüksiyon tedavisinin 8. gününde tanı anına göre anlamlı artış görüldü. Tedavinin 15. ve 33. günlerinde ise tanı anına göre anlamlı düşüş saptandı.
35. Çalışmamızda hastaların d-dimer seviyeleri tanı anında normal değerlerin çok üzerinde saptandı. İndüksiyon tedavisinin 8.,15. ve 33. günlerindeki d-dimer düzeyleri normal değerlerin üzerinde saptanmasına rağmen tanı anına göre anlamlı düşüş gösterdi.
36. Hastaların ortalama fibrinojen aktiviteleri tanı anında normal iken indüksiyon tedavisi ile birlikte anlamlı düşüş gösterdi.
37. Çalışmamızda hastaların APTZ sonuçları protokol IA boyunca normal aralıktaydı. İndüksiyon tedavisi sırasında 8. günde tanı anına göre anlamlı bir kısalma olurken, 15. ve 33. günde ise 8. güne göre anlamlı uzama tespit edildi. Hastaların PZ değerleri tedavi boyunca normal aralıktaydı. TGA parametreleri ile APTZ ve PZ değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
38. Çalışmamızda tromboz sıklığı literatür ile uyumlu olarak %12,5 saptandı.
39. Çalışmamızda tromboz gelişen üç olgunun ikisi erkek biri kızdı. Hastalarımızın indüksiyon tedavisinin 33. gün ETP düzeyleri erkeklerde anlamlı olarak kızlardan daha yüksekti.
40. Çalışmamızda hastaların TGA parametreleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tromboz gelişen üç olgunun yaşları; 2, 6 ve 15'ti.
41. Çalışmamızda lökosit sayısı ile TGA parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tromboz gelişen üç olgunun da WBC <math><20.000 /\text{mm}^3</math> idi.
42. Çalışmada hemostatik dengedeki değişimlerin trombin düzeyinde artışa neden olmadığı hatta sağlıklı kontrol grubuna göre trombin oluşum miktarlarının düşük kaldığı saptanmıştır. ALL hastalarında hiperkoagülabilité bulgularının saptanmaması nedeniyle bu hastalardaki tromboza eğilimin hastalığın ve sitotoksik tedavinin yarattığı endotel hasarına sekonder olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Carroll WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. 2016. p. 367–89.
2. Pui CH, Robison LL, Look TA. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-43.
3. Caruso V, Iacoviello L, Castelnovo A Di, Storti S, Mariani G, Gaetano G De et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108:2216–22.
4. Farinasso L, Bertorello N, Garbarini L, Gajno TM, Barisone E, Artesani L et al. Risk factors of central venous lines-related thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy: a prospective study. *Leukemia*. 2007;21(3):552-6.
5. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol*. 1998;44:665-75.
6. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA, Barr RD, Venneri T, Pai KM et al. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16:120-6.
7. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover GJ, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1996;24:745-9.
8. Müller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998;28:97-113.
9. Váradi K, Turecek PL, Schwarz HP. Thrombin generation assay and other universal tests for monitoring haemophilia therapy. *Haemophilia*. 2004;102:17-21.
10. Mancuso ME, Fasulo MR. Thrombin Generation Assay as a Laboratory Monitoring Tool during Bypassing Therapy in Patients with Hemophilia and Inhibitors
Semin Thromb Hemost. 2016;42:30-5.
11. Brummel-Ziedins KE, Whelihan MF, Gissel M, Mann KG, Rivard GE. Thrombin generation and bleeding in haemophilia A. *Haemophilia*. 2009;15:1118-25.

12. Selmeczi A, Roach REJ, M3r3 C, Batta Z , H3r3falvi J, van der Bom JG et al. Thrombin generation and low-molecular-weight heparin prophylaxis in pregnant women with thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2015;113:283-9.
13. Park MS, Spears GM, Bailey KR, Xue A, Ferrara MJ, Headlee A et al. Thrombin generation profiles as predictors of symptomatic venous thromboembolism after trauma: A prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83:381-387.
14. Tubergen DG, Bleyer A. Central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:673-4.
15. Parkin DM , Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer.* 1988;42:511-20.
16. Kutluk MT ,Yesilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31:15
17. Y3ksel-Soycan L. Significant heterogeneity between centers during early evaluation of the first Turkish multi-centric study in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 2012;5(4):296–301.
18. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350:1535-48.
19. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet.* 1999;354:1499-503.
20. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer.* 1999;35:173-85.
21. Shannon K. Genetic predispositions and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998;106:801-6.
22. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet.* 2000;355:165-9.
23. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:275-300.
24. Shuryak I, Sachs RK, Hlatky L, Little MP, Hahnfeldt P, Brenner DJ. Radiation-induced leukemia at doses relevant to radiation therapy: modeling mechanisms

- and estimating risks. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1794-806.
25. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). *J Clin Oncol.* 2000;18:1876-87.
 26. Boice Jr JD, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology.* 1999 ;59:227-33.
 27. Wen W, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD, Reaman GH et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002;95:1786-94.
 28. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-51.
 29. Larson RA, Dodge RK, Burns CP. A 5-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood.* 1995;85:2025–37.
 30. Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. *Thromb Res.* 2018;164:89-93.
 31. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica.* 2013;98:1702-10.
 32. Smith OP, Hann IM. Clinical Features and Therapy of Lymphoblastic Leukemia. In: *Pediatric Hematology: Third Edition.* Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 450–81.
 33. Carroll WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. In: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th ed. 2016. p. 367–89.
 34. Yümlü K . Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2015;16: 83-90.
 35. Gaudichon J, Jakobczyk H, Debaize L, Cousin E, Galibert MD, Troadec MB et al. Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia:

- Reconciling biological concepts and clinical issues. *Blood Rev.* 2019;36:40-56.
36. More S, Kotru M, Sikka M, Pathak R, Dewan P, Gomber S. Priapism in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36:215-16.
 37. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abba O, Maloney AM, Weitzman S et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer.* 2007;110:1832-9.
 38. Wartenberg D, Groves FD, Adelman AS. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. *Acute Leukemias Springer: Berlin H* 2008. p. 7.-93
 39. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.* 2014;32:174–84.
 40. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR. The Morphological Classification of Acute Lymphoblastic Leukaemia: Concordance among Observers and Clinical Correlations. *Br J Haematol.* 1981;47:553–61.
 41. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 7th ed. 2016. p. 518–65.
 42. Turgut B, Tekinalp A. Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Belirleyiciler. *Türkiye Klin J Hematol-Special Top.* 2017;10:47–52.
 43. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *J Child.* 2012;12:6–15.
 44. Co-Rreyes E, Li R, Huh W, Chandra J. Malnutrition and Obesity in Pediatric Oncology Patients: Causes, Consequences, and Interventions. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:1160–7.
 45. Akyay A, Olcay L. Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç da Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri. *Turkish J Pediatr Dis.* 2014;1:46–54.
 46. Aird WC. Hemostasis and irreducible complexity. *J Thromb Haemost.* 2003;1:227-30.

47. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
48. Anak S, Aydođan G. *Pediatric Hematology* 1. baskı, 2011.
49. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019 Jul;186:24-36.
50. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2019;179:11-36.
51. Athale UH. CAT in children with acute lymphoblastic leukemia: part of thrombosis in children with acute leukemia. *TR* 2003;111:125-31
52. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:147-158.
53. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47:763-6.
54. Mitchell LG, Sutor AH, Andrew M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21:390-401.
55. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobess R, Fleischhack G et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood.* 1999;93:1595-9.
56. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122:1712-23.
57. Shapiro AD, Clarke SL, Christian JM, Odom LF, Hathaway WE. Thrombosis in children receiving L-asparaginase. Determining patients at risk. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993;15:400-5.
58. Mauz-Korholz C, Junker R, Gobel U. Prothrombotic Risk Factors in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Delayed E. coli Asparaginase (COALL-92 and 97 Protocols). *Thromb Haemost.* 2000;83:840-3.
59. Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia:

- impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res.* 2001;103:165-72.
60. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;138:430-45.
61. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer.* 2003;97:508-16.
62. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2003;72:43-52.
63. Homans AC, Rybak ME, Baglini RL, Tiarks C, Steiner ME, Forman EN. Effect of L-asparaginase administration on coagulation and platelet function in children with leukemia. *J Clin Oncol.* 1987;5:811-7.
64. Barbui T, Finazzi G, Falanga A, Battista R, Bassan R. Bleeding and thrombosis in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1993;2:43-7.
65. Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoord R, Lecompte T et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32:249-53.
66. Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2007;20:14-25.
67. Öztürk AP, Koç B, Zülfiyar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin Lymphoma ML* 2020;1–9.
68. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol.* 2020;10:1–9.
69. Yüksel-Soycan L. Significant heterogeneity between centers during early

- evaluation of the first Turkish multi-centric study in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 2012;5:296–301.
70. Koka A, Saygin C, Uzunaslana D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res.* 2014;38:699–705.
71. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia: experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29:130–40.
72. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39:173–87.
73. Zawitkowska J, Lejman M, Romiszewski M, Matysiak M, Ćwiklińska M, Balwierz W, et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2020;10:20168.
74. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Leblanc T, Landman-Parker J, Perel Y, et al. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. *Br J Haematol.* 1998;102:729–39.
75. Shroff GS, Truong MT, Carter BW, Benveniste MF, Kanagal-Shamanna R, Rauch G, et al. Leukemic involvement in the Thorax. *Radiographics.* 2019;39:44–61.
76. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:317–22.
77. Lu XY, Harris CP, Cooley L, Margolin J, Steuber PC, Sheldon M, et al. The utility of spectral karyotyping in the cytogenetic analysis of newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2002;16:2222–7.
78. Möricke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Stanulla M, Zimmermann M, et al. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr.* 2013;225:50–6.
79. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic

- Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol.* 2020;10:1–9.
80. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood A performed by the A-B study group from 1981 to 1995. *Leukemia.* 2000;14:2205–22.
 81. Korte W, Feldges A, Baumgartner C, Ullmann S, Niederer V, Schmid L. Increased thrombin generation during fibrinogen and platelet recovery as an explanation for hypercoagulability in children with L-asparaginase therapy for ALL or NHL: a preliminary report. *Klin Padiatr.* 1994;206:331-3.
 82. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood.* 2003;101:2529-33.
 83. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer.* 2003;97:508-16.
 84. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013;11:223-33.
 85. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* . 2006;296:397-402.
 86. Gheldof D, Haguët H, Dogne JM, Bouvy C, Graux C, George F et al. Procoagulant activity of extracellular vesicles as a potential biomarker for risk of thrombosis and DIC in patients with acute leukaemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43:224-232.
 87. Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C, Stigter R, Pieters R. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost.* 2008 ;100:330-7.

88. Appel IM, Hop WCJ, Pieters R. Changes in hypercoagulability by asparaginase: a randomized study between two asparaginases. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:139-46.
89. Giordano P, Del Vecchio GC, Santoro N, Arcamone G, Coppola B, Altomare M et al. Thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: effect of leukemia immunophenotypic subgroups. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17:667-72.
90. Athale U, Moghrabi A, Nayiager T, Yves-Line D, Thabane L, Chan AKC. von Willebrand factor and thrombin activation in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: an impact of peripheral blasts. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:963-9.
91. Lejhancova-Tousovska K, Zapletal O VS, Strbackova P, Sterba J. Profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia treated by Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protocols. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:144-54.
92. Öner AF, Gurgey A, Kirazi S, Okur H, Tunc B. Changes of hemostatic factors in children with acute lymphoblastic leukemia receiving combined chemotherapy including high dose methylprednisolone and L-asparaginase. *Leuk Lymphoma*. 1999;33:361-4.
93. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2000;24:559-65.
94. Mall V, Thomas KB, Sauter S, Niemeyer CM, Sutor AH. Effect of glucocorticoids, E. coli- and Erwinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr*. 1999;211:205-10.
95. Nadir Y, Katz T, Sarig G, Hoffman R, Oliven A, Rowe JM et al. Hemostatic balance on the surface of leukemic cells: the role of tissue factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Haematologica*. 2005;90:1549-56
96. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol*. 2015;11(17):2459-70.
97. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic

- leukaemia. *Leukemia*. 2013;27:553-9.
98. Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1982;100:990-5.
 99. Sehgal S, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Coagulation Profile at Diagnosis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pediatr*. 2016;83:1082-6.
 100. Altman R, Scazziota A, Herrea L, Gonzalez C. Relationship between thrombin generation and international normalized ratio in patients receiving oral vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1552-69.
 101. Pui CH, Chesney CM, Weed J, Jackson CW. Altered von Willebrand molecule in children with thrombosis following asparaginase –prednisone – vincristine therapy for leukemia. *J Clin Oncol* 1985;3:1266 – 72.
 102. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, Sluis IM, Pieters R, Middeldorp S et al. Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and effect on prognosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:234-241.
 103. Gross PL, Furie BC, Merrill-Skoloff G, Chou J, Furie B. Leukocyte-versus microparticle-mediated tissue factor transfer during arteriolar thrombus development. *J Leukoc Biol*. 2005;78:1318-26.
 104. Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, Frere C, Bonier R, Mackman N et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus format. *Blood*. 2012;120:2133-43.
 105. Hiçsönmez G, Gümrük F, Zamani PV, Tuncer MA, Yetgin S, Gürgey A et al. High-dose methylprednisolone for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Eur J Haematol*. 1997;58:26-31.
 106. Giordano P, Santoro N, Del Vecchio GC, Rizzari C, Masera G, De Mattia D. T-immunophenotype is associated with an increased prevalence of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. A retrospective study. *Haematologica*. 2003;88:1079-80.
 107. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, Quehenberger P, Jilma B. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost*. 2006;4:411-6.