

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

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TROMBOZ SIKLIĞI
VE
ANTİKOAGULAN SİSTEMİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SELDA SİVASLIOĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TÜRKİZ GÜRSEL

ANKARA 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	2
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	5
HASTALAR VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	37
TARTIŞMA	62
SONUÇLAR	69
ÖZET	71
KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

ADP:	Adenozin difosfat
AFA:	Antifosfolipid antikorlar
AFS :	Antifosfolipid sendromu
AKA:	Antikardiolipin antikorları
ALL:	Akut lenfoblastik lösemi
AML:	Akut myeloid lösemi
APC :	Aktive protein C
APCR:	Aktive protein C direnci
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT III :	Antitrombin III
ATRA:	All-trans-retinoic acid
BFM:	Berlin-Frankfurt- Münster
CD:	Cluster differentiation
COALL:	Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia
FAB:	French American British
FVL:	Faktör V Leiden
KLL:	Kronik lenfoblastik lösemi
KML:	Kronik myeloid lösemi
LAP:	Lenfadenopati
Lpa:	Lipoprotein a
MDS:	Myelodisplastik sendrom
MPO:	Myeloperoksidaz
MTHFR:	Metiltetrahidrofolatredüktaz
PAS :	Periodic acid-Schiff
PC:	Protein C
PS:	Protein S
SSS:	Santral sinir sistemi
SVK:	Santral venöz katater
Tdt:	Terminal deoksinukleotidil transferaz
YDP:	Yaygın damar içi pıhtılaşma
YMAK:	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

GİRİŞ

Akut lösemide hastalığın kendisine veya uygulanan tedaviye bağlı çeşitli komplikasyonlar görülmekte olup, bunlar hastanın sağ kalımını ve ilerideki yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Çocukluk çağı lösemilerinde tromboz nispeten ender görülen fakat ciddi komplikasyonlardan birisidir. Tromboz sıklığı çeşitli çalışmalarda %1.1 ile %36.7 arasında değişmekte olup, ortalama olarak %3.2 oranında görüldüğü bildirilmektedir (9, 86, 94, 97, 105, 137, 141, 150). Tromboz insidansı rakamlarındaki bu geniş farklılık, araştırma düzeneğine (retrospektif veya prospektif), tromboz tanımındaki farklılıklara (sepmptomatik veya asemptomatik tromboz), çalışmanın yapıldığı döneme (1990 öncesi veya sonrası), lösemi tedavi protokolüne ve tromboz tanısında kullanılan tanı yöntemlerine göre değişmektedir (13). Çocukluk çağı akut myeloid lösemi (AML)’de ise tromboz sıklığına ilişkin kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Yetişkin hastalarda AML M3’te (%8.4), M3 dışı AML’de (%1.7) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL)’den (1.4) daha sık tromboz görüldüğü bildirilmektedir (37).

Tromboz; kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin ortak etkisi ile gelişir (129). Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu / Aktive protein C direnci (APCR), Protrombin 20210A mutasyonu, metiltetrahidrofolatreduktaz (MTHFR) mutasyonu, protein C (PC) eksikliği, protein S (PS) eksikliği, antitrombin III (AT III) eksikliği gibi kalıtsal risk faktörlerinin ALL’li çocuklarda tromboz sıklığını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (102). Bunlarla beraber veya bunlardan bağımsız olarak, çok sayıda edinsel risk faktörünün de tromboz gelişiminde rolü vardır. Bu edinsel risk faktörlerinin başında santral venöz kateter (SVK) gelmektedir (95). Bunun dışında hastalığın kendisine bağlı veya tedavide kullanılan kemoterapötiklere ikincil prokoagülan ve antikoagülan sistem değişiklikleri, enfeksiyonlar, intravenöz beslenme gibi birçok edinsel risk faktörü tromboza yol açabilir (91). ALL’li çocuklarda tromboz sıklığının kemoterapi protokolündeki L-asparajinaz ve steroidin birlikte kullanılması ile belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (100). Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 90/95 protokolünde indüksiyon sırasında eş zamanlı olarak L-asparajinaz ile birlikte kullanılan prednizolon deksametazondan daha fazla tromboza neden olmakta, L-asparajinazın steroidle indüksiyon tedavisi bittikten sonra verildiği Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia (COALL)’da tromboz daha nadir görülmektedir (71, 105). Yetişkin solid tümörlerinde ve

lenfomalarda edinsel APCR artmış olarak bildirilmektedir ancak çocukluk çağı lösemilerinde buna ilişkin veri bulunmamaktadır (61).

Son yıllarda ülkemizde yoğun kombine kemoterapi protokollerinin uygulanması ile birlikte SVK kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bakım ve tedavi uygulamalarındaki farklılıkların tromboz insidansına nasıl yansıdığı bilinmemektedir.

Bu çalışmamızın amacı akut lösemili çocuklarda tromboz komplikasyonlarının sıklığını, nedenlerini, klinik özelliklerini ve tedavisini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ

TANIM

Lösemi normal myeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin sınırsız sayıda kendini yenileme ve büyüme kapasitesine sahip anormal progenitör hücrelerin malign transformasyonu sonucu, kemik iliği, dokular ve periferik kanda birikmesi ile karakterize, nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur. Lösemi tanısı, kemik iliğinde %30 'dan fazla blast görülmesi ile konur (115, 78, 103).

SIKLIK

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. Ülkemizde beş büyük pediatri merkezinde incelenen 10548 pediatrik malignite arasında lösemi ilk sırada yer almaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde akut lösemiler yeni kanser tanısı alan vakaların %25-30'unu oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 15 yaşın altındakilerde ALL görülme sıklığı 100.000'de 3,4'dür (31). ABD'nde her yıl 2500-3000 çocuğa ALL tanısı konulmaktadır (51). Bunların yaklaşık 500'ü AML tanısı almaktadır. AML çocukluk çağında görülen lösemilerin %15-25'ini oluşturmaktadır (46). ALL 3-4 yaşlarında pik yapar. AML için bir pik dönemi saptanmamıştır. Çocukluk çağı ALL için kız erkek oranı 1/1,2dir (48). Kızlar ve erkekler arasında AML insidansı açısından fark bulunmamaktadır (51).

ETYOLOJİ

Lösemilerin nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir.

Çevresel Faktörler

İyonize radyasyon ve bazı toksik kimyasal maddelere maruz kalmak akut lösemi riskini arttırmaktadır. Radyasyona maruz kalan kişinin aldığı doz ile lösemi gelişim riski doğru orantılıdır (138). Çok farklı kimyasal maddelere (petrol ürünleri, benzen, insektisitler, pestisitler) maruz kalmak çocuklarda myelodisplastik sendrom (MDS) ve AML gelişim riskini arttırmaktadır (88) Ancak çocukluk çağında direk ALL'ye neden olabilecek bir madde

tespit edilmemiştir. Bunun yanında başta alkileyici ajanlar olmak üzere kemoterapinin lökomojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir (145).

Genetik faktörler

Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerinde lösemi insidansının arttığı bilinmektedir. Down Sendromunda genel popülasyona oranla lösemi gelişme riski 15 kat artmıştır. Neonatal olgularda AML sık görülmesine rağmen en sık izlenen tip ALL'dir (103,115). Ataksia telenjektazide, Klinefelter sendromu, trizomi G sendromu, Schwachman sendromu, Fanconi anemisi, nörofibromatozis ve Bloom sendromunda lösemi riski artmıştır (57,138). Genel popülasyona göre lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski 4 kat artmıştır (80).

Virüsler

Epstein Barr virüs enfeksiyonunun, endemik Burkitt lenfoma ve ALL-L3 morfolojik tipi ile yakın ilişkisi olduğu saptanmıştır. İnsan lenfotropik virüs tip 1 ve 2, erişkin T hücreli ve Hair cell lösemiye neden olmaktadır (89).

Predispozan hastalıklar

Bazı kan hastalıkları lösemi ile sonuçlanabilir, bunda uygulanan kemoterapinin etkiside vardır (115). Kronik myeloproliferatif hastalıklarda akut lösemi insidansı yüksektir. Kronik myeloid lösemi'li (KML) hastaların %70'den fazlası akut blastik dönüşümle kaybedilmektedir. Polistemia vera, primer trombositemi, MDS, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, kronik lenfoblastik lösemi (KLL), multipl myeloma, Hodgkin ve Nonhodgkin lenfomalı hastalarda da lösemik dönüşüm görülmektedir (25, 59, 103, 115).

SINIFLANDIRMA

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılırlar. Akut ve kronik terimleri hastalığın seyrindeki süreyi gösterir. Bununla beraber akut lösemide immatür hematopoetik hücreler, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanları hakimdir. Konjenital lösemi ise yaşamın ilk dört haftasında görülen hastalıktır. Akut lösemiler hücrelerin morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre iki sınıfa ayrılır (78,103,115).

1.Akut Lenfoblastik Lösemi

2.Akut Myeloid Lösemi

Akut lösemilerin ayrımında kullanılan morfolojik ve sitokimyasal özellikler tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Akut Lösemilerin Ayrımında Kullanılan Morfolojik ve Sitokimyasal Özellikler (84)

	ALL	AML
MORFOLOJİK		
Çekirdek/sitoplazma oranı	Artmış	Azalmış
Çekirdek kromatini	Düzdün,homojen	Gevşek,köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet,belirsiz	2-5 adet,belirgin
Granül	yok	var
Auer cisimleri	yok	var/yok
Sitoplazma rengi	mavi	mavi-gri
SİTOKİMYASAL		
Periodic acid-Schiff (PAS)	+/-	-
Sudan black	-	+
Peroksidaz	-	+
Terminal deoksinukleotidil transferaz (Tdt)	+	-

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ SINIFLAMASI

Çocukluk çağı ALL olgularında French American British (FAB) grubunun morfolojik sınıflama sistemi kullanılmaktadır (19). Çocukluk çağı ALL'nin %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine uymaktadır (43).

İmmünolojik sınıflamaya göre ALL 4 gruba ayrılmaktadır.

1. Erken pre-B hücreli ALL

Lenfoblastlar cluster differentiation (CD) 10 adı verilen membran antijeni taşır. CD10 ve CD 34 pozitifliği iyi prognoz kriterleridir. Membran ve sitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. Tdt pozitifdir. Tüm ALL'lerin %70'ini oluşturur. En uzun sağkalım süresi bu gruptadır.

2. Pre-B hücreli ALL

Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. Tdt pozitifler. CD10 %90 pozitifdir ve genelde FAB L1 olarak sınıflandırılırlar. ALL'lerin %20'sini oluştururlar. Kemik iliği ve merkezi sinir sistemi relaps oranı erken pre-B hücreli ALL'ye göre daha yüksektir.

3. B hücreli ALL

Blastik hücrelerin membran yüzey immunglobulinleri vardır. Tdt negatiftir. ALL'lerin %1-2'sini oluşturur. B hücreli ALL'lerin %75'i morfolojik olarak FAB L3 grubundandır.

Sitogenetik yapıları Burkitt lenfomadaki hücelere benzer. Tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

4. T hücreli ALL

Blastik hüceler CD10 negatiftir ve T hücrelerine özgü yüzey antijenleri taşırlar. Tdt pozitiftir. Asit fosfataz boyasıyla boyanırlar. ALL'lerin %10-15'ini oluşturur. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle vardır. Prognozu kötüdür (19, 25, 70, 103, 115).

AKUT MYELOİD LÖSEMİ SINIFLAMASI

Hastalığın sınıflamasında ilk olarak 1976'da yapılan, daha sonra 1985 yılında yenilenen French American British (FAB) sınıflaması kullanılmaktadır. FAB sınıflamasında AML 7 alt tipe ayrılmaktadır. M0 alt tipi akut farklılaşmamış lösemi tipini tanımlamaktadır (20). Tüm tipler içinde M6 en az görülendir (115).

1. FAB M0

Minimal Farklılaşmış Myelositik Lösemi'dir. %2-3 oranında görülür.

2. FAB M1

Olgunlaşmamış Myelositik Lösemi'dir. Çekirdek sitoplazma oranı düşüktür, bazı blastlarda granül bulunmazken bazılarında 1-6 arasında azurofilik granül bulunur. Blastlarda çok az granulositik farklılaşma görülür. % 50 oranda Auer cisimcik görülür. % 3'ünde myeloperoksidaz (MPO) ve Sudan black B pozitiftir.

3. FAB M2

Olgunlaşmış Myelositik Lösemi'dir. Myeloid maturasyon bulguları vardır. Azurofilik granüller, Auer cisimcik ve belirginleşmiş çekirdekçikleri mevcuttur. MPO ve Sudan black B kuvvetli pozitiftir. Spesifik ve non spesifik esteraz negatiftir.

4. FAB M3

Promyelositik Lösemi'dir. %10 oranında görülür. Promyelositlere benzer hüceler bulunur, stoplazmalarında çok sayıda, kaba, atipik azurofil granüller bulunur. MPO ve Sudan Black B pozitiftir. M3V varyantı mikrogranüler promyelositik lösemiye ifade eder.

5. FAB M4

Myelomonositik Lösemi'dir. % 25 oranında görülür. Hücrelerin %30'dan fazlası myeloblast, monoblast ve promonosittir. Monoblastlar myeloblastlardan daha büyüktür ve değişen sayıda azurofilik granül içeren belirgin stoplazmaları vardır. Eozinofil % 5'den fazla olursa M4Eo denir.

6. FAB M5

Monositik Lösemi'dir. % 10 oranında görülür. Lösemi hücreleri monoblast karakterindedir. M5a ve M5b olmak üzere iki tipi mevcuttur. M5a'da, granülsüz, bazofilik stoplazmalı dantela gibi çekirdeği olan blastlar bulunurken M5b'de ince azurofilik granüller içeren, gri-mavi stoplazmalı katlanmış çekirdek içeren blastlar görülür. Her iki tiptede nonspesifik esteraz boyası pozitifdir.

7. FAB M6

Eritrositik Lösemi'dir. % 5 oranında görülür. Kemik iliğindeki hücrelerin % 50'sini eritroblast, % 30'unu myeloblastlar oluşturur. Genelde periodik asit shift (PAS) pozitiflerdir.

8. FAB M7

Megakaryositik Lösemi'dir. % 5-10 oranında görülür. Homojen, yoğun kromatin yapısı olan çelirdek ve belirsiz çekirdekçiği bulunan, dar stoplazmalı undiferansiye megakaryoblastlar mevcuttur (20,115).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akut lösemilerde klinik, lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ve hastalığın ekstramedüller yayılım derecesi ile ilişkilidir. En sık görülen semptomlar anemi, trombositopeni ve nötropeni olup solukluk, yorgunluk, kemik ağrıları, peteşi, purpura, kanama ve ateş diğer bulgulardır. Lenfadenopati (LAP), hepatomegali ve splenomegali ekstramedüller lösemiye işaret eder. LAP genellikle ağrısız ve yaygındır. Hastalarda özellikle uzun kemiklerde blastların periostu veya kemik dokusunu infiltrasyonu sonucu kemik hassasiyeti görülür (59, 103, 115).

Trombosit sayısı 20000/mm³'ün altına düştüğünde kanama riski artar. Lökostaz varsa santral sinir sistemi (SSS) veya akciğerlerde kanamalar olabilir. Lökostaz, daha çok AML'de ve blast sayısı 100000/mm³ üzerinde olduğunda ortaya çıkar. Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) kanamanın diğer bir nedenidir. YDP en sık AML M3 tipinde rastlanır. Bunun nedeni promyelositlerin granüllerinde mevcut olan yüksek seviyedeki tromboplastin aktivitesidir (26, 59, 80, 103, 115).

Tanı anında hastaların % 60'ında ateş mevcuttur. Ateş çoğunlukla enfeksiyon göstergesi olabileceği gibi hastalığın sistemik etkisi de olabilir. Nötropeniye bağlı her türlü viral, bakteriyel, protozoal ve fungal enfeksiyon görülebilir. Nötrofil sayısı 500/mm³ altında

olduğunda enfeksiyon riski artar. Deri, diş eti, perirektal bölge, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonları sıktır (25, 59, 103, 115, 146).

T hücreli ALL hastaları farklı klinik bulgularla gelebilirler. T hücreli ALL büyük yaştaki erkek çocuklarda daha sıktır ve ilk tanı anında yüksek lökosit sayısı ve mediastinal kitleye sahiptirler. Aynı zamanda T hücre lösemili hastalarda santral sinir sistemi tutulumu sıktır (119). Genel olarak lösemilerde SSS tutulumu bulgularına ilk tanı anında daha az rastlanır. Akut lösemili hastalarda görülen klinik semptomların başında ateş gelmektedir, bunu solukluk, kanama, iştahsızlık, halsizlik, kemik ağrısı, karın ağrısı, eklem ağrısı, lenfadenopati ve kilo kaybı takip eder (68, 154).

LABORATUVAR BULGULARI

Akut lösemilerin karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve blastların varlığıdır. Ancak ilk tanı anında % 10 oranında periferik kan bulguları normal olabilir. Lökosit sayısı düşük, normal veya yüksek olabilir, % 50 olguda lökosit sayısı artmış, % 20'sinde ise 100000'in üzerindedir, %25 olguda ise lökopeni saptanır. Akut lösemilerin temel laboratuvar bulgusu periferik kanda blastların bulunmasıdır(25, 59, 103, 115, 146).

Akut monositik ve myelomonositik lösemilerde serum ve idrarda muramitidaz düzeyleri yüksek bulunur. Ayrıca serum protein elektroforezinde poliklonal gammopati şeklinde diffüz immunglobulin artışı saptanabilir. Akut promyelositer lösemili hastalarda trombositopeni, hipofibrinojenemi, faktör 5 ve 8 konsantrasyonlarında azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde artma ile karakterize YDP saptanabilir (25, 59, 103, 115, 146).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

ALL BFM 95 protokolüne göre hastalar risk gruplarına ayrılmışlardır.

Tablo II: ALL’li hastalarda risk grupları (134)

Standart risk	Orta risk	Yüksek risk
1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı < 1000/ μ L 2. Lökositler <20000/ μ L, 1 ≤ yaş > 6 3. Otuzüçüncü günde tam remisyon 4. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok 5. t(4;11)(MLL/AF4 rekombinasyonu) yok 6. T immünolojisi hariç Altı kriterin tümüne uymalıdır.	1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1000/ μ L 2. Otuzüçüncü günde tam remisyon 3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok 4. t(4;11)(MLL/AF4 rekombinasyonu) yok Yukarıdaki 4 kritere uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi olmalı I. Lökositler $\geq$ 20000/ μ L II. Yaş < 1 III. Yaş $\geq$ 6	1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq$ 1000/ μ L 2. Otuzüçüncü günde tam remisyon elde edilememiş 3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut 4. t(4;11)(MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir.

Tablo III: AML’de prognostik kriterler (69, 153)

Faktör	Standart risk grubu	Yüksek risk grubu
Yaş	> 2 yaş	< 2 yaş
Enfeksiyon	yok	var
Beyaz küre	<25000	>100.000
Serum LDH	normal	yüksek
Ekstramedüller hastalık	yok	var
SSS tutulumu	yok	var
Auer cisimcik	var	yok
Eozinofil	var	yok
FAB alt tip	M1,M2,M3,M4 Eo	Diğer alt tipler
15.gün K.İ.% blast	%5’in altında	%5’den fazla (M3hariç)
Sitogenetik	t(8;21),t(15;17),Inv(16)	Diğer sitogenetik bulgular

Ayrıca tedaviye göre de risk grupları sıralanabilir (24).

Tablo IV: Tedaviye göre risk grupları

Düşük risk: 6 yıllık EFS %80

FAB M1 (Auer çubukçuklara sahip)
 FAB M2 (BK < 20.000)
 FAB M3 (A.promyelositik)
 FAB M4 Eo (Kİ' de eozinofil %3 veya daha fazla)
 FAB M6

Yüksek risk: 6 yıllık EFS %45 ve altında

FAB M1 (Auer çubukçuklar yok)
 FAB M2 (BK > 20.000)
 FAB M4 (Kİ' de eozinofil % 3'den az)
 FAB M7

LÖSEMİ TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Tedavinin erken komplikasyonları (29, 40, 68, 84, 154)

Tümör lizis sendromu

Enfeksiyonlar

Tifilitis

Akut nörolojik toksisite

Trombohemorajik komplikasyonlar

Alerji

Pankreatit

Hiperglisemi

Hipertansiyon

Tedavinin geç komplikasyonları (64, 111, 123)

Endokrin komplikasyonlar

Kardiyak komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyonlar

İskelet anomalileri

İmmun yetmezlik

Sekonder maligniteler

ÇOCUKLUK ÇAĞI TROMBOZLARI

TANIM

Trombozlar konjenital veya akkiz nedenler ile meydana gelen mortalite ve morbiditesi yüksek bir durumdur. Erişkinlerde değişik hastalık ve cerrahi işlemler sonrasında sıklıkla karşılaşılrken çocuklarda daha nadir görülmektedir. Erişkin ve çocukluk çağı trombozlarında epidemiyoloji, risk faktörleri, morbidite ve mortalite bakımından farklılıklar mevcuttur (13, 110, 128, 139) . Tromboz insidansı erişkin hastalarda % 2,5-5 iken çocuklarda 100.000 hastada 0,7-1.9'dur (98, 116, 139, 146). Bu oran infant ve adolesanlarda daha yüksektir. Yoğun bakım ünitesindeki yenidoğanlarda tromboz oranı 1000'de 2,4'dür (106).

Rudolph Virchow'un 1856'da tarif ettiği trombüs gelişiminde rol alan faktörler hala geçerliliğini korumaktadır. Buna göre damar hasarı, kan akımında yavaşlama (staz), hiperkoagulabilite sonucu trombüs oluşmaktadır (35).

Tromboz oluşumunda çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktör rol oynar. Arteriyel ve venöz sistemde trombüs oluşumunun farklı olması, bu iki sistemde etyolojinin farklı olduğunu düşündürür. Venöz sistemde staz ve pıhtılaşma sistemine ait nedenler rol alırken, arteriyel sistemde tromboza endotel hasarı ve trombositlerin fonksiyonel bozuklukları yol açar (52).

PIHTILAŞMA FİZYOLOJİSİ

Pıhtılaşma mekanizması damar hasarı ile başlar ve yirmiden fazla proteinin etkileşimi sonucu pıhtı oluşumuyla sonlanır. Pıhtı oluşumunda rol alan mekanizmalar şunlardır;

1. Vazokonstrüksiyon
2. Trombositlerin yapışması ve kümeleşmesi
3. Fibrin oluşumu

Pıhtı oluşumu damar hasarına yanıt olarak vazokonstrüksiyonla başlar. Endotel hasarı sonucu ortaya çıkan subendotelial dokudan doku faktörü salınır ve bu da faktör VII'ye bağlanarak pıhtılaşmayı başlatır. Aynı zamanda subendotelial doku trombositlerin yapışması için zemin hazırlar. Trombositlerin subendotelial dokuya yapışmasıyla, trombosit kümeleşmesi (agregasyon) başlar. Subendotelial dokuda bulunan kollajen tip IV, tip V ve mikrofibriller ile trombosit agregasyonu aktive edilir. Agregasyon sırasında trombositlerden salınan adenosin difosfat (ADP), prostaglandin G₂ (PgG₂) ve tromboksan A₂ gibi maddeler

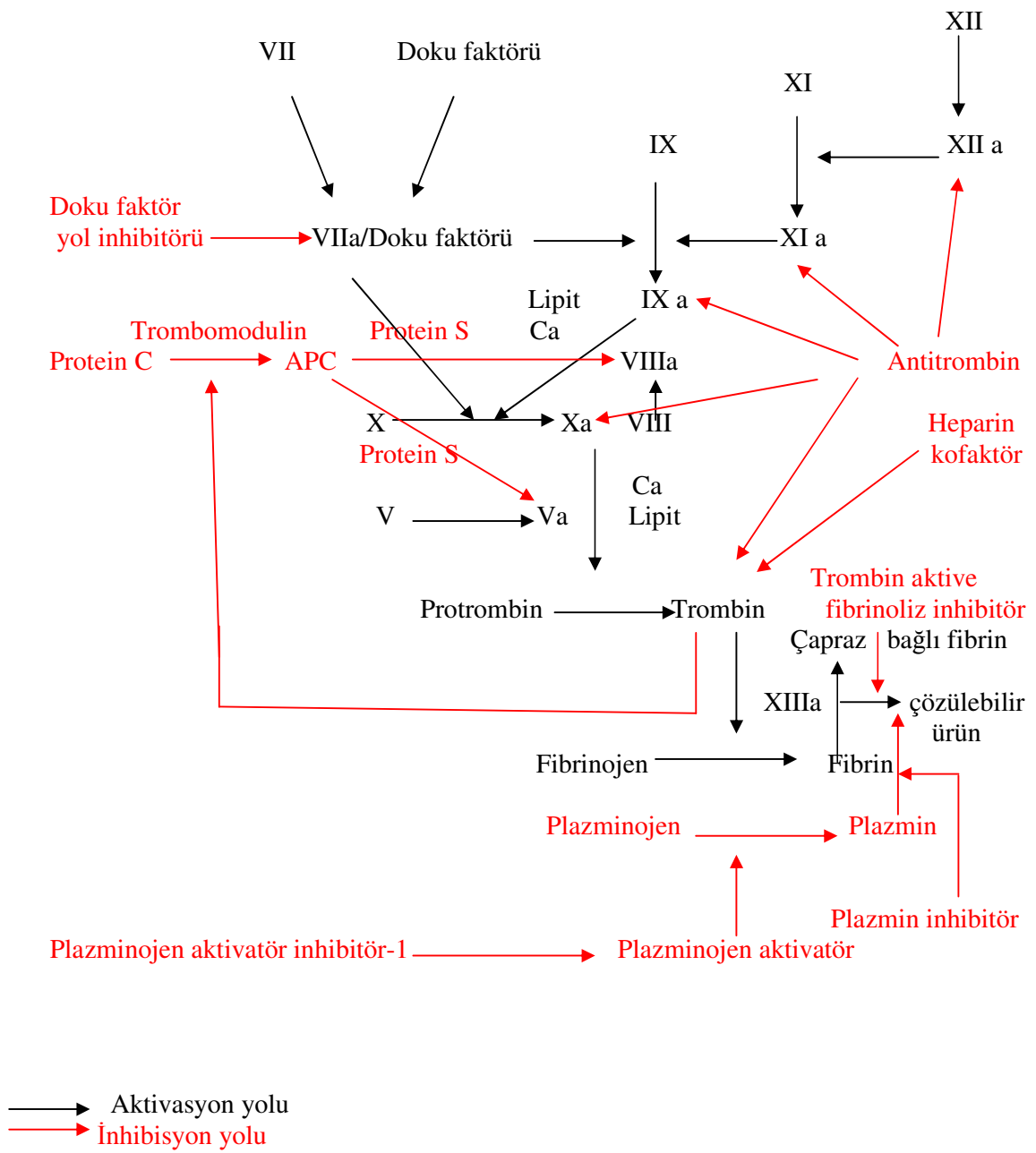
trombosit agregasyonunu tetikler. Aynı zamanda başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombinde, trombosit agregasyonunu uyarır.

Pıhtılaşma sisteminin uyarılması intrinsek ve ekstrinsek yol ile olur. Ancak bu iki yolun ayrımını *invivo* olarak göstermek mümkün değildir. Çünkü doku faktörü ve Faktör VIIa (F VIIa) kompleksi faktör IX (FIX) ve faktör X'un (FX) güçlü bir aktifleyicisidir. Aktif FX'da (FXa) hem intrinsek hemde ekstrinsek yolla oluşabilmektedir.

Ekstrinsek sistemin travma sonucu uyarılması ile ortaya çıkan doku faktörü doğrudan FVII'yi aktifleştirir. Aktif FVII (FVIIa) kalsiyum ve fosfolipid eşliğinde FX'u, FXa'ya çevirir. FVIIa ile doku faktörü birlikte FIX'un da uyarılmasını sağlar. İntrinsek sistemin uyarılmasında faktör XII'nin (FXII) bozulmuş damar yüzeyi veya negatif yüklü yüzey tarafından aktifleştirilmesiyle olur. FXIIa FXI'i aktif şekli olan FXIa'ya ve prekallikreini, aktif şekli olan kallikreine dönüştürür. Kallikreinde yüksek molekül ağırlıklı kininojeni (YMAK) parçalayarak bradikini oluşturur. FXIa'da YMAK 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 aktifler, fibrinojeni fibrine dönüştürür, FV ve FVIII'i aktifleştirir. FVa ve FVIIIa kofaktörü oldukları FIXa ve FXa'nın etkilerini artırır. Böylece vasküler hasar olan yerde koagülasyon reaksiyonlarını hızlandırır, trombin oluşumu artar ve koagülasyona neden olur.

Trombin ve fibrinojen eşliğinde FXIII aktive olur. FXIIIa, trombin etkisi ile oluşan fibrin monomerleri arasında köprüler oluşturarak fibrini stabil hale getirir.

Kanın akışkanlığının devamı için ve dolaşımın sağlanabilmesi için vücudumuzda doğal inhibitörler adı verilen antitrombotik proteinler bulunur. Tromboza karşı doğal inhibitörlerden önce endotel hücre tabakası önemli yer alır. Endotel hücreleri heparin benzeri glikozaminoglikanlar sentezler. Bu glikozaminoglikanlar AT III'ü bağlayarak trombin, FX gibi pıhtılaşma proteinlerini inaktive eder. Ayrıca endotel hücrelerinde trombomodulin, PS ve PC sentezlenir. Trombomodulin PC aktivatörüdür. PS varlığında aktive olan PC, FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder (131).



Şekil 1: Hemostaz (136)

TROMBOFİLİ NEDENLERİ

Tromboz oluşumunu kolaylaştıran nedenler ikiye ayrılır. Birincisi, çocuklukta ortaya çıkan ve herediter geçiş gösteren primer (kalıtsal) trombofili nedenleri, ikincisi ise her yaş grubunda ortaya çıkabilen ve bazı risk faktörlerinin tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı sekonder (edinsel) trombofili nedenleridir (136).

KALITSAL TROMBOFİLİ NEDENLERİ

Kalıtsal trombofili ;

1. 50 yaşından önce ilk tromboz atağı geçirenlerde
2. Ailesinde tromboz öyküsü olanlarda
3. Tekrarlayan tromboz ataklarında
4. Alışılmadık bölgelerde trombozu olanlarda
5. Neonatal tromboz öyküsü olanlarda
6. Spontan trombozlarda
7. Tekrarlayan düşüklerde, eklampsi öyküsü olanlarda, intrauterin gelişme geriliği öyküsünde düşünülmelidir (56).

TabloV: Sık karşılaşılan kalıtsal trombofili nedenleri (17, 37, 73, 77, 81, 129)

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklık(%)
Antitrombin eksikliği	0,02	1
Protein C eksikliği	0,2	3
Protein S eksikliği	0,1	1,5
APC direnci/FVLeiden mut.	3-6	20
(Türkiye’de)	(7,1-10,3)	(31,7)
Protrombin20210A alleli	1	6
(Türkiye’de)	(2,2-2,7)	
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
FVIII yüksekliği	11	25

Tablo VI: Nadir rastlanan kalıtsal trombofili nedenleri (110)

FVII eksikliği
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

Antitrombin (AT) Eksikliği

Dolaşımda heparine bağlı ve heparinden bağımsız birçok antitrombin bulunur. Bunlar içinde AT III ve heparin kofaktör II klinik olarak önemlidir.

AT III serin proteaz ailesinden bir glikoproteindir. Karaciğerde vitamin K'dan bağımsız olarak sentez edilir. 58000 dalton ağırlığında ve plazma konsantrasyonu 140 µg/ml düzeyindedir. AT III primer olarak trombini inhibe eder. Ayrıca FIXa, Xa, XIa, XIIa, kallikreinide inhibe eder. Bu nedenle fibrin oluşumunun en güçlü inhibitörüdür.

ATIII eksikliği edinsel veya kalıtsal olabilir. Kalıtsal olarak otozomal dominant geçişlidir. ATIII geni 1. kromozomdadır. Heterozigot ve homozigot şekli tanımlanmıştır. Homozigot şekli hayatla bağdaşmaz. AT III eksikliğinde venöz tromboz riski artar (60, 127, 148).

İlk kez 1965 yılında Egeberg tarafından ailesel tromboz öyküsü olan bir ailede tanımlanmıştır. AT III eksikliği genel popülasyonda 1/2000-5000'dir (% 0,17) (18). AT III eksikliği saptanan kişilerin yaklaşık % 65'i en az bir kez venöz trombotik atak geçirirler. Atak genelde 10'lu yaşlarda olur ve yaşla beraber risk artar (90). İlk tromboz atağı geçirenlerin %42'sinde kolaylaştırıcı bir neden bulunmazken, % 58'inde gebelik, travma, operasyon ve oral kontraseptif kullanımı gibi bir neden bulunur. Tekrarlayıcı tromboz atakları % 60 oranında görülür.

AT III eksikliği iki tipe ayrılır.

1. Tip I eksiklik

AT III az miktarda sentezlenir. Miktar azlığına bağlı olarak fonksiyonel aktiviteside düşüktür.

2. Tip II eksiklik

AT III miktar olarak normal ancak fonksiyon olarak bozuktur.

Akut tromboz, karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, östrojen tedavisi ve heparin tedavisi sırasında edinsel AT III eksikliği görülebilmektedir (18).

Protein C (PC) Eksikliği

Protein C karaciğerde vitamin K'ya bağlı olarak ve endotelde sentezlenir. Sülfidril bağlarla birbirine bağlanan glikoprotein yapısında iki zincirden yapılmıştır. Molekül ağırlığı 57000 daltondur. Plazmada 4mg/L konsantrasyonda bulunur ve yarılanma ömrü 10 saattir (23).

Trombin trombomoduline bağlandığında prokoagulan özelliğini kaybeder ve PC'yi aktifler. Aktive protein C (APC) PS ile kompleks oluşturarak, uygun bir fosfolipid yüzeyde FVa ve FVIIIa'yı proteolitik olarak parçalar. APC aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitör ile kompleks oluşturarak, plazmini serbest bırakır ve trombolizi kolaylaştırır (23,42).

PC eksikliği ilk kez 1981 yılında Griffin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. PC eksikliğin homozigot şekli otozomal resesif, heterozigot şekli otozomal dominant geçişlidir. PC eksikliği olan kişilerin yaklaşık % 75'i bir veya daha fazla sayıda trombotik atak geçirirler. İlk 20 yaş içinde tromboza rastlanma oranı düşük iken, 50'li yaşlara doğru tromboz olasılığı artmaktadır. Hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboz görülebilir (18).

Fonksiyonel testlerde protein C aktivitesi normalde % 70-140 arasındadır. Heterozigotlarda aktivite % 50'nin altında, homozigotlarda ise % 5'in altındadır. Homozigot PC eksikliği neonatal purpura fulminans denen ağır bir klinik tablo oluştururken, heterozigot PC eksikliği klinik bulgu vermeyebileceği gibi venöz tromboembolik hastalık veya warfarine bağlı deri nekrozu ile ortaya çıkabilir (18).

PC eksikliği iki şekilde ortaya çıkar.

1. Tip I PC (klasik tip) eksikliği

PC plazma düzeyi normalin altındadır, dolayısıyla fonksiyonel testlerde bozuktur.

2. Tip II PC eksikliği

PC düzeyi normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur.

Genel toplumda PC eksikliği 1/200-300'dür. Venöz tromboembolisi olan hastalarda % 2-3'dür (18).

Karaciğer hastalığı, üremi, YDP, şok akciğeri, solid tümörler, oral antikoagulan kullanımı ve antifosfolipid sendromunda edinsel PC eksikliği görülebilir (83).

Protein S (PS) eksikliği

PS endotel hücrelerinde, megakaryositlerde, testis Leydig hücrelerinde ve karaciğerde vitamin K'ya bağlı olarak sentezlenir. Molekül ağırlığı 70000 daltonudur. Plazma PS miktarının % 60'ı C4b-bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur, % 40'ı ise serbest formda bulunur. Aktif olan form serbest formdur. Serbest PS, APC'nin FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda kofaktördür(36). PS aktivitesi %70-140 arasındadır. PS geni 3. kromozomdadır (136).

PS eksikliği ilk defa 1984 yılında tanımlanmıştır (122). Homozigot ve heterozigot şekli tanımlanmıştır. Heterozigot şekli otozomal dominant, homozigot şekli ise otozomal resesif geçişlidir. Homozigot PS eksikliğinde yenidoğan purpura fulminansı gelişebildiği gibi semptomsuzda olabilir. 3 tip PS eksikliği tanımlanmıştır.

1. Tip I PS eksikliği

Total ve serbest PS miktarı azalmıştır ve fonksiyonu bozuktur.

2. Tip II PS eksikliği

Total ve serbest PS miktarları normaldir ve fonksiyonu bozuktur.

3. Tip III PS eksikliği

Total PS miktarı normal, serbest PS miktarı azalmıştır ve fonksiyonu bozuktur.

Karaciğer hastalığı, YDP, nefrotik sendrom, gebelik, akut trombotik olay sonrası, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipit sendromu, oral antikoagulan kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve akut inflamasyon sonrası edinsel PS eksikliği görülebilir (83).

Aktive Protein C Direnci (APCR)

Normal plazmaya APC eklendiğinde FVa ve FVIIIa'nın parçalanması sonucu aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Dahlback ve arkadaşları 1993 yılında 3 hastanın plazmasına APC eklenmesiyle beklenen uzamanın çok az olduğunu veya hiç olmadığını bildirmişlerdir (32). Bu durumu APC direnci olarak tanımlamışlardır. Bu hastaların venöz tromboz öyküsü olan akrabalarında APC direnci saptanması üzerine bunun genetik bir bozukluğa bağlı olduğunu düşünmüşler. Dahlback APC direncine, PC aktivasyonunda rol oynayan bir kofaktörün eksikliğine veya FV yada FVIII genlerindeki bir bozukluğa bağlı olabileceğini öne sürmüştür (34). Daha sonra yapılan çalışmalarda vakaların plazmasına FV eklendiğinde APC direncinin olmadığı görülmüştür (33).

APC direncinin moleküler patolojisi Bertina ve arkadaşları tarafından 1994 yılında açıklanmıştır. Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan FV geninin 1691. pozisyonundaki adenin ile guaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan mutant gen, FV'in ağır zincirinin 506. pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmesine neden olur. Bertina ve arkadaşları bu FV molekülünü FV Leiden olarak tanımlamışlardır. APC FVa'yı 3 yerinden, Arginin 306, 506 ve 679 noktalarından parçalar. 506. noktada arginin yerine glutamin geçmesi sonucu FVa, APC'nin etkisine karşı direnç geliştirmiş olur (61).

FVL mutasyonu homozigot veya heterozigot olabilmekte, ancak her iki durumdada APC direnci görülmektedir. Heterozigot FVL mutasyonu sonucu tromboz riski 5-10 kat, homozigot mutasyonda ise 50-100 kat artmaktadır(134). FVL mutasyonu çocuklardaki arteriyel trombozda % 38, venöz trombozlularda % 52 olarak bulunmuştur (149). Heterozigot FVL mutasyonu genel popülasyonda %3-7 oranında saptanır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Akar ve arkadaşları % 9.8, Gül ve arkadaşları %10.3 olarak saptanmıştır (2,53). Aschka ve ark. 159 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada FVL mutasyonu prevalansını % 12, 0-5 ay arasında % 26, 6ay- 9 yaş arasında % 13 ve 10-18 yaş arası dönemde % 30 olarak tespit etmişlerdir (14).

APC direnç testi, aPTT uzamasına dayalı bir testtir. İki kez aPTT ölçümü yapılır. Önce ortamda APC varken, sonra APC yokken aPTT ölçümü yapılır. Bu iki sonucun birbirine oranlanmasıyla APC duyarlılık oranı (APC-Sensitivity Ratio) bulunur. APC direnci olan hastalarda ortamda APC varken ve yokken ki aPTT uzaması değişmez (142).

Değişik polimorfizmler ve FV gen mutasyonları da APC direncine neden olur. "Exon 13nt 4070 A→G (His1299 Arg)" mutasyonu R2 haplotipi, aynı ekzonda "3935'de A→G (His1254 Arg)" mutasyonu R3 haplotipi olarak belirlenmiştir. "FV Cambridge. Arg306→Thr " exon 7'de yer alan bir mutasyondur (34).

İnflamasyonda FVIII düzeyi arttığından aPTT süresi kısalır, bu durumda APC oranı azalacağından, APC direnci ile karışabilir. Serbest PS eksikliğinde de APC'ye karşı direnç gözlenir. Gebelikte ve oral kontraseptif kullananlarda da APC direnci tespit edilmiştir (58).

Protrombin 20210A

1996 yılında Poort ve arkadaşları nükleotid 20210A pozisyonunda bir genetik defekt tespit etmişler. Bu mutasyon sonucunda plazmada protrombin düzeyleri yüksek bulunmuş (114). Protrombin gen mutasyonu beyaz ırkta %2-3 oranında, Akdenizlilerde %4-5

oranındadır (30). Akar ve arkadaşları bu mutasyonu ülkemizde sağlıklı kişilerde %2.7, derin ven trombozu olan olgularda %6.25 oranında bulmuştur (3).

Protrombin gen mutasyonu sonucu hem arteriyel hem de venöz tromboz riski artmaktadır. Venöz tromboz riski bu hastalarda 2.8 kat artmıştır (3).

Hiperhomosisteinemi

Homosistein metioninden sentez edilen ve sisteine dönebilen bir amino asittir. Bu yollarda B12, B6 ve folik asit kullanır. Hiperhomosisteinemi bu yollarda oluşan mutasyona veya akkiz olarak vitamin B12, B6 veya folik asit eksikliğine bağlı gelişebilir. Hiperhomosisteineminin nasıl ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboza yol açtığı bilinmemektedir. Ancak endotel hasarı yaparak bu olaylara neden olduğu düşünülmektedir (99).

Hiperhomosisteinemi normal popülasyonda %5-10, venöz trombozlu hastalarda ise %10-25 oranında görülmektedir. Homosisteinin heterozigot formunda ateroskleroz veya tromboz görülene kadar semptomsuzdur. Homozigot formunda ise iskelet defektleri, mental retardasyon, ektopi lentis, arteriyel ve venöz trombozla karakterize homosistinüri görülmekte. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonu (C667T) sık görülmesine karşılık erken vasküler hastalıkta tek başına risk faktörü değildir (99).

Faktör VIII yüksekliği

Son yıllarda FVIII yüksekliğinin derin ven trombozu için bir risk faktörü olduğu düşünülmüş, ancak FVIII yüksekliğine neden olabilecek bir genetik mutasyon tanımlanmamıştır. Leiden Trombofili Çalışması'nda, venöz trombozlu hastaların % 25'inde FVIII düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu hastalarda tromboz geçirme riski 4.8 kat artmış olarak tespit edilmiş. FVIII akut faz reaktanı olduğundan edinsel olarakta artabilmektedir (76, 132).

Lipoprotein a yüksekliği

LDL'nin modifiye olmuş bir bölümüdür. Normal fonksiyonu bilinmemektedir. Lipoprotein a (Lpa) aterojenik ve trombojeniktir. Aterom plakları içinde yüksek düzeyde bulunduğu plazminin pıhtıya bağlanmasını engellemekte ve fibrinolizisi önlemekte böylece lokal trombotik olarak etki etmektedir. Lp a düzeyinin 30 mg/dl üzerinde bulunması

venöz tromboz riskini 7,2 kat arttırmaktadır. FV Leiden mutasyonu, PC ve AT eksikliği ile beraberliğinde bu risk 8.4 kat artmaktadır (104).

EDİNSEL TROMBOFİLİ NEDENLERİ

İdiyopatik tromboemboli erişkinlerde % 40 oranında görülmesine karşın çocuklarda %5’den az oranda görülür. Çocukların % 90’da risk faktörü ile birlikte altta yatan bir hastalık bulunur (11). (Tablo-VII)

Tablo VII: Çocuklarda tromboembolizmin edinsel nedenleri (91)

Sık görülen nedenler
Santral venöz katater
İnflamatuvar bozuklukluklar
Malignite (hastalığa ve tedavisine bağlı)
Enfeksiyon
Travma
Total paranteral beselenme
Cerrahi girişimler
İmmobilizasyon veya paralizi
Östrojen alımı ve gebelik
Diabetes mellitus
Siyanotik kalp hastalığı
Orak hücreli anemi
Nadir görülen nedenler
Antifosfolipit sendrom
Nefrotik sendrom
Ağır karaciğer hastalığı
Vaskülitler

Santral Venöz Kateter

Çocuklarda üst ekstremité derin ven trombozu % 40 oranında iken erişkinlerde % 2 civarındadır. Bunun nedeni çocuklarda kullanılan santral venöz kateterdir (11).

Kateterler kısa süreli veya kronik hastalıklarda total paranteral beslenme, kemoterapi, kan transfüzyonu, antibiyotik tedavisi için uzun süreli olarak yerleştirilmektedir. Büyük merkezlerde her yıl 1000-2000 çocuk için katetere ihtiyaç duyulmaktadır(85). Çocukluk çağı trombozlarının % 66’sı , yenidoğan trombozlarında % 90’ı kateter ilişkilidir (97).

Kateter ilişkili trombozların sıklığı, kateterin yerine, süresine, verilen solusyonların cinsine ve cerrahi tekniğe bağlı olarak değişmektedir. Kateter ilişkili trombozların kliniğinde;

kateterden kan alamama, ağrı, şişlik, tekrarlayan sepsis atakları, şilotoraks, vena kava superior sendromu, pulmoner emboli veya bunların hepsi birden bulunabilir. Katetere bağlı tromboz yavaş olduğundan genellikle kollateraller oluşur. Bu durumda boyun, göğüs veya kollarda yüzeysel dolaşım görülür. Kateter ilişkili trombozların çoğu asemptomatiktir ve tanı venografi ile konur (65).

Kateter ilişkili trombozun, enfeksiyon gibi diğer kateter komplikasyonlarıyla güçlü birlikteliği vardır. Santral venöz kateterli 72 hastaya yapılan otopsi sonucu septisemili 7 hastada kateter ilişkili tromboz saptanmıştır (39). Ayrıca 43 hastada yapılan bir çalışmada 13 hastada tromboz, 14 hastada enfeksiyon ve 12 hastada hem enfeksiyon hemde tromboz tespit edilmiş (114). 418 hastada yapılan bir çalışmada 1000 kateter günü için hesaplanan risk oranı enfeksiyon için 0.87, tromboz için ise 0.08 olarak bulunmuştur (44).

Yapılmış pek çok çalışma sonucunda katetere ürokinaz verilmesi, antibiyotik kaplı veya heparin kaplı kateter kullanımının enfeksiyon ve trombozu engellediği gösterilmiştir (102,49).

Antifosfolipit antikor sendromu

Antifosfolipit antikorlar (AFA) çeşitli fosfolipid ve protein komplekslerini tanıyan heterojen bir otoantikor grubudur. Yüksek titrede AFA ile birlikte arteriyel veya venöz tromboz, tekrarlayan düşükler ve trombositopeni gibi klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte antifosfolipid sendromu (AFS) oluşturur. AFS tanısında lupus antikoagulanı, sifilis testleri ve antikardiolipin antikorları (AKA) kullanılmaktadır (47).

AFS tanısında kullanılan kriterler(4,5):

AFS bulguları: Tekrarlayan fetus kaybı (3veya doğumların % 50'si ise 2 fetus kaybı), venöz tromboz, arteriyel tromboz, bacak ülserleri, livedo retikularis, hemolitik anemi, trombositopeni.

Kesin AFS: > 5 standart değer (SD) AKA + 2 klinik bulgu

Muhtemel AFS: > 5 SD AKA + 1 klinik bulgu

> 2 SD AKA + 2 klinik bulgu

Şüpheli AFS: 5 SD AKA + klinik bulgu yok

> 2 SD AKA + 1 klinik bulgu

Negatif AKA + $\geq$ 2 klinik bulgu

> 5 SD AKA: Sağlıklı kontrollerin AKA değerlerinin aritmetik ortalaması + 5 standart sapmanın üzerindeki değerler (yüksek düzeyde AKA)

> 2 SD AKA: Sağlıklı kontrollerin AKA değerlerinin aritmetik ortalaması + 2 standart sapma ile + 5 standart sapma arasındaki değerler (düşük düzeyde AKA)

Orak Hücreli Anemi

Orak hücrelerin endotele anormal adezyonunda koagülasyon sistemi ve trombosit aktivasyonu rol oynar ve tromboza katkıda bulunur. Orak hücreli anemide hemostatik sistemde oluşan değişiklikler: Orta derecede trombositoz, β -tromboglobulinde artma (trombosit aktivasyonunu gösterir), F VIII ve Von Willebrand Faktör düzeyinde artma, Faktör XI, XII, protein C ve protein S düzeylerinde azalma sonucunda trombin oluşumunda artış meydana gelir. Oraklaşma sırasında eritrositlerin dış membranından açığa çıkan fosfotidilserinde trombin oluşumunu artırır (79).

Nefrotik Sendrom

Etkilenmiş çocuklarda tromboembolik komplikasyon görülme riski % 28' dir (27). Primer nefrotik sendroma (minimal lezyon hastalığı) kıyasla sekonder nefrotik sendromda tromboz görülme oranı daha yüksektir (1,121). Nefrotik sendrom ilişkili tromboz hem arteriyel hem venöz sistemde görülebilir. Tromboz nefrotik sendrom tanısından sonraki ilk 3 ay içinde görülmektedir (11). Nefrotik sendromda faktör 8 ve fibrinojen düzeyi artışı, proteinüri, antitrombin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin böbrekten kaybı ve faktör XII düzeyi artışı tromboz riskini artırır. Ayrıca hemokonsantrasyon, hiperviskozite, diüretik kullanımı ve hareketsizlikte nefrotik sendromda tromboz riskini artırır (27).

Oral kontraseptif kullanımı ve gebelik

Oral kontraseptif (OKS) kullanmanın tromboz riskini arttırdığı bilinir. Özellikle östrojen içeriği yüksek olanlarda bu risk artar. Oral kontraseptifler vitamin K bağımlı faktörleri , faktör 8 ve fibrinojen düzeyini artırırlar. Bunun yanında fibrinolitik aktiviteyi azaltırlar. Oral kontraseptif kullanımı hiçbir risk faktörü olmadan tromboz riskini 4 kat artırır. Eğer heterozigot FVL mutasyonu ile beraber OKS kullanımı var ise tromboz riski 35 kat artar, homozigotlarda ise risk 80 kat artar (151).

Gebelikte tromboz riski 5 kat artar. Gebelikte von willebran faktör, faktör 8, faktör 5 ve fibrinojen düzeyi yükselir, protein S, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve plazminojen aktivatör inhibitör- 2 düzeyi azalır (21).

Akut Lösemi

Tromboz akut lösemilerin önemli komplikasyonlarından biridir. Akut lösemilerde trombozun nedeni ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bu hastalarda tromboz hastalığın kendisine, tedaviye ve genetik trombofili faktörlerine bağlıdır (96).

Genel popülasyonda tromboemboli riski 0.07- 0.19/10.000 iken ALL'li hastalarda 1.1 - 36.7/100, ortalama % 3.2 olarak bulunmuştur (9,86,94,97,105,137,141,150). Özellikle verilen kemoterapi protokolüne göre tromboz insidansı değişmektedir. BFM 90 kemoterapi protokolü alan hastalarda Sutor ve arkadaşları tromboz insidansını % 1.7, Korte ve arkadaşları % 14.3 olarak bulmuşlardır (75,141). BFM 90/95 kemoterapi protokolü ile German Co-operative Study Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (COALL) 92/97 kemoterapi protokolü alan hastalarda tromboz insidansı kıyaslandığında BFM kemoterapi protokolü alan hastalarda tromboz sıklığını 10 kat fazla bulunmuştur (86,109).

Akut lösemili hastalarda tromboemboli yeri olarak %50 santral sinir sistemi,%43 derin ven trombozu, %3 arteriyel, %2 kardiyak ve %2 pulmoner emboli olarak tespit edilmiştir. Santral sinir sistemi trombozlarının %52'si sinovenöz tromboz, %43.7' si parankimal lezyon, %4.3'de ise her ikisi birden bulunur (155,74). Korones ve arkadaşları katateri olan kanserli çocuklarda sağ atrium tromboz sıklığını % 8.8 olarak tespit etmişlerdir (74). Ayrıca başka bir çalışmada ALL'li çocuklarda sağ atrium tromboz sıklığı %13.6 olarak bulunmuştur (94).

Lösemili hastalarda tromboz gelişiminin yaş ve cinsiyetle ilişkisi gösterilememiştir (109).

Akut lösemili hastaların tanı zamanında faktör 8, fibrinojen ve von willebrand faktör artışı dışında diğer koagülasyon faktörleri genelde normal olarak bulunmuştur (95). Mitchell ve arkadaşları protein S ve α 2-makroglobulini yüksek, protein C, prekallikrein ve faktör XIII düzeylerini ise belirgin olarak düşük saptamıştır (95,96). Tümör hücreleri prokoagulan molekülleri (kanser 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- β , tümör nekroz faktör- α , vasküler endotelial büyüme faktörü) sentezlerler. Ayrıca tümör hücreleri direkt ve indirekt etki ile endotelial hücreleri, trombositleri ve monositleri aktive ederek antikoagulan maddelerin azalışını, prokoagulan maddelerin ise artışı düzenlerler (125,140). Alessio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 3 ve 57

arasında değişen 25 ALL'li hastanın % 64'de procoagulan aktivite düzeylerini yüksek bulmuşlardır; kanser prokoagulan düzeyleri çok yüksek olan iki hastada asparajinazla indüksiyon tedavisi zamanında tromboemboli gelişmiştir (6).

Akut lösemilerde hastalığın kendi etkileri yanında tedavide tromboza eğilimi arttırmaktadır. Asparajinaz limfolitik bir ajandır ve akut lösemi tedavisinde kullanılması mutlak gereklidir. Amonyak ve aspartik asitten bakteriler tarafından asparajin aminoasitine dönüştürülerek yapılır. Asparajinaz tedavisinin başlıca toksik etkisi, protein sentezini inhibe etmesidir. Asparajinazın en iyi bilinen toksisitesi trombozun daha sıklıkla görüldüğü, tromboz veya kanama ile karakterize koagulopatidir (100). Asparajinaz tedavisinin çoğunlukla antitrombin, plazminojen ve fibrinojen düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (96,100). Asparajinaz tedavisi protein C, protein S ve diğer hemostatik proteinlerin düzeyini düşürür, ancak tromboz gelişiminde bu değişikliklerin önemi tam açıklık kazanmamıştır (95). Miniero ve arkadaşları asparajinazla tedavinin antitrombin, fibrinojen, faktör IX ve faktör X düzeylerinde düşüklük ile beraber parsiyel tromboplastin zamanında uzama saptamışlardır (92). Homans ve arkadaşları ise asparajinaz tedavisi sırasında antitrombin ve protein C düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (62).

Asparajinaz ve yüksek doz sitozin arabinozid tedavisi plazminojen düzeyini, asparajinaz- metotreksat- siklofosamid tedavisine göre daha fazla ve daha uzun süre düşürür (71). Asparajinaz tedavisi alan çocuklarda tromboemboli gelişimini engellemek amacıyla antitrombin konsantresi ile veya taze donmuş plazma replasman tedavisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazısında hastalara taze donmuş plazma ve antitrombin konsantresi verilerek fibrinojen ve antitrombin düzeyleri normal sınırlarda tutulmuş, hastaların hiç birinde kanama veya tromboza rastlanmamış. Diğer bir çalışmada ise hastalara taze donmuş plazma verilmiş ancak taze donmuş plazma alan ve almayan grup arasında koagülasyon faktörleri (antitrombin, protein C, protein S, fibrinojen) açısından klinik ve laboratuvar olarak fark tespit edilmemiş (54, 108, 156).

Steroidlerin hemostatik sistem üzerine etkisi asparajinazın etkisine benzer şekildedir. Prednizon tedavisi sonucu antitrombin, protrombin, von willebran faktör ve faktör VIII düzeyleri yükselirken, fibrinojen ve plazminojen düzeyleri düşer. Faktör VIII düzey yüksekliği kanama zamanını, protrombin zamanını (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) kısaltır (66). Deksametazon kullanılan BFM 90/95 kemoterapi protokolünde

tromboemboli görülme sıklığı % 1.7 iken, prednizon tedavisinde tromboemboli sıklığı % 10 olarak tespit edilmiştir (109).

Metotreksat tedavisi ile ilgili yapılmış bir çalışmada, metotreksat sonrası ilk gelişle karşılaştırıldığında PT, PTT, PC, PS, AT ve fibrinojen düzeylerinde azalma, fibrin yıkım ürünlerinde ise artma görülmüş. Ancak metotreksat tedavisi sonrası protein sentez inhibisyonu olur demek için hastalarda şiddetli karaciğer hastalığı olmamalıdır (144).

Pek çok çalışma akut lösemili çocuklarda tromboemboli gelişiminde hereditör trombofili risk faktörlerinin rolü olduğunu göstermiştir. BFM 90/95 kemoterapi protokolü alan 289 ALL'li hastanın 58'de (%20) hereditör trombofili risk faktörü tespit edilmiştir. Bu 58 hastanın 27'sinde (%46.5) tromboemboli gelişmiştir. Hiçbir risk faktörü olmayan 231 hastanın 5'inde (%2.2) tromboemboli bulunmuştur. ALL' li 289 hasta grubunda protrombin 20210A mutasyonu sıklığı %2, MTHFR mutasyonu sıklığı %7.6, heterozigot FVL mutasyonu sıklığı %5.6, protein C eksikliği %2.3, protein S eksikliği %1.3 ve Lpa yüksekliği %5 olarak bulunmuştur. ALL'li ve trombozu olmayanlarda protrombin 20210A mutasyonu %1.9, ALL ve trombozu olanlarda %3.1 olarak tespit edilmiştir. Aynı hasta grubunda tek trombofili risk faktörü sıklığı % 18.2, kombine risk faktörü sıklığı % 3.2 olarak bulunmuştur. 58 trombozlu hastada protrombin 20210A mutasyonu sıklığı %3.1, MTHFR mutasyonu sıklığı % 12.5, heterozigot FVL mutasyonu sıklığı %9.4, protein C eksikliği %9.4, protein S eksikliği %12.5 ve Lpa yüksekliği %6.3, antitrombin eksikliği %6.3 ve hiçbir risk faktörü olmayan hasta sıklığı %15.6 olarak bulunmuştur. ALL' li 60 çocukta bakılan antifosfolipit antikor sıklığı %13.3 olarak tespit edilmiştir (94,109).

VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN KOMPLİKASYONLARI

Tromboemboli komplikasyonları ani gelişen ve uzun dönem komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. Çocuklarda trombozun mortalite oranı %16'dır, tekrarlayan trombozlarda mortalite % 8.1 ile 21 arasındadır (124).

Ani gelişen komplikasyonlar

Kalbe kadar uzanan trombüs

Pulmoner emboli

Şilotoraks, şiloperikardiyum

Superior vena kava sendromu

Uzun dönem komplikasyonlar

Tekrarlayan derin ven trombozu

Postflebitik sendrom

Kollateral varislerden kanama (uzun süreli antikoagulan kullanımı)

Pulmoner Emboli

Hastaneye yatan çocuklar içinde sıklığı 0.86/10.000'dir. Başlıca semptomları derin ven trombozuna eşlik eden dispne ve taşipnedir. Mortalitesi %8'in altındadır ve erişkinlere göre daha azdır. Tanıda akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi kullanılır (8).

Tekrarlayan tromboemboli

Erişkinlerde %4-7 iken çocuklarda %19 oranında görülür. Bunun nedeninin çocuklarda altta yatan risk faktörlerinin devam etmesi ve antikoagulasyonun yetersiz yapılması olduğu düşünülmektedir (63).

Postflebitik Sendrom

Subkutan dokuların canlılığının azaldığı ve ödemin olduğu derin ven sisteminden yüzeysel ven sistemine perforan valvüllerde yetersizlik nedeni ile ters kan akımının meydana geldiği bir derin ven trombozunun uzun dönem sonucudur. Ciltte endurasyon, pigmentasyon, şişlik, ağrı ve ülserasyon meydana gelir. Bu belirtiler erken dönemde olabildiği gibi tromboembolik olayda 5-10 yıl sonra da olabilir. Çocuklarda sıklığı % 12.4 civarındadır (22).

TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİ

İlk venöz tromboembolik olay

Tromboz oluşumunu tetikleyici bir neden var ise; heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 5-10 gün verilir, arkasından 3 ay oral antikoagulan veya DMAH kullanılır.

Kateter ilişkili tromboz tedavisinde heparin veya DMAH 5-10 gün verilir, arkasından 3 ay oral antikoagulan veya DMAH kullanılır. Kateter çıkarılana kadar devamlı oral antikoagulan veya DMAH kullanılır.

Tromboz oluşumu için bir neden yok ise; heparin veya DMAH 5-10 gün verilir, arkasından 6 ay oral antikoagulan veya DMAH kullanılır.

Tekrarlayan venöz tromboembolik olay

Kateterle ilişkisiz tromboz tedavisinde heparin veya DMAH 5-10 gün verilir, arkasından 3 ay oral antikoagulan veya DMAH kullanılır. Süresiz profilaktik veya tedavi dozunda oral antikoagulan veya DMAH kullanılır.

Kateter ilişkili tromboz tedavisinde heparin veya DMAH 5-10 gün verilir, arkasından 3 ay oral antikoagulan veya DMAH kullanılır.

Arteriyel tromboembolik olay

Kateter ilişkisiz tromboz tedavisinde heparin verilir.

Kol, bacak ve organ tromboz tedavisi için doku plazminojen aktivatör kullanılır.

İnme

İnme ilerleme gösteriyorsa; standart heparin veya DMAH 3-5 gün verilir, arkasından aspirin kullanılır.

Yakında geçirilen inme tedavisinde günlük aspirin verilir.

Tekrarlayan inme veya antifosfolipit antikorun neden olduğu inme tedavisinde ise DMAH arkasından süresiz oral antikoagulan kullanılır (10).

TabloVIII:Çocuklarda kullanılan antikoagulan ajanların dozları (98)

Ajan	Doz	İzlem
Standart	heparin yükleme 75Ü/kg	PTT
DMAH		
Enoxaparin	tedavi 1.5-2 mg/kg 12 saatte bir cilt altına Profilaksi 0.75 mg/kg 12 saatte bir cilt altına	
Warfarin	0.2 mg/kg/gün oral (maximum 10 mg)	INR
Aspirin	3-5mg/kg/gün	
Doku plazminojen aktivatör (T-PA)		
	kateter açmak için 1-2 mg/2ml	PT, PTT
	0.1-0.5mg/kg/saat 6-12 saat devamlı infüzyon veya 0.03-0.06 mg/kg/saat 48-72 saat devamlı infüzyon	Fibrinojen

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen 16 yaşından küçük 82'si ALL, 30'u AML olmak üzere toplam 112 akut lösemili olguyu kapsamaktadır. ALL grubundaki hastalar 1997 yılından sonra tanı alıp BFM-95 protokolü ile tedavi edilen hastalar, AML grubu ise 1994 yılından sonra AML tanısı alıp MRC-10 KT protokolü ile tedavi edilen çocuklardı. Tedavi protokolüne başlanmadan veya tedaviden sonraki 15 gün içinde tromboz dışındaki nedenlerle ölen hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışma öncesinde etik kurul izni (Tarih/Sayı: 16.06.2006/206) alındı.

Lösemi tanısı kemik iliği aspirasyon materyalinden FAB kriterlerine göre morfolojik olarak ve immunfenotip bulguları ile konuldu. ALL'li grupta immunfenotip dağılımı 62'i preB- ALL, 14'ü T-ALL, 6'sı bifenotipik ALL'dir. Olgun B hücreli ALL (Burkitt tipi) olguları bu çalışma kapsamına alınmadı. ALL BFM 95 protokolünün risk sınıflandırma kriterleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada 82 ALL olgusunun 30'u (%36.5) standart risk, 37'si (%45.1) orta risk, 15'i (%18.2) ise yüksek risk grubuna dağılmıştı. Tüm hastalar BFM 95 protokolünü değişiklik yapılmaksızın özgün şekli ile aldılar. Bir hastaya, relaps nedeni ile otolog kemik iliği transplantasyonu (Kİ) yapıldı. AML grubundaki 30 hastanın ise 8'i M3, 7'si M4-5 ve 15'i ise diğer AML alt grubundandır.

Kemoterapi protokolleri:

I- ALL'de Kemoterapi Protokolü (116, 134)

Tüm tedavi programları 5 bölümden oluşur.

- 1.Remisyon-indüksiyon (blastların hızla ortadan kaldırılması)
- 2.Konsolidasyon (Rezidüel lösemnin ortadan kaldırılması, SSS lösemisini eradike etmek)
- 3.İntensifikasyon (rezistan, rezidüel blastların ortadan kalkması, özellikle yüksek risklerde)
- 4.Remisyonun idamesi (2,5 yıla kadar devam eder)
- 5.Destek tedavisi ALL BFM 95 kemoterapi protokolüne göre orta ve standart risk gruplarına uygulanan tedavi tablo IX, X, XI ve XII'de verilmiştir.

Tablo IX: ALL BFM 95 protokol I tedavi şeması

Kemoterapötik	Doz	Günler
Prednisolon	60 mg/m ² /gün oral	1.günden 29. güne kadar
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün I.V.	8,15,22,29. günler
Daunorubicin	30 mg/m ² /gün I.V.	8,15,22,29. günler
L-asparajinaz	5000 Ü/m ² /gün I.V.	12,15,18,21,24,27,30,33.günler
Siklofosfamid	1000mg/m ² /gün I.V.	36 ve 64.gün
Sitozin arabinozid	75mg/m ² /gün I.V.	38-41,45-48,52-55,59-62.günler arası
6-Merkaptopürin	60 mg/m ² /gün oral	34.günden 64.güne kadar

Tablo X: ALL BFM 95 protokol M tedavi şeması

Kemoterapötik	Doz	Günler
6-Merkaptopürin	25 mg/m ² /gün oral	1.günden 56.güne kadar
Metotreksat	5 gr/m ² /gün I.V.	8, 22, 36, 50.günler
Leucovorin rescue*	15 mg/m ² /gün I.V.	9, 23, 37, 51. günler

*Leucovorin rescue, metotreksat tedavisinin 42.saatinde başlanır ve metotreksat düzeyine göre 6 saatte bir tekrarlanır.

Tablo XI: ALL BFM 95 protokol II tedavi şeması

Kemoterapötik	Doz	Günler
Deksametazon	10 mg/m ² /gün oral	1.günden 21.güne kadar
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün I.V.	8, 15, 22, 29. günler
Doxorubicin	30 mg/m ² /gün I.V.	8, 15, 22, 29. günler
L-asparajinaz	10000 Ü/m ² /gün I.V.	8, 11, 15, 18. günler
Siklofosfamid	1000 mg/m ² /gün I.V.	36. gün
Sitozin arabinozid	75 mg/m ² /gün I.V.	38-41, 45-48. günler arası
6-Thioguanin	60 mg/m ² /gün oral	36. günden 49. güne kadar

Tablo XII: ALL BFM 95 idame tedavi şeması*

Kemoterapötik	Doz	Günler
6-Merkaptopürin	50 mg/m ² /gün oral	1-70. günler arası
Metotreksat	20mg/m ² /hafta oral	1-70. günler arası haftada bir
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün I.V.	57 ve 63. gün
Deksametazon	6 mg/m ² /gün oral	57-63. günler arası

*İdame tedavi şeması toplam 6 defa ard arda uygulanır. Böylece toplam tedavi kızlarda 104 haftaya, erkeklerde 156 haftaya tamamlanmaktadır.

II- AML' de Kemoterapi Protokolü (55)

AML'li hastalarda tüm tedavi 5 kürden oluşmaktadır.

1. kür ADE (10+3+5), 2. kür ADE (8+3+5), 3.kür MACE (5+5+5), 4. ve 5. kür MidAC (5+3)

* Her kemoterapi kürü öncesi profilaktik SSS tedavisi uygulanmalıdır. Başlangıçta SSS tutulumu olmayan hastaya en az 3 kez intratekal tedavi yapıldı ise 4. kez yapılmasına gerek yoktur.

Tablo XIII: Remisyon indüksiyon -1(ADE (10+3+5)) tedavisi

Kemoterapötik	Doz	Günler
Cytarabine (ARA-C)	100mg/m ² x 2 doz I.V.	1. günden 10. güne kadar
Daunorubisin	50 mg/ m ² I.V.	1, 3 ve 5. günler
Etoposid	100 mg/ m ² I.V.	1. günden 5. güne kadar

Tablo XIV: Remisyon İndüksiyon -2 (ADE (8+3+5))

Kemoterapötik	Doz	Günler
Cytarabine(ARA-C)	100mg/m ² x 2 doz I.V.	1. günden 8. güne kadar
Daunorubisin	50 mg/ m ² I.V.	1, 3 ve 5. günler
Etoposid	100 mg/ m ² I.V.	1. günden 5. güne kadar

Tablo XV: Post remisyon tedavisi MACE (5+5+5)

Kemoterapötik	Doz	Günler
Amsakrin	100mg/m ² x I.V.	1. günden 5. güne kadar
Cytarabine(ARA-C)	200 mg/ m ² I.V.	1. günden 5. güne kadar
Etoposid	100 mg/ m ² I.V.	1. günden 5. güne kadar

Tablo XVI: İntensifikasyon tedavisi

Kemoterapötik	Doz	Günler
Mitozantrone	10 mg/m ²	1. günden 5. güne kadar
Cytarabine(ARA-C)	3 g/m ²	1.günden 3. güne kadar

Tablo XVII: Profilaktik SSS tedavisi

Yaş	Metotreksat	Cytarabine	Hidrokortizone
< 1	5mg i.t	15 mg i.t	5 mg i.t
1	7,5mg i.t	20 mg i.t	7,5 m i.t
2	10mg i.t	25 mg i.t	10 mg i.t
3 <	12,5mgi.t	30 mg i.t	12,5 mg i.t

*i.t.: intratekal

AML’li 30 olgunun 2’si MRC-10 protokolünü tek kür intensifikasyon ile 28’ i ise 2 kür intensifikasyon şeklinde aldı. AML M3’lü 8 olgudan 4’ü ATRA tedavisi aldı. 2 olguya otolog KİT yapıldı.

Koagulasyon Testleri

PT, PTT, fibrinojen, ve d-dimer düzeyleri, tedavi protokolünün başlangıcından itibaren tüm hastalarda haftalık olarak ölçülmüştü. PC, PS, AT III, değerleri 50 hastada tedavi başlangıcında, indüksiyon tedavisi sırasında haftalık olarak daha sonra gerektiğinde ölçüldü. PC, PS ve AT III düzeyleri, tedavi başlangıcında düşük olan olgularda anne ve babada da ölçüldü. Ondokuz hastada tedavi başlangıcından itibaren düzenli olarak PT, PTT, PC, PS, AT III, beraber FVIII, FV , FII ve APCR düzeyleri incelenmişti.

Trombofili mutasyon testleri

FVL , PT 20210 A, MTHFR mutasyonları ile antifosfolipit antikor, Lpa, homosistein düzeyleri 1998 yılından itibaren trombozlu hastalarda, 2000 yılından itibaren de rutin olarak tedavi öncesi her hastada taranmıştı.

Kateterli olgular:

30 AML olgusundan 16'sının (%53), 82 ALL olgusundan 76'sının (% 92) SVK vardı.

Kateter bakımı:

Kateter kullanıldığında her kullanımdan sonra, kullanılmadığı dönemlerde ise gün aşırı 100Ü/ml heparinli serum fizyolojik ile yıkanarak bakım yapılmıştı. Kateter lümen tıkanıklığı, katater ucunda kılıflanma veya kateter ucunda trombozlar dahil edilmedi. Kateteri olup, sağ atriumda veya üst ekstremitte ilişkili trombozlar çalışmaya alındı.

METODLAR

Tromboz tanısı klinik olarak tromboz semptomları (kateterden kan alamama, ağrı, şişilik, tekrarlayan sepsis atakları, şilotoraks, vena kava superior sendromu, pulmoner emboli) olan hastalarda yapılan doppler ultrasonografi ile, serebral tromboz şüpheli olgularda ise manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile konuldu. Tedavinin indüksiyon ve intensifikasyon fazlarını bitirmiş olan hastalarda kateter çıkarıldıktan sonra boyun ve üst ekstremitte doppler ultrasonografi yapılmıştı. AML'li olguların tümünde her kürden önce rutin olarak, ayrıca kateter tıkanıklığı olduğunda veya aritmi geliştiğinde ekokardiyografi yapılmıştı. Tromboz tespit edilen olgularda FVL, PT 20210A, MTHFR 677C mutasyonları ile PC, PS, AT3, Lpa, homosistein düzeyleri incelenmişti.

Koagulasyon testleri

2003 yılından önce Diagno Stago (Asnieres, Fransa) firmasının tam otomatik koagulometre cihazı (STA compact/star) ile, 2003'ten sonra 19 hastada Behring (Maarburg, Almanya) firmasının otomatik koagulometre cihazı (CA 7000) ve kitleri ile çalışıldı.

FVL ve PT 20210 A, MTHFR mutasyonu ölçümü

FV Leiden Kit Light Cycler cihazı kullanılarak DNA polymerase chain reaction (PCR) yöntemi ile mutasyonlar saptanmıştır. MTHFR ise MTHFR Artus kiti kullanılarak Light Cycler cihazında DNA PCR yöntemi ile mutasyon tespit edilmiştir.

Antifosfolipit antikorlar

Org 535 (Organtec Diagnostica) kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuç pozitif ve negatif olarak değerlendirilmiştir.

Homosistein düzeyi ölçümü

Homocysteine (Abott Laboratories) kiti ile Abbott axysm system cihazında çalışılmıştır. Normal aralık kızlarda 3.36- 20.44 Umol/lit, erkeklerde 5.9- 16 Umol/lit olarak alınmıştır.

Lipoprotein a ölçümü

Dade Behring Lpa reaktifi kullanılarak, Dade Behring BN Prospec nefonometre cihazı ile ölçülmüştür. 0.3gr/L üzerindeki Lpa konsantrasyonu riskli düzey olarak kabul edilmiştir.

İstatiksel analiz

Elde edilen veriler SPSS 11.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. İstatiksel değerlendirme için elde edilen veriler arası karşılaştırma Wilcoxon analizi ve T-test ile, veriler arası korelasyon Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Değerler “Ortalama $\pm$ standart sapma (SD)” olarak verildi. Tromboz riski açısından karşılaştırmalar lojistik regresyon analizi forward-WALD metodu ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan ALL ve AML’li hasta gruplarında demografik veriler tablo XVIII’de görülmektedir. ALL’li hastaların yaş ortalaması 6.9 ± 4.2 yıl olup, yaşları 1 ile 16 arasında, AML’li hastaların yaş ortalaması 8.4 ± 4.9 yıl olup yaşları 1 ile 16 arasında değişmekteydi. Erkek/ kız oranı ALL’de 1.3/1 (47/ 35) , AML’de 0.8/1 (14/16) idi.

Tablo XVIII : Akut lenfoblastik ve myeloblastik lösemili çocukların demografik özellikleri

	ALL Sayı (%)	AML Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Hasta sayısı	82 (73)	30 (27)	112 (100)
Cinsiyet			
Kız	35 (42)	14 (47)	49 (43)
Erkek	47 (58)	16 (53)	63 (57)
Yaş			
Ortalama $\pm$ SD	6.9 ± 4.2	8.4 ± 4.9	7.3 ± 4.5
Alt-üst sınır	1-16 y	1-16 y	1-16y

I. Tromboz sıklığı ve risk faktörleri

I-1.Tromboz sıklığı:

Hastaların hiçbirinde tanı sırasında tromboz yoktu. ALL’li 82 hastanın 10’da (%12) , AML’li 30 hastanın 1’de (%3.3) tedavi sürecinde tromboz gelişti.(Tablo XIX). Tromboz gelişen toplam 11 hastanın 10’ u (% 90.9) ALL , biri (%9.1) AML olgusu idi. Trombozu olmayan 101 hastanın 29’u (% 28.7) AML, 72’si (%71.3) ALL idi.($p= 0.19$) . Tromboz riski, ALL’li hastalarda AML’lilere göre 4 kat fazla idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (RR=4, % 95 CI= 0.49-32.9) .

Tablo XIX: Trombozlu hastaların lösemi tipine göre dağılımı

	Hasta sayısı	Trombozlu hasta	%
AML	30	1	3.3
ALL	82	10	12
Toplam	112	11	9.8

I-2. Tromboz gelişimine etki eden faktörler

Cinsiyet

Tromboz sıklığının cinsiyetle ilişkisi incelendiğinde (Tablo XX), 112 akut lösemi olgusunun 49'u kız olup 6'sında (%2.2), 63 erkek hastanın ise 5'inde (%7.9) tromboz tespit edilmişti. Trombozlu 11 hastanın 5'i (%45.5) erkek, 6'sı (%54.5) kız, trombozu olmayan 101 hastanın 58'i (%57.4) erkek, 43'ü (%42.6) kız hasta idi. Tromboz sıklığında cinsiyete göre anlamlı fark bulunamadı ($p=0.4$)

Tablo XX: Trombozlu hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta sayısı	Trombozlu hasta	%
Kız	49	6	12.2
Erkek	63	5	7.9
Toplam	112	11	9.8

Yaş

Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 74'ünün (% 66) < 10 yaş, 38'inin (% 34) ≥ 10 yaş olduğu görüldü. Trombozlu hastaların ise 4/11 (%36) < 10 yaş, 7/11 (%64) ≥ 10 yaş olduğu görüldü. On yaş ve üstü hastalarda tromboz sıklığını, on yaş altındakilere göre anlamlı olarak yüksek bulduk.($p=0.03$, $p<0.05$)

Tromboz zamanı

ALL'li çocuklarda tromboz oluşum zamanının kemoterapi evresine göre dağılımı tablo XXI'de gösterilmiştir. Tromboz en sık (%50) olarak (5/10) protokol M sırasında gelişmişti, geri kalan hastalarda ise dağılım kemoterapi sürecine eşit olarak dağılmıştı. Protokol M'in 1.haftasında 2 hastada ($n=2$), 2.haftasında 1 hastada ($n=1$), 6.haftasında 1 hastada ($n=1$), 8.haftasında 1 hastada ($n=1$) olmak üzere tüm protokol M sürecine eşit olarak dağılmıştı. Tromboz gelişen tek AML olgusunda (AML-M3) bu komplikasyon tedavinin başlangıcında ATRA ile birlikte antifibrinolitik tedavi almakta iken gelişmişti.

TabloXXI: ALL’li hastalarda trombozların oluşum zamanı

	Sayı (n)	%
PI	1	10
PM	5	50
PII	1	10
İdame	1	10
Belirlenemeyen	2	20
Toplam	10	100

Tromboz yeri

Trombozlu 11 hastada yerleşim yerleri sıklık sırasına göre sağ atrium (4/11), juguler ven (2/11), subklavian ven (1/11), Sağ atrium +brakiosefalik ven (1/1), sağ atrium +katater ucu (1/11), yüzeysel bacak veni (1/11) ve iskemik atak (1/11) idi.

TabloXXII: Trombozlu hastalarda trombüsün yeri

	Sayı (n)	%
Sağ atrium	4	36.3
Juguler ven	2	18.1
Subklavian ven	1	9,09
Yüzeysel bacak veni	1	9,09
İskemik atak	1	9,09
Sağ atr.+brakiosefalik v..	1	9,09
Sağ atr.+katater ucu	1	9,09
Toplam	11	100

Protrombotik risk faktörleri

A: Kalıtsal risk faktörleri:

Akut lösemili hastalarda incelenen risk faktörleri tablo XXIII’de gösterilmektedir. Risk faktörleri 64 hastanın tümünde incelenmişken, 70 hastada PC, PS ve AT düzeyleri ölçülmüş idi. Altmışdört hastanın 19’da (% 29.6) risk faktörü mevcut iken, 45’ inde (% 70.4) risk faktörü yoktu. Altmışdört hastanın 16’da (% 25) tek risk faktörü, 3’de (% 4.6) birden çok risk faktörü vardı. En sık görülen risk faktörü FVL (%15.6) olup bunu MTHFR (% 9.3) ve Lpa ile PT 20210A yüksekliği izlemekteydi. Lpa ve PT 20210 A sıklığı aynı (%1.5) idi.

Trombofili risk faktörü olan 19 hastanın 8’de (%42.1), trombofili risk faktörü olmayan 45 hastanın 3’de (%6.6) tromboz tespit edilmiştir. Herhangi bir trombofili risk faktörü olan hastalarla, trombofili risk faktörü olmayan hastaları tromboz açısından karşılaştırdığımızda, trombofili risk faktörü olan grupta tromboz riski, olmayan gruba göre 10 kat fazla bulunmuştur ($p=0.002$, $OR=10.1$, %95 $CI=2.3 - 44.8$).

Trombozlu hastalarda saptanılan trombofili risk faktörlerinin sıklığı ise tablo XXIV’de görülmektedir. Trombozu olan 11 hastanın 8’de (%72.7) en az bir trombofili risk faktörü bulunmuşken, trombozu olmayan 53 hastanın 11’de (% 20.8) trombofili risk faktörü bulundu ($p=0.002$).

Tablo XXIII: Akut lösemili hastalarda trombofili risk faktörlerinin sıklığı

	İncelenen hasta sayısı	Patolojik sonuç olan hasta sayısı	Patoloji sıklığı (%)
FVL	64	10	15.6
PT 20210A	64	1	1.56
MTHFR	64	6	9.37
FVL + PT 20210A	64	1	1.56
FVL + MTHFR	64	2	3,12
Lpa	64	1	1.56
Kalıtsal AT eksikliği	70	-	-
Kalıtsal PC eksikliği	70	-	-
Kalıtsal PS eksikliği	70	-	-
FVIII yüksekliği	64	-	-
Homosistein yüksekliği	64	-	-
Lupus antikoagulan ve/veya Antifosfolipit antikor	64	-	-
FIX yüksekliği	64	-	-

Tablo XXIV: Tromboz tespit edilen 11 hastadaki protrombotik risk faktörlerinin sıklığı

	Sayı (n)	%
FVL	4	36.3
MTHFR	1	9,09
FVL+PTG 20210A	1	9,09
FVL+MTHFR	1	9,09
Lpa yüksekliği	1	9,09
Risk faktörü olmayan	3	27.2
Toplam	11	100

FVL mutasyonu olan 13 hastanın 6'sında (%46) tromboz mevcuttu. Trombozlu hastalar arasında FVL sıklığı ise %54.5 (6/ 11) idi. Trombozu olmayan 53 hastanın ise 7'sinde (%13) FVL mutasyonu tespit edilmişti (p=0.002). FVL mutasyonu olan hastalarda tromboz riski anlamlı olarak yüksek bulundu (OR=7.1, %95 CI=1.6 - 30.5).

MTHFR ve PT 20210A mutasyonu olan hastalarda tromboz riski anlamlı olarak yükselmemişti (p=0.2).

B: Edinsel risk faktörleri:

Kateter: Tromboz tespit edilen 11 hastaların tümünde SVK mevcuttu. ALL'li 82 hastanın 76'sında (%92.6), AML'li 30 hastanın 16'sında (%53.3) SVK bulunmaktaydı. Genel tromboz sıklığı, SVK bulunan 92 hastada %11.9 iken kateteri olmayan 20 hastanın hiçbirinde tromboz görülmedi.

Kateterli 92 hastanın toplam katater günü 57411 gün ve 1000 katater günü başına düşen tromboz riski 0.17 olarak bulunmuştur.

I-3-Tromboz tanısı:

Tromboz, 11 hastanın 4' ünde (%36.3) aylık yapılan EKO kontrollerinde, birinde bradikardi nedeniyle yapılan EKO'da, 3'ünde üst venöz sistemde damarlanma artışı nedeniyle yapılan Doppler USG'de, 2 hastada kateter çıkarıldıktan sonra rutin kontrol amacı ile boyun Doppler USG'de, bir hastada iskemik atak nedeni ile yapılan beyin MRI'ında saptandı. Tüm hasta grubumuzdaki asemptomatik tromboz sıklığı %54.5 (6/11), semptomatik tromboz

sıklığı ise %45.4 (5/11) idi. Asemptomatik olmasına rağmen kateter çıkarıldıktan sonra rutin boyun USG yapılmış olan olgulardaki tromboz sıklığı %3.1 (2/64) idi.

I-4- Tromboz komplikasyonları:

Trombozlu 11 hastanın 3'ünde (%27.2) postflebitik sendrom gelişmiş 2 hastada (%18.1) tromboz tekrarlamış, hiçbir hastada pulmoner emboli ve tromboza bağlı ölüm görülmemiştir.

I-5-Tromboz tedavisi:

Trombozlu hastalardan intrakardiyak trombozu olan 6 hastanın 2'si tek TPA, 4'ü önce streptokinaz sonra TPA ile trombolitik tedavi almıştı. Bunlardan 4'ünde tam yanıt 2' sinde parsiyel yanıt alındı. Parsiyel yanıtı 1 olguda cerrahi trombektomi yapıldı, diğerinde kemik iliği relapsı nedeni ile trombolitik tedavi tekrarlanamadı. Olguların 4'ü TPA ile birlikte heparin tedavisi aldı. enoksiparin (Clexane®) profilaksisi 5 hastaya verildi. Hastaların hiçbirine coumadin verilmedi.

II- ALL'de kemoterapiye bağlı hemostatik değişiklikler:

ALL'li hastaların 19'unda tedavi öncesinde ve tedavi süresince PZ, PTZ, fibrinojen Faktör 8 düzeyi, APCR, PC, PS ve AT düzeylerindeki değişiklikler izlenmiştir (Tablo XXV).

Tablo XXV: Akut lenfoblastik lösemide (n:19) tedavi öncesi ve indüksiyon tedavisi (protokol I) sırasındaki koagülasyon değişiklikleri

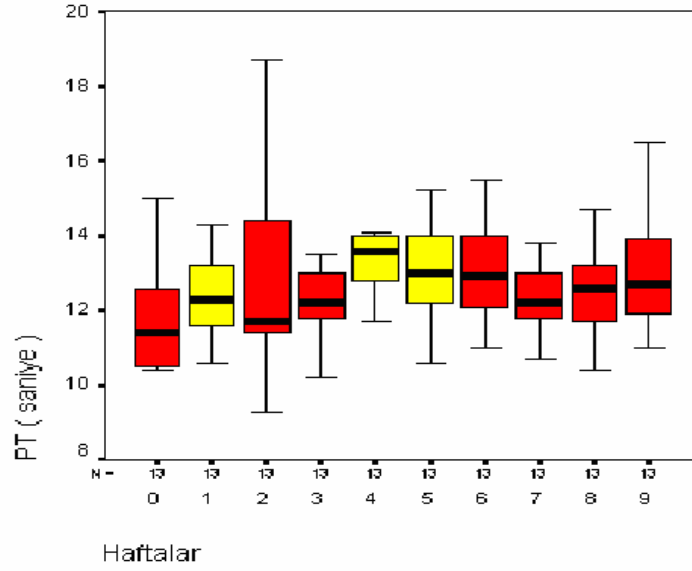
	PT (Ort $\pm$ SD)	PTT (Ort $\pm$ SD)	Fibrinojen (Ort $\pm$ SD)	PC (Ort $\pm$ SD)	PS (Ort $\pm$ SD)	AT3 (Ort $\pm$ SD)	F8 (Ort $\pm$ SD)	APCR Ort $\pm$ Sd
0. hafta Min-max	12 $\pm$ 1.6 10.4-15.1	24 $\pm$ 4.2 20-34	395 $\pm$ 179 106-810	67 $\pm$ 37 18-164	72 $\pm$ 28 17-126	118 $\pm$ 20 76-156	124 $\pm$ 13.7 100-150	0.94 $\pm$ 0.06 0.89- 1.1
1. hafta Min-max	12.8 $\pm$ 1.5* 10.6-15.8	29.6 $\pm$ 6.4* 20-44.6	154 $\pm$ 168* 55-810	95 $\pm$ 24 34-129	80 $\pm$ 23 36-118	104 $\pm$ 17 54-122	130 $\pm$ 36 53-178	0.98 $\pm$ 0.14 0.8 - 1.3
2. hafta Min-max	12.3 $\pm$ 2.4 9.3-18.7	25.7 $\pm$ 7.9 20-44.9	135 $\pm$ 63* 54-180	96 $\pm$ 37 33-192	78 $\pm$ 26 34-130	100 $\pm$ 25 42-145	129 $\pm$ 22 86-160	0.97 $\pm$ 0.13 0.8-1.3
3. hafta Min-max	12.5 $\pm$ 1.7 9.4-16.5	27.9 $\pm$ 8.7 20-55	157 $\pm$ 153* 50-700	96 $\pm$ 32 53-179	68 $\pm$ 23 24-130	86 $\pm$ 36* 27-189	123 $\pm$ 24 84-160	0.97 $\pm$ 0.11 0.8-1.2
4. hafta Min-max	13.9 $\pm$ 1.8*/* * 11.7-19	32.1 $\pm$ 7.6* /** 23.8-56	200 $\pm$ 207* 50-700	88 $\pm$ 26 32-130	69 $\pm$ 26 22-130	80 $\pm$ 25* 37-120	127 $\pm$ 27 71-160	0.99 $\pm$ 0.13 0.8- 1.3
5. hafta Min-max	13.4 $\pm$ 2.6* 10-20.7	33 $\pm$ 9.6*/* * 20-61.5	181 $\pm$ 154 44-700	77 $\pm$ 23* 27-112	54 $\pm$ 23* 21-92	67 $\pm$ 20* 40-122	128 $\pm$ 27 82-167	1.00 $\pm$ 0.14 0.8-1.3
6. hafta Min-max	13.2 $\pm$ 1.9 11-20.1	32.8 $\pm$ 8.7* 20-54	284 $\pm$ 174 49-773	82 $\pm$ 23 60-149	71 $\pm$ 32* 25-130	84 $\pm$ 25* 33-120	123 $\pm$ 28 60-160	1.00 $\pm$ 0.08 0.9-1.1
7. hafta Min-max	13 $\pm$ 1.8 10.7-18.2	32.7 $\pm$ 6.2* 25-46.2	348 $\pm$ 198 57-810	82 $\pm$ 18 45-109	94 $\pm$ 41 38-200	102 $\pm$ 28 39-156	119 $\pm$ 29 60-170	0.90 $\pm$ 0.11** 0.7-1.1
8. hafta Min-max	12.7 $\pm$ 1.4 10.4-15.9	33.2 $\pm$ 9.9* 23-53	431 $\pm$ 175 209-810	91 $\pm$ 35 55-200	89 $\pm$ 22 47-130	115 $\pm$ 19 94-180	109 $\pm$ 33 50-174	0.91 $\pm$ 0.09** 0.7-1
9. hafta Min-max	13.3 $\pm$ 1.8 11-17.3	33.5 $\pm$ 8.4* 23.4-53.6	334 $\pm$ 136 70-624	86 $\pm$ 21 41-122	85 $\pm$ 29 39-129	111 $\pm$ 12 88-130	95 $\pm$ 24 40-129	0.89 $\pm$ 0.09*/** 0.8-1.1

*Tedavi öncesi değere göre ,

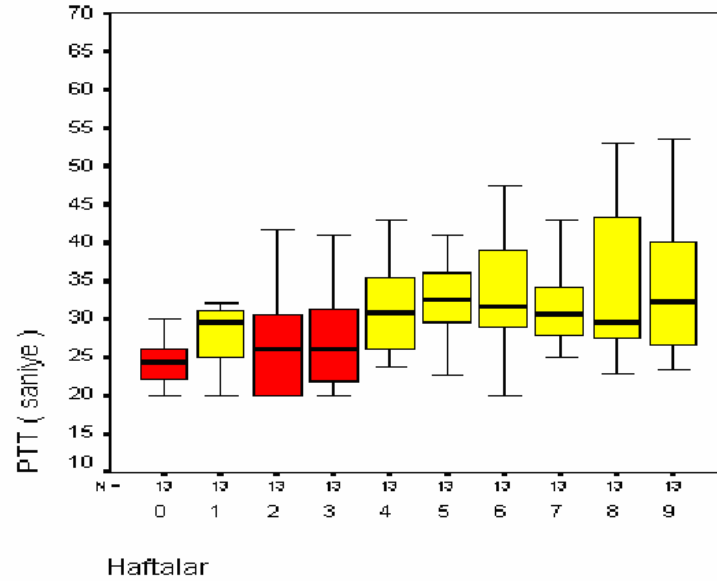
**Tedavi haftaları arasındaki farkın anlamlı olduğu değere işaret eder.

Tedavi öncesi ile Protokol I değerleri karşılaştırıldığında, *ortalama PT* değerlerinin ($p_1=0.014$, $p_4=0.01$ ve $p_5=0.25$) 1., 4. ve 5.haftalarda, 4. haftada ise ($p_4-2=0.037$, $p_4-3=0.002$) 2. ve 3. haftaya göre; *ortalama PTT* değerlerinin ($p_1=0.011$, $p_4=0.001$, $p_5=0.002$, $p_6=0.004$, $p_7=0.003$, $p_8=0.019$, $p_9=0.005$) 1, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. haftalarda, 4. ve 5. haftada ise ($p_4-2=0.04$, $p_5-2=0.02$) 2. haftaya göre uzadığı (şekil 2 ve 3); *ortalama fibrinojen* düzeylerinin tedavi öncesine göre 1., 2., 3. ve 4. haftalarda ($p_1=0.004$, $p_2=0.000$, $p_3=0.000$, $p_4=0.011$) (şekil 4); *ortalama protein C* düzeylerinin tedavi öncesine göre 5. haftada ($p_5=0.018$) (şekil 5); *ortalama protein S* değerlerinin tedavi öncesine göre 5. ve 6. haftalarda ($p_5=0.029$, $p_6=0.036$) (şekil 6) ; *ortalama antitrombin 3* değerlerinin tedavi öncesine göre 3., 4., 5. ve 6. haftalarda ($p_3=0.006$, $p_4=0.002$, $p_5=0.000$, $p_6=0.006$) (şekil 7), *ortalama APC R* değerlerinin tedavi öncesine göre 9. haftada ($p=0.034$), daha sonra ise 7, 8, 9. haftalarda 5 ve 6. ($p_7-5=0.016$, $p_7-6=0.010$, $p_8-5=0.028$, $p_8-6=0.019$, $p_9-5=0.027$, $p_9-6=0.027$) haftalara göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p<0.05$) (şekil 8). *Ortalama faktör 8* değerlerinde tedavi

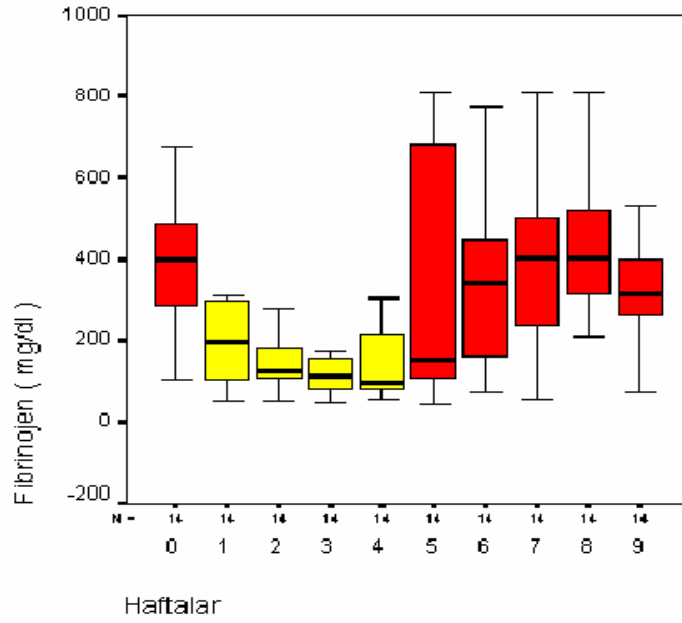
öncesine göre anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (şekil 9). Faktör 8 ile APCR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.01$).



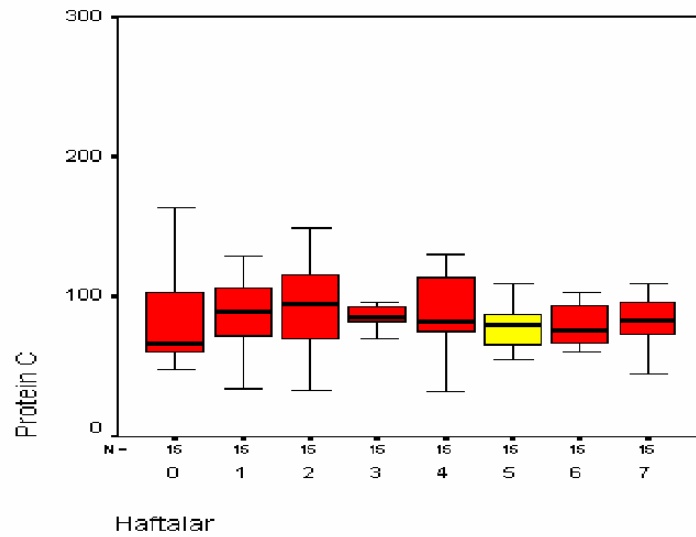
Şekil 2: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama PT* değerleri değişimi



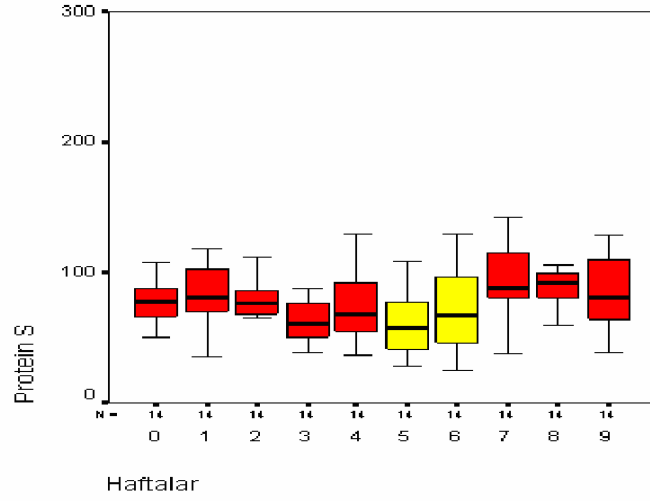
Şekil 3: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama PTT* değerleri değişimi



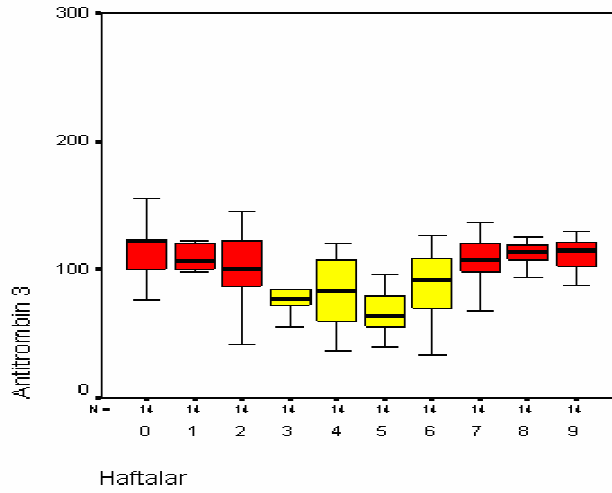
Şekil 4: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama fibrinojen* değerleri değişimi



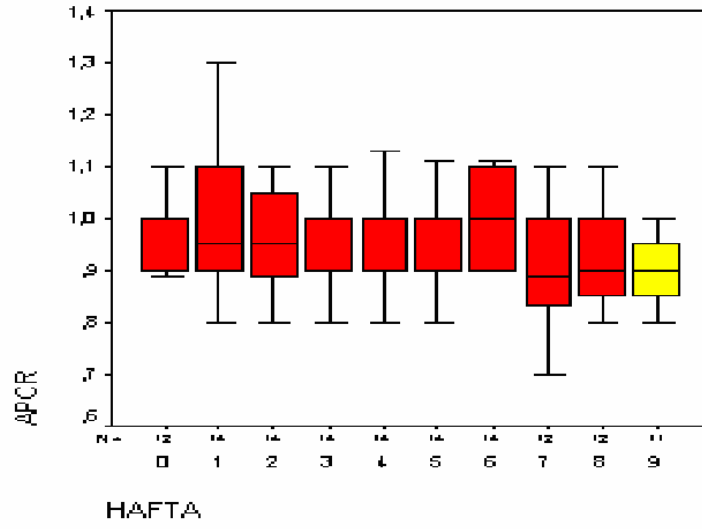
Şekil 5: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama protein C* değerleri değişimi



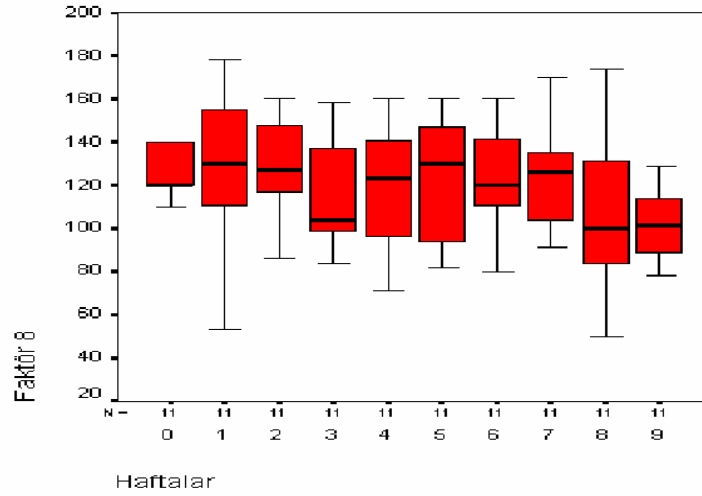
Şekil 6: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama protein S* değerleri değişimi



Şekil 7: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama antitrombin 3* değerleri değişimi



Şekil 8: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama APCR* değerleri değişimi.



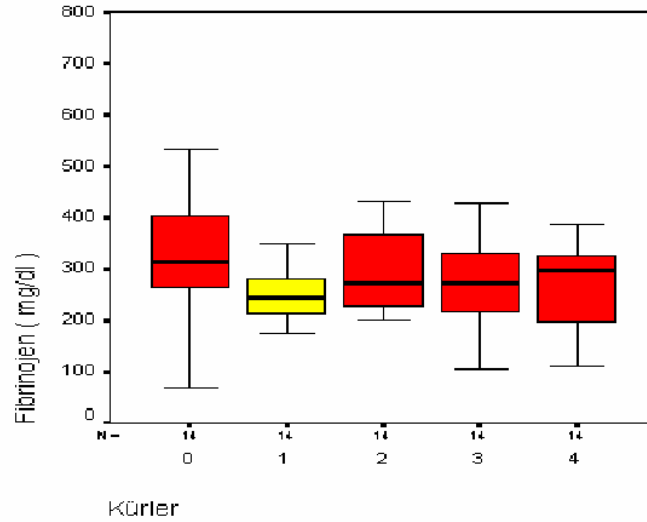
Şekil 9: Protokol I alan hastalarda kemoterapi haftalarına göre *ortalama faktör 8* değerleri değişimi

Tablo XXVI: Protokol M tedavisi sırasındaki koagülasyon değışiklikleri

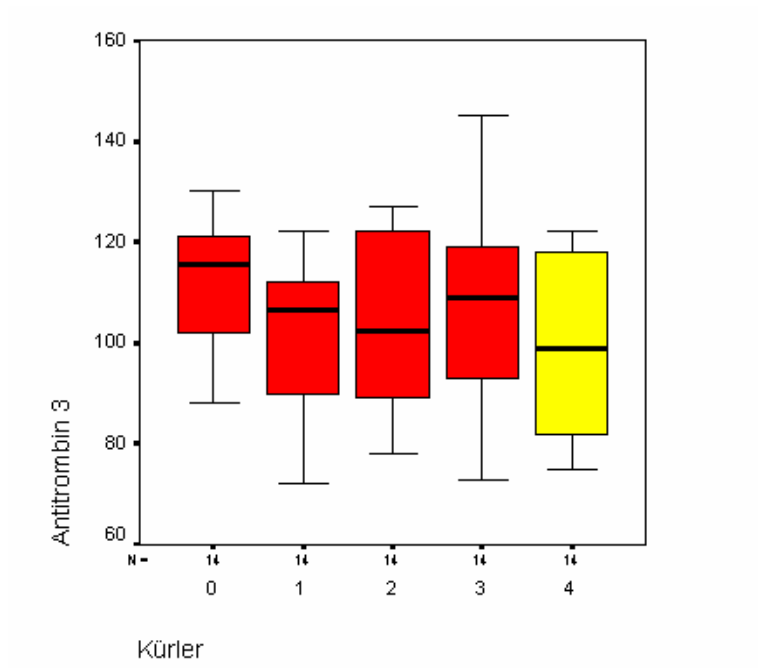
	PT (Ort $\pm$ SD)	PTT (Ort $\pm$ SD)	Fibrinojen (Ort $\pm$ SD)	PC (Ort $\pm$ SD)	PS (Ort $\pm$ SD)	AT3 (Ort $\pm$ SD)	F8 (Ort $\pm$ SD)	APCR (Ort $\pm$ SD)
1. kür	13.4 $\pm$ 1.2	34.8 $\pm$ 6.2	269 $\pm$ 81*	90 $\pm$ 20	68 $\pm$ 14	98 $\pm$ 16	97 $\pm$ 36	0.93 $\pm$ 0.11
Min-max	11.6-16	26.8-48	175-519	50-130	44-100	71-122	50-170	0.8-1.2
2. kür	13.4 $\pm$ 2.4	29.6 $\pm$ 6.4	154 $\pm$ 168	95 $\pm$ 24	80 $\pm$ 23	104 $\pm$ 17	130 $\pm$ 36	0.93 $\pm$ 0.10
Min-max	10.7-22	22.4-54	194-430	56-130	50-129	64-143	40-170	0.8-1.1
3. kür	12.9 $\pm$ 1.3	30.7 $\pm$ 5.4	296 $\pm$ 156	98 $\pm$ 24	78 $\pm$ 24	104 $\pm$ 18	87 $\pm$ 30	0.94 $\pm$ 0.16
Min-max	10.2-15	22.5-43	105-810	55-145	41-130	73-145	31-170	0.7-1.3
4. Kür	12.5 $\pm$ 0.9	30.2 $\pm$ 3.8	309 $\pm$ 126	97 $\pm$ 25	80 $\pm$ 25	101 $\pm$ 15*	97 $\pm$ 30	0.94 $\pm$ 0.15
Min-max	10.8-15	25.1-39	112-580	68-144	47-130	75-122	49-160	0.7-1.3

*Tedavi öncesi değere göre farkın anlamlı olduğu değere işaret eder.

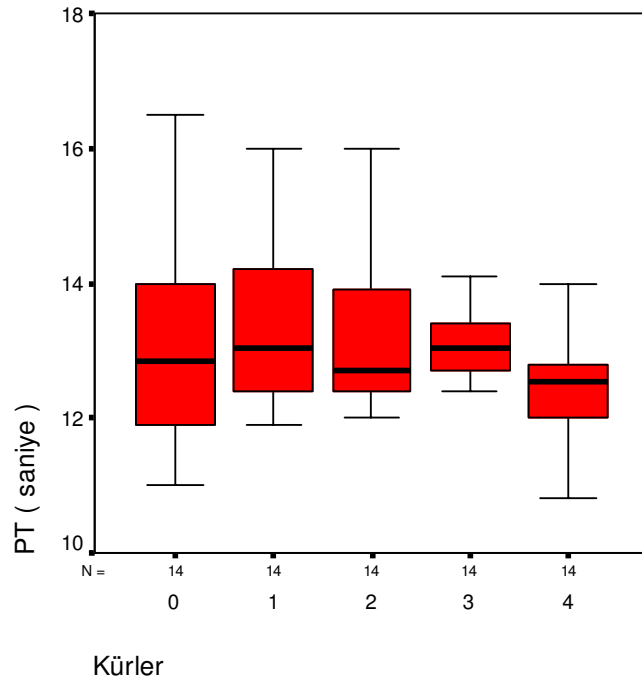
Hastaların Protokol M'deki yüksek doz (5 gr/m²) metotrexat tedavi kürleri sırasındaki değeri ile protokol 1 sonundaki (9.hafta) değeriyle karşılaştırıldığında, fibrinojen düzeyinin 1.haftada (p1=0.03) (şekil 10), antitrombin 3 değeri 4. haftada (p4=0.019) (şekil 11) anlamlı olarak azaldığı (p<0.05) görüldü. PT, PTT, PC, PS, Faktör 8 ve APCR değeri ise tedavi öncesine göre anlamlı farklılık bulunamadı (p>0.05) (şekil 12, 13, 14, 15, 16, 17). Faktör 8 ile APCR arasında 3. kürde anlamlı bir korelasyon saptandı.(r=0.009, p<0.01) (şekil 18).



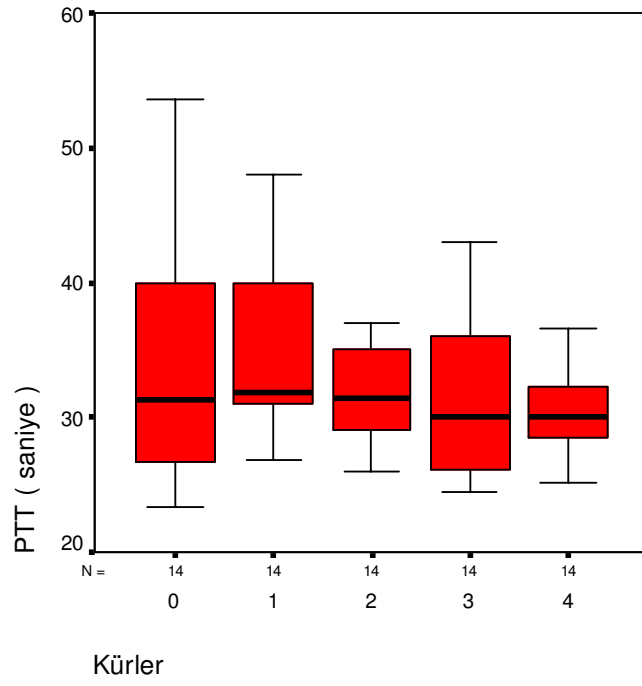
Şekil 10: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre fibrinojen değışimi



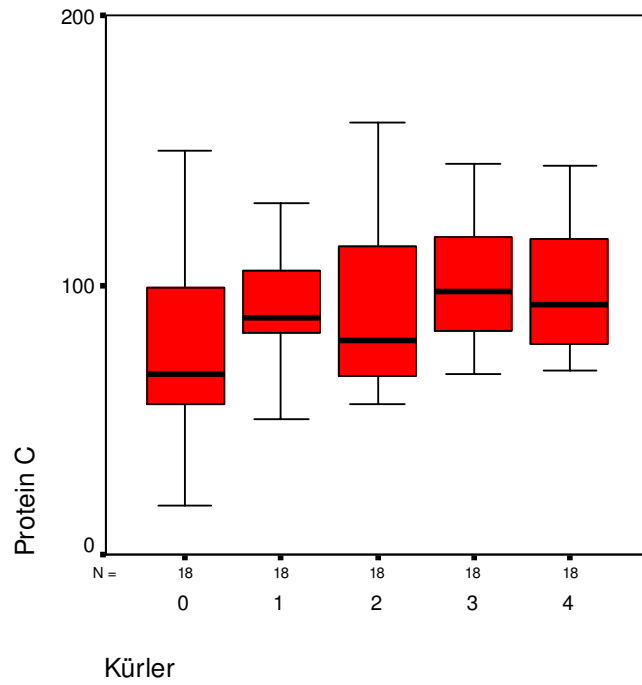
Şekil 11: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre antitrombin 3 değişimi



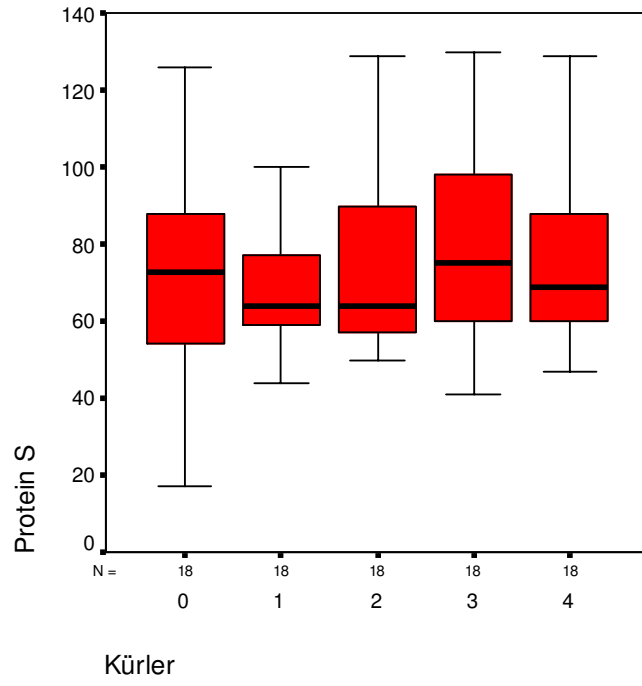
Şekil 12: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre PT değişimi



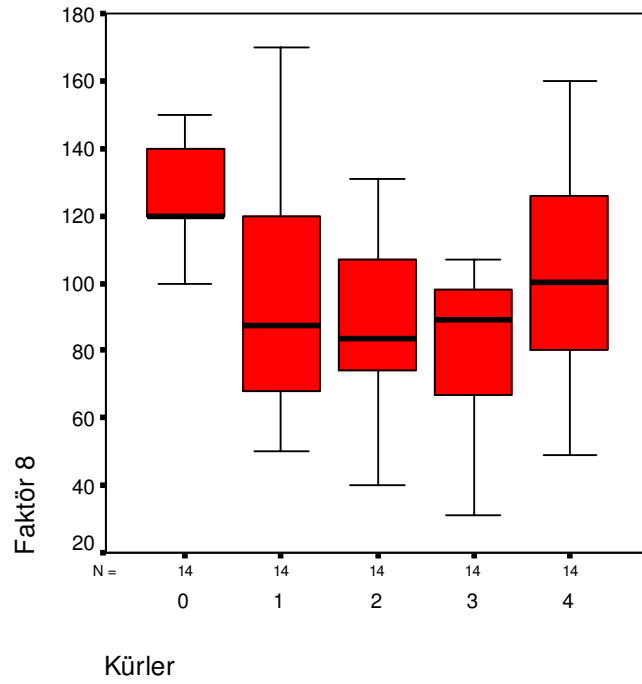
Şekil 13: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre PTT değişimi



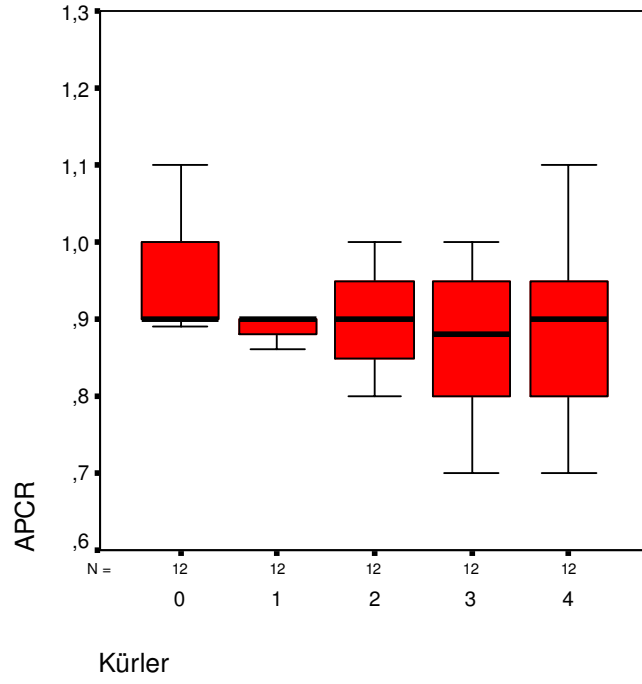
Şekil 14: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre protein C değişimi



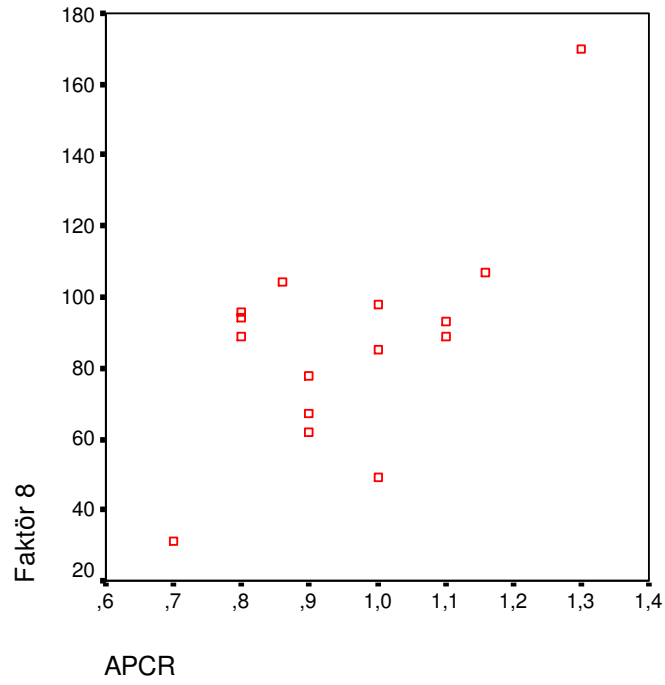
Şekil 15: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre protein S değişimi



Şekil 16: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre faktör 8 değişimi



Şekil 17: Protokol M tedavisi sırasında kürlere göre APCR değişimi



Şekil 18: Protokol M tedavisinin 3. küründe APCR ile F8 arasındaki korelasyon grafiği

Protokol II tedavisi sırasında tedavi haftalarına göre PT, PTT, fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin 3, APCR ve faktör 8 düzeyleri tablo XXVII'de gösterilmiştir.

Tablo XXVII: Protokol II alan 19 hastanın PT, PTT, fibrinojen, PC, PS, AT3, F8 değerleri

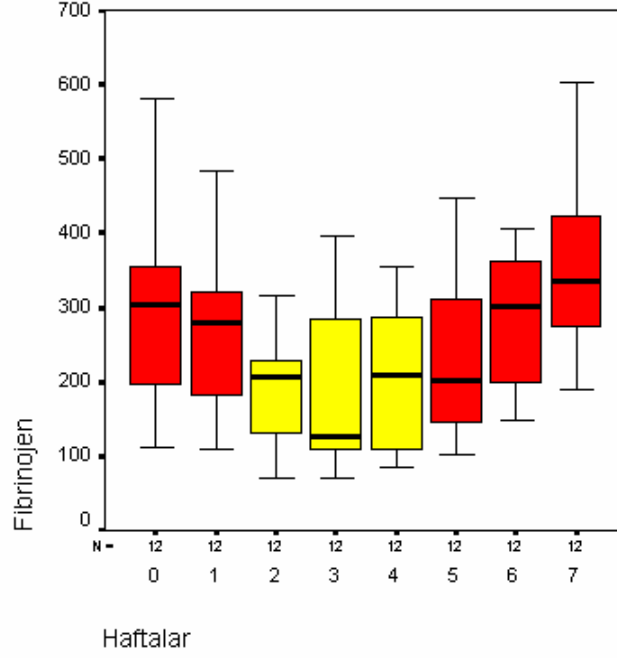
	PT (Ort±SD)	PTT (Ort±SD)	Fibrinojen (Ort ± SD)	PC (Ort ± SD)	PS (Ort ± SD)	AT3 (Ort ± SD)	F8 (Ort ± SD)	APCR Ort ± Sd
1. hafta	13± 1.3	30.6± 5.4	260 ± 105	100 ± 35	78 ± 26	104 ± 16	100±29	0.98 ±0.14
Min-max	11.2-17	20-40	110-483	20-150	35-127	72-129	60-170	0.7-1.3
2. hafta	12± 1.5	27±6.7	194±71 */**	110±33	71±24	99±24	107±40	1.02 ±0.16
Min-max	9.6-15	19-40.7	70-315	60-156	21-129	43-129	36-170	0.7-1.3
3. hafta	11.6±1.1	28.8±8.1	191±95 */**	125±26	79±27	106±18	103±36	1.04 ±0.15
Min-max	9.5-13.5	17.3-44	70-395	70-150	24-129	62-127	41-176	0.8-1.4
4. hafta	12±1.5	27.4±7.8	209±88*	126±27	76±25	103±27	107±42	1.05 ±0.16
Min-max	9.6-15	20-41	85-354	79-155	42-123	65-167	15-170	0.8-1.3
5. hafta	11.9±1.3	25.4±5.8	231±107	106±32**	84±30	101±26	126±29*	0.98 ±0.15
Min-max	9.7-14	20-40	102-448	51-150	36-129	24-122	60-170	0.8-1.3
6. hafta	12.2±1.2	28.5±7	302±124	98±33**	81±29	108±15	107±41	0.97 ±0.14
Min-max	10.2-14.4	20-40.7	149-602	44-150	33-130	72-122	16-160	0.6-1.2
7. hafta	12.2±1.1	29.1±6.6	354±115	91±27**	89±23	99±13**	118±40	0.92 ± 0.13**
Min-max	10.9-14.7	21-40.1	190-600	63-143	55-128	80-122	20-160	0.8-1.2

* Tedavi öncesi değere göre ,

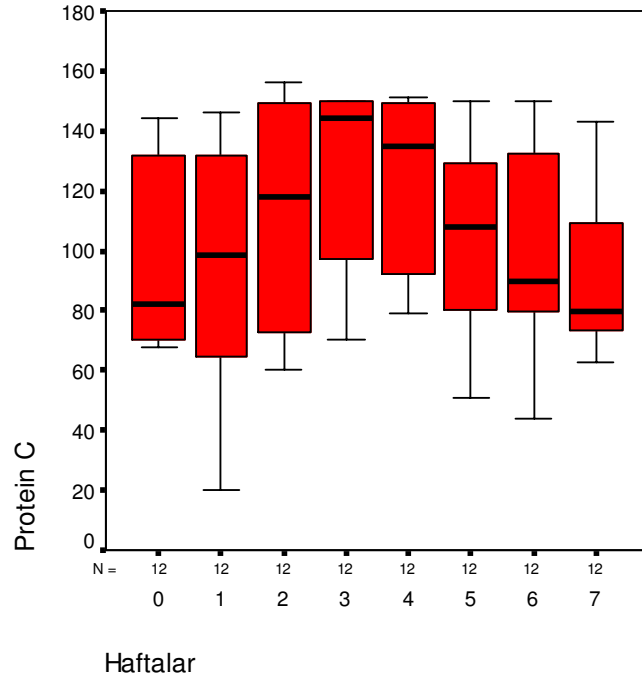
** tedavi haftaları arasındaki farkın anlamlı olduğu değere işaret eder.

Hastaların Protokol II tedavi haftalarındaki değerler ile protokol M 4. kür değerleriyle karşılaştırıldığında, fibrinojen düzeylerinin 2., 3. ve 4. haftalarda ($p_2=0.005$, $p_3=0.016$, $p_4=0.019$), 2. ve 3. haftada ise ($p_{2-1}=0.021$, $p_{3-1}=0.033$) 1. haftaya göre (şekil 19), PC 5. ve 6. haftalarda ($p_{5-3}=0.016$, $p_{6-3}=0.011$) 3. haftaya göre, 6. ve 7. haftalarda ise ($p_{6-4}=0.008$, $p_{7-4}=0.008$) 4. haftaya göre (şekil 20), antitrombin 3 değerinin 7. haftada ($p_{7-3}=0.00$) 3. haftaya göre (şekil 21), APCR değerinin 7. haftada ($p_{7-4}=0.043$) 4. haftaya göre anlamlı olarak azaldığı (şekil 22), faktör 8 düzeylerinin 5. haftada ($p_5=0.041$) anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.05$) (şekil 23). PT, PTT ve PS değerlerinde ise tedavi öncesine göre ve tedavi

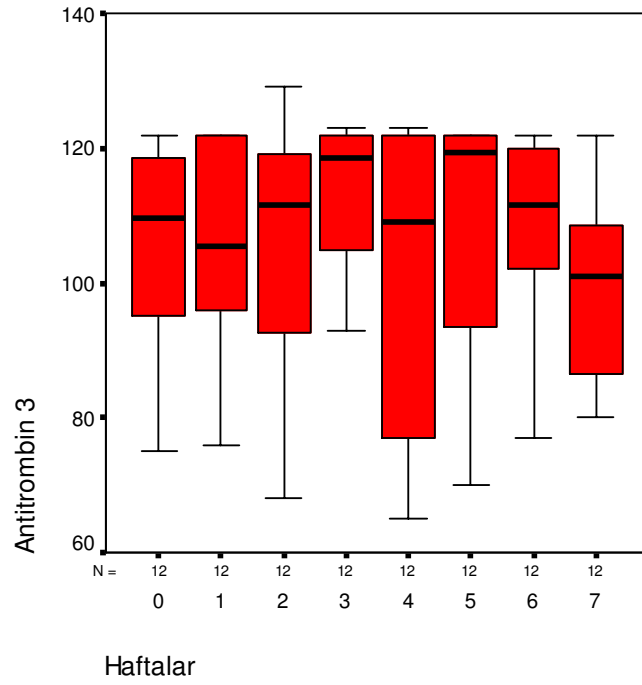
haftaları sırasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (şekil 24, 25, 26). Faktör 8 ile APCR arasında 3. haftada anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.002$, $p<0.01$) (şekil 27).



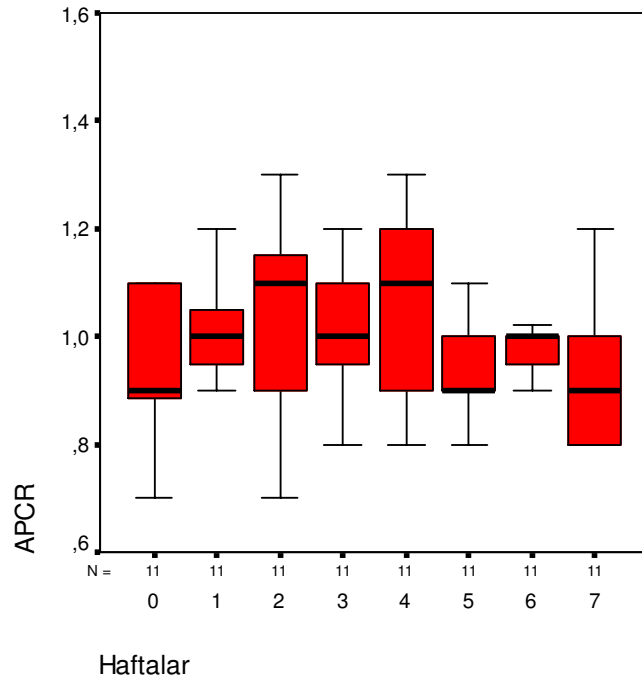
Şekil 19: Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre fibrinojen değişimi



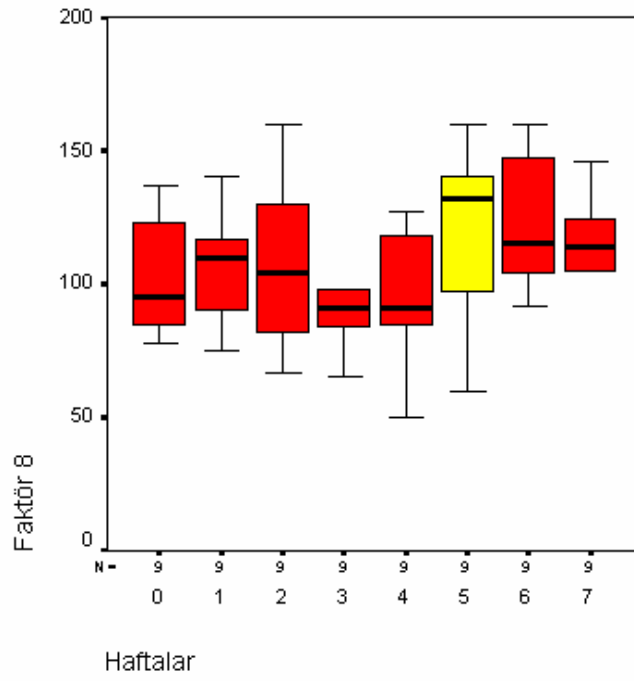
Şekil 20 : Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre protein C değişimi



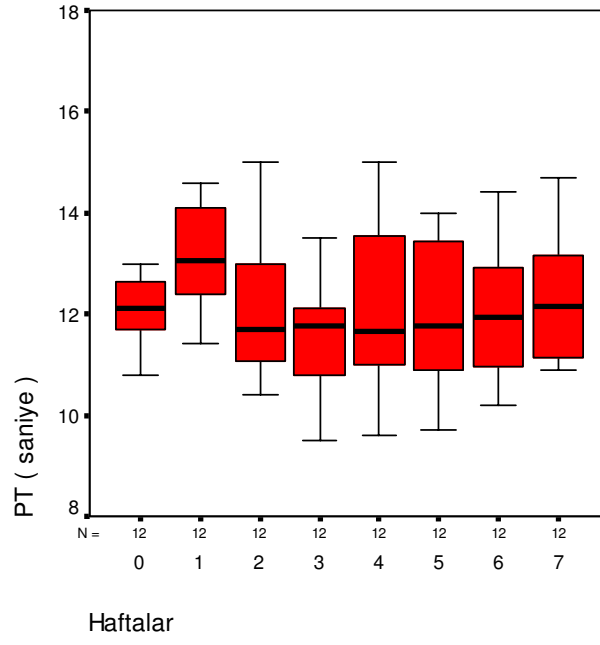
Şekil 21 : Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre antitrombin 3 değişimi



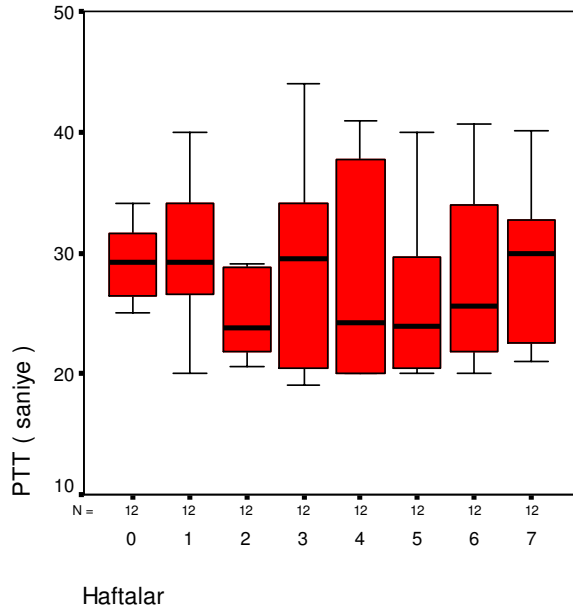
Şekil 22 : Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre APCR değişimi



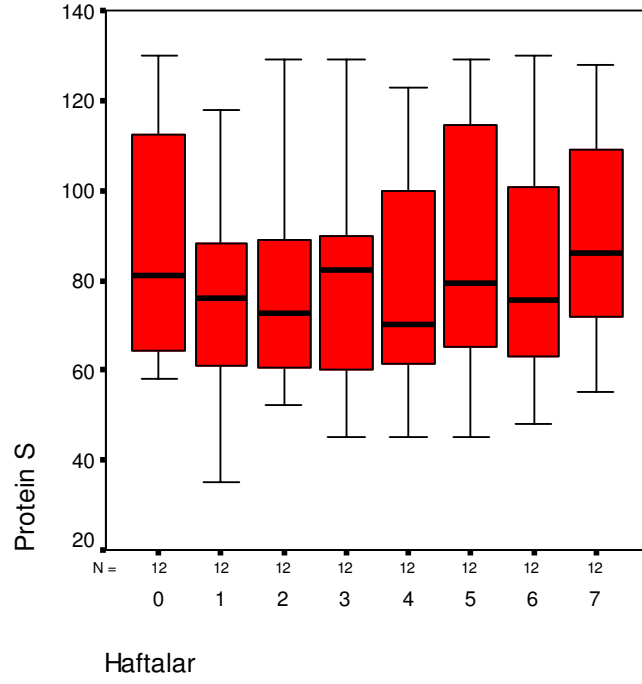
Şekil 23 : Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre faktör 8 değişimi



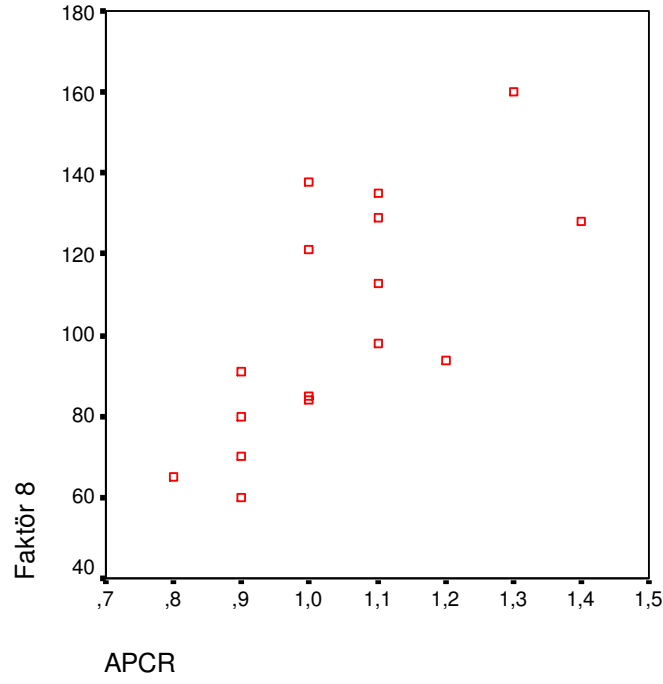
Şekil 24: Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre PT değişimi



Şekil 25 : Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre PTT değişimi



Şekil 26 : Protokol II tedavisi sırasında haftalara göre protein S değişimi



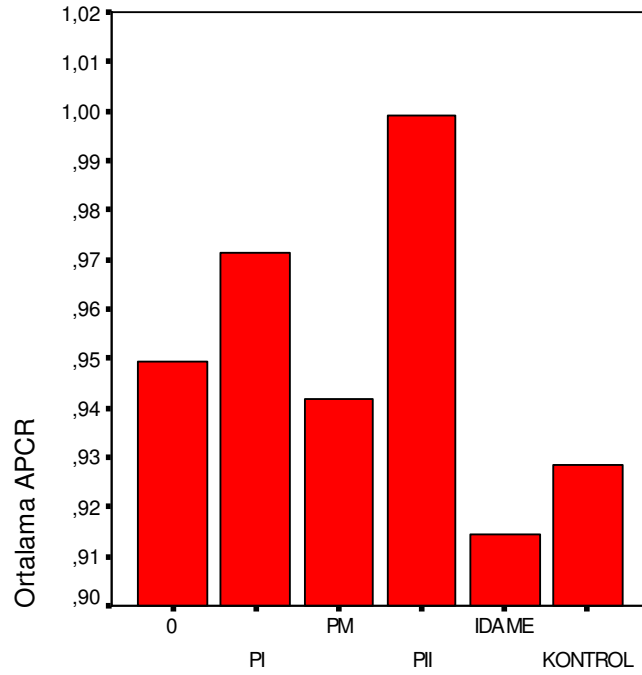
Şekil 27 : Protokol II tedavisinin 3. haftasında APCR ile F8 arasındaki korelasyon grafiği

İdame tedavisi alan 21 hastanın ve kontrol sırasında bakılan 23 hastanın PT, PTT, fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin 3, APCR ve faktör 8 düzeyleri tablo XXVIII’de gösterilmiştir.

Tablo XXVIII: İdame kemoterapi alan ve kontrol hastalarının PT, PTT, fibrinojen, PC, PS, AT3, F8 değerleri

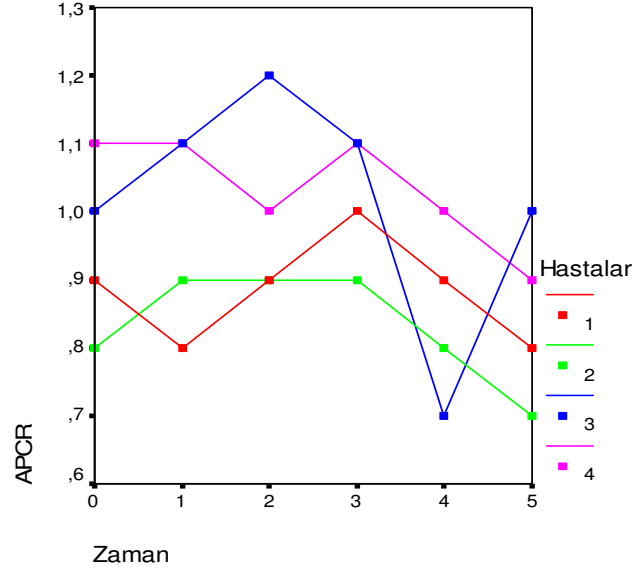
	PT (Ort $\pm$ SD)	PTT (Ort $\pm$ SD)	Fibrinojen (Ort $\pm$ SD)	PC (Ort $\pm$ SD)	PS (Ort $\pm$ SD)	AT3 (Ort $\pm$ SD)	F8 (Ort $\pm$ SD)	APCR (Ort $\pm$ SD)
İdame Min-max	12.5 $\pm$ 0.8 11-14.2	29.7 $\pm$ 4.7 20-38	421 $\pm$ 179 235-810	98 $\pm$ 28 56-150	84 $\pm$ 25 40-129	109 $\pm$ 12 81-122	102 $\pm$ 18 61-130	0.91 $\pm$ 0.14 0.6-1.2
Kontrol Min-max	12.5 $\pm$ 0.8 11-14	29.3 $\pm$ 2.6 25-36	329 $\pm$ 74 224-520	95 $\pm$ 11 73-110	74 $\pm$ 24 28-129	111 $\pm$ 7.3 98-122	94 $\pm$ 18 53-121	0.92 $\pm$ 0.18 0.4-1.3

Kemoterapi protokolleri sırasında APCR ortalamaları şekil 28’de gösterilmiştir.



Şekil 28: Kemoterapi tedavi protokolleri sırasında APCR ortalamaları

AML tanısı almış 4 hastanın tedavi kürleri sırasında bakılan APCR değişimleri şekil 29'da gösterilmektedir. 4 hastada da APCR değerinde düşüklük 4. kür (mid AC) kemoterapi protokolü sırasında görülmüştür.



Şekil 29: AML'li hastalarda tedavi kürleri sırasında APCR değişimi

TARTIŞMA

Çocuklarda tromboz sıklığı son yıllarda artış göstermesine rağmen yetişkinden daha azdır. Yetişkinde 2.5-5/100 oranında görülen bu komplikasyonun, Kanada, Hollanda ve Almanya'daki Çocukluk Çağı Trombozları Kayıt Sistemi'nde elde edilen insidansı 0.07 - 0.19 / 10.000 arasında değişmektedir (9, 106, 124, 150). Çocuklarda trombozun yetişkinden az görülmesinin iki önemli nedeni hemostaz sisteminin özelliğinin farklı olması ve damar duvarının bütünlüğünün bozulmamış olmasıdır. Erken çocukluk çağında antikoagulan proteinlerden PC, PS ve AT düzeyleri düşük olmasına rağmen, alfa 2 makroglobulin düzeyinin tüm çocukluk çağı boyunca yüksek olmasının trombozdan koruduğuna inanılmaktadır. Çocuklarda hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemiye bağlı damar değişiklikleri henüz ortaya çıkmamış olduğundan endotelin antikoagulan özelliği korunmaktadır. Ayrıca sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı ve kanser gibi yetişkinlerdeki başlıca tromboz nedenleri çocukta daha az görülmektedir (12,124).

Kanser yetişkindeki tromboz nedenlerinin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Solid tümörlerin tromboz sıklığını 3 kat arttırdığı bildirilmiştir. Kanserli hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik aktivitede değişiklik, damar endotelinde bozulma, monosit ve trombosit aktivasyonu yanında, operasyonlar, yatağa bağlı kalınması (immobilizasyon) ve infeksiyonlar da tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır (67). Solid tümörlü 1041 hastada tromboz sıklığı %7.6 olarak bildirilmiştir (130). Çocuklarda ise damar içi kateterler trombozun en sık nedeni olup değişik serilerde tüm tromboz olgularının %66-95'ini oluşturmaktadır (97). Trombozun diğer nedenleri, sıklık sırasına göre infeksiyonlar, cerrahi girişim, travma ve bir bütün olarak lösemi, kanser ve kemoterapinin oluşturduğu grup izler (91).

Lösemili çocuklarda tromboz sıklığı %1.1 ile %36.7 arasında değişmekte olup ortalama %3.2'dir (9, 86, 94, 97, 105, 137, 141, 150). Tromboz insidansındaki bu geniş farklılık, araştırmanın yapıldığı döneme, yöntemin retrospektif veya prospektif oluşuna ve tanımlanma yöntemine (semptomatik veya asemptomatik) göre değişir (15). Genellikle 1990'dan önce yapılan çalışmalarda insidans daha sonraki dönemlerden daha azdır. Son yıllarda, kemoterapi protokollarının daha yoğun olması nedeniyle SVK kullanımının yaygınlaşmasına bağlı gerçek bir artış olabileceği gibi, Doppler USG ve MRI angio gibi duyarlı tanı

yöntemlerinin rutinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle daha kolay tanı konulmasına da bağlı olabilir (15).

Ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinde yüksek doz kemoterapi içeren modern tedavi protokolları ve buna paralel olarak SVK kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak kanser tedavisinde fizik ortam koşullarının, bakım olanaklarının ve deneyimli yardımcı sağlık ekibinin sınırlı olması, başta enfeksiyondan korunma önlemleri, kateter bakımı, damar girişimi gibi işlemlerin tromboz komplikasyonu sıklığına yansması beklenmektedir. Bunların dışında, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, çocukluk çağı ALL’inde kemoterapi protokolünün tromboz sıklığı üzerinde önemli rolü olduğuna işaret etmektedir (95).

Biz 112 ALL ve AML olgusunu kapsayan bu retrospektif çalışmamızda tromboz sıklığını %9.8 olarak bulduk. Tromboz sıklığı ALL’li hastalarda (%12) AML’lilere (%3.3) göre 4 kat fazla idi.

Tromboz sıklığı BFM-95 protokolü ile tedavi edilmiş çocuklardan oluşan ALL’li hasta grubumuzda ise %12 idi. Bu rakam Korte ve ark.ları BFM 90 kemoterapi protokolü alan çocuklarda buldukları %14.3 tromboz insidansına ve yine Nowak-Gottl ve ark.ları BFM 90/95 kemoterapi protokolü alan 289 çocukta saptadığı % 11 rakamına yakındır (75, 105). Profilaktik AT tedavisinin etkinliğini inceleyen PARKAA çalışmasında %36.7 gibi yüksek değerlerde tromboz bulunmasının nedeni, bu çalışmada venografi ile yapılan rutin kontrollerde tanı konulan asemptomatik olguların varlığı olabilir. Ek olarak, TE tanısında venografinin duyarlılığı (% 79), Doppler USG’nin duyarlılığından (%37) çok daha yüksektir (82).

Bizim çalışmamızda semptomatik TE olgularının (%6) ve rutin eko veya Doppler USG de saptanan asemptomatik TE olgularının (%6) sıklığının aynı olduğu görülmüştür. Tüm tromboz olguları içinde asemptomatik oranının (%54.5) semptomatik olguların oranından (%45) daha fazla olduğu dikkati çekmektedir.

Biz bu çalışmamızda, incelenen 30 AML’li çocuktan yalnız birinde (%3.3) tromboz gelişmiş olduğunu gördük. Bu hastamız ATRA ile birlikte antifibrinolitik alan bir AML M3 olgusu idi. AML M3’ te kemoterapiden önce ATRA uygulanmasının ana amacı lösemik hücrelerde diferensiyasyon sağlanarak, kemoterapiye ikincil intravasküler koagülasyonu önlemektir (72). Buna rağmen hastamızda tromboz gelişmesi, antifibrinolitik tedaviye bağlı olabilir. Çocukluk çağı AML ’deki tromboz komplikasyonuna ait bilgiler sınırlı olup daha çok olgu sunumu şeklindedir. Yetişkin AML’de tromboz sıklığına ilişkin araştırmalar bu

komplikasyonun tanı sırasında AML M3'te %9.6, tedavi sırasında % 8.4, M3 dışı AML'de tanı sırasında %1.7 tedavi sırasında %3.2 olarak bildirilmiştir (38).

Çocukluk çağında trombozların en fazla görüldüğü yaş yenidoğan ve adolesan dönemleridir. DFCI'de yapılan bir çalışmada 10-18 yaş arası çocuklarda tromboz insidansının 10 yaş altındakilere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda da 10 yaş ve üstündeki çocuklarda tromboz sıklığı (%18) 10 yaş altındakilerden (%5) anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0.03$). Adolesansta tromboz riskinin artmasında fibrinolitik aktivitenin azalmasının rolü olabileceği ileri sürülmüştür (124). Ayrıca, 10 yaş üzeri çocuklar yüksek risk olarak sınıflandırılıp daha yoğun kemoterapi almaları tromboz riskini artırabilir.

Tromboz gelişiminde cinsiyetin rolü açıklık kazanmamıştır. Nowak-Gottl ve ark.ları kızlarda, Pui ve ark.ları ise erkeklerde tromboz insidansının daha yüksek olduğunu bildirmektedir (109, 118). Biz ise tromboz sıklığında , cinsiyete göre fark bulamadık.

ALL'de artmış tromboz insidansının kullanılan kemoterapötiklerle bağlantılı olduğuna işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Bunların en önemlileri indüksiyon kemoterapisinin esas ilaçlarından ikisi olan steroidler ve L-asparajinazdır. Özellikle, L-asparaginaz ile birlikte steroid kullanılmasının tromboz sıklığını arttırdığı gözlemlenmiştir (100). Nowak-Gottl ve ark BFM 95 protokolü alan ALL'li çocuklarda steroidin, prednizolon veya dexametazon olarak verildiği hasta gruplarında tromboz insidansını karşılaştırmış ve prednizolon grubunda %10.4, dexametazon kullanan grupta %1.8 olarak bulmuştur (105). Bizim hasta grubumuz yalnız prednizolon kullanan ALL olgularından oluşmakta idi ve tromboz oranı Nowak-Gottl ve ark sonuçlarına yakın idi. Bu sonuçlarımız da, BFM-95 protokolünde artmış tromboz komplikasyonu nedeni ile prednizolonun yerine dexametazon kullanılmasını desteklemektedir.

Kortikosteroid tedavisinin fibrinojen ve plazminojen düzeylerini düşürerek, granulosit-makrofaj koloni stimüle faktör oluşumunu uyarak monosit fonksiyonlarını uyarak koagülasyon aktivasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (147). Yüksek doz steroid PAI-I düzeylerini artırır ve fibrinolitik aktiviteyi azaltır (45). L asparajinaz ise sitotoksik etkisini protein sentezini inhibe ederek gösteren bir sitotoksik ajan olup, fibrinojen , FVII, IX, X ve VIII, ATIII, ve plasminojen düzeylerinde azalmaya neden olur (100).

Biz bu çalışma kapsamında 19 hastada kemoterapi sırasında gelişen hemostatik değişiklikleri inceledik. Tedavi öncesinde hiçbir hastada PT, PTT, fibrinojen, PC, PS, AT III değerlerinde bozukluk olmadığı halde, Protokol I tedavisinin 1. haftasındaki kortikosteroid

tedavisi sırasında fibrinojen değerin belgin azaldığını, PT ve PTT değlerinin, fibrinojendeki azalmaya paralel olarak uzadığını gördük. Steroid tedavisinin devam ettiği ilk 4 haftada fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak düşük kalıyordu. Bununla birlikte AT III düzeylerinin 3. ve 6. haftalar arasında PS ve PC'nin 5. haftada anlamlı olarak düştüğünü gördük. Tromboz 8. haftadan sonra semptom nedeni ile saptanmış olup, oluşma zamanları tam olarak belirlenememekle beraber, daha önce ortaya çıkan bu hemostatik değışikliklerin tromboz gelişmesine katkısı olabilir. Ancak, AT III'deki, azalmayı haftada 2 kez TDP infüzyonu veya ATIII profilaksisi (PARKAA) ile önlemenin tromboz insidansını azaltmadığı gösterilmiştir(94). Bu nedenle, ATIII değindeki düşme belki de fibrinojen deki azalma ile kompanze ediliyor olabilir. Ancak hemostatik değışikliklerin olduğu indüksiyon fazında trombozları erken tespit etmek için tarama yapılması uygun olacaktır.

APCR, genetik mutasyona uğramış faktor V'in (FVL ve diğerleri) aktive protein C tarafından inaktive edilmesine bağı bir hiperkoagulabilite durumudur (61). APCR, FVL mutasyonu olmayan bazı hastalarda da gebelik, OKS kullanımı, FVIII düzeyinde artma , lupus antikoagulanı ve kanser gibi birçok edinsel nedenlere bağı olarak da ortaya çıkabilir. Gerek genetik gerekse edinsel nedenlere bağı APCR, hem çocuk, hem yetişkinde tromboz nedenlerinin ilk sırasında yer almaktadır. Edinsel APCR'nin yetişkinde görülen bazı kanser tiplerinde tromboz oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (58). Ancak ALL'de APCR düzeyinin incelendiğı bir çalışmaya PubMed kayıtlarında rastlanmamıştır. Bu nedenle biz indüksiyon tedavisi sırasında APCR düzeyindeki değışiklikleri inceledik. APCR'nin tedavinin 7 - 9. haftalar arasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını gözledik. FVIII düzeyindeki artmanın APCR düzeyini azalttığı bilindiğinden, biz çalışmamızda APCR ile F8 arasında ilişki olup olmadığını da araştırdık ancak ikisi arasındada anlamlı bir korelasyon bulamadık. APCR'nin düşük olduğu 7, 8 ve 9. haftalarda F8'de anlamlı yükseklik de tespit etmedik. Bu nedenle hastalardaki APCR düşüklüğünün F8 yüksekliğinden bağımsız olduğunu ancak FII ve FV düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması gerektiğini düşünüyörüz.

Bizim çalışma grubumuzda tromboz en sık sağ atriumda (4/11) idi. Sağ atrium trombozu, ender istisnalar dışında hemen daima kateter komplikasyonu olarak gelişmektedir (82). Buna karşılık, diğer araştırmalarda, ALL'li çocuklardaki trombozun en sık SSS'de (%50) olduğu tespit edilmiştir (155,74). Semptomatik hastalarda sağ atrial trombus sıklığı %2, asemptomatik tromboz %13.6 olarak tespit edilmiştir (94). Korones ve arkadaşları kataterli ve kanserli hastalarda sağ atrial tromboz sıklığını %8.8, PARKAA çalışması ALL'li

çocuklarda sağ atrial tromboz sıklığını %13.6 olarak vermişlerdir (74,94). Önceki çalışmalar SVK'in tek başına önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diğer hastalarımızda tromboz yerinin subklavian ven ve juguler vende olması tromboz gelişiminde major risk faktörünün SVK olduğunu gösterir. Kateterli 92 hastanın toplam katater günü 57411 gün ve 1000 kateter günü başına düşen tromboz riski 0.17 olarak bulunmuştur. Fratino ve ark.larının yaptığı çalışmada 114 çift lümenli kateteri bulunan çocukta tromboz riski 1000 kateter günü başına 0.10, aynı çalışmada tek lümenli kateteri bulunan 75 çocukta 1000 kateter günü başına 0.06 olarak bildirilmiştir (44). Bizde hastalarımızda çift lümenli kateter kullandığımızdan dolayı tromboz riskini yüksek bulduk.

Çocukluk çağı trombozlarının % 58 inde, altta yatan kalıtsal bir trombofili faktörü tespit edilmektedir. ALL'li hastalarda Nowak-Gottl ve ark.larının yaptığı çalışmada protrombotik risk faktörü sıklığı % 20, aynı çalışmada protrombotik risk faktörü bulunan grupta tromboz sıklığı %46.5, risk faktörü olmayan grupta %2.2 olarak bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda ise protrombotik rik faktörü sıklığı %29.6, protrombotik risk faktörü bulunan grupta tromboz sıklığı %42.1, risk faktörü olmayan grupta %6.6 olarak bulduk. Çalışmamızda birden çok risk faktörü sıklığını %4.6 olarak tespit ettik, BFM 90/95 protokolü alan hastalarda %3 olarak tespit edilmiştir (109).

FVL mutasyonunun Türkiye'deki genel sıklığı %7,1-10,3 iken trombozlu hastalarda %20'dir (2, 53, 149). ALL'li hastalarda yapılmış çalışmalarda Nowak-Gottl ve ark.ları FVL sıklığını %5.6, Elhasid ve ark.ları ise % 18.5 olarak bulmuştur (41, 109). Diğer çalışmalar ise FVL sıklığının ALL'de genel popülasyonla aynı olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda tüm lösemi grubunda FVL sıklığını %15.6 olarak tespit ettik, genel popülasyondan daha sık olarak bulmamızın nedenini, çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az olması ve trombozlu hastaların hepsinde FVL mutasyonu araştırılmış olması ile açıklanabilir. FVL heterozigotlarında tromboz riski 5-10 kat, homozigotlarında ise 50-100 kat artmaktadır (133). Biz çalışmamızda da homozigot FVL olgusu saptamadık; heterozigot FVL mutasyonu olanlarda tromboz riskini ise anlamlı olarak yüksek (7 kat artmış) bulduk. Tromboz tespit edilen hastalarımızdaki FVL sıklığı ise %36.3 idi. Benzer olarak Türkiye'de yapılmış bir çalışmada trombozlu hastalarda FVL sıklığı %31.7 olarak tespit edilmiştir (2). Bu sonucumuz, lösemili çocuklarda, tanı sırasında FVL mutasyonu taramasının gerekli olduğunu göstermektedir.

MTHFR sıklığı genel popülasyonda %5 - 10 olarak görülmektedir. ALL'li hastalarda yapılan çalışmalarda ise %5.6 - %18.5 olarak tespit edilmiş olup, bizim çalışmamızda da literatürle ve genel popülasyonla benzer olarak %9.3 bulduk (109). Ancak MTHFR mutasyonunun tromboz riskini arttırdığını tespit edemedik.

ALL'li hastalarda Nowak-Gottl ve ark.larının yaptığı çalışmada diğer risk faktörlerinden PT 20210A, %2 ve Lpa yüksekliği %5 olarak bulunmuş, bizim çalışmamızda ise her iki risk faktörünün sıklığı %1.5 olarak bulundu (109).

Çalışmamızda trombozlu 11 hastanın 3'ünde (%27.2) postflebitik sendrom gelişmiş 2 hastada (%18.1) tromboz tekrarlamış, hiçbir hastada pulmoner emboli ve tromboza bağlı ölüm görmedik. Kanada çocukluk çağı tromboz verilerinde, tromboza bağlı mortalite %16, trombozun tekrarlama oranı %8.1 ve postflebitik sendrom oranı %12.4 olarak verilmiştir (97).

Çocuklarda tromboz tedavisi, antitrombotik tedavi ve antikoagulan profilaksiden oluşur. Tedavi arteriyel ve venöz trombozun komplikasyonlarında, profilaksi ise kalp kateterizasyonunda, mekanik prostetik kalp kapakçıklarında gereklidir. Tedavide heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagulan, trombolitik ilaçlar (ürokinaz, streptokinaz, t-pa) kullanılmaktadır (98). Çalışmamızda trombozlu hastalardan intrakardiyak trombozu olan 6 hastanın 2'si sadece TPA 4 ü önce streptokinaz sonra TPA ile trombolitik tedavi almıştı. Bunlardan 4'ünde tam yanıt 2' sinde parsiyel yanıt alınmıştı. Parsiyel yanıt 1 olguda cerrahi trombektomi yapıldı, diğerinde kemik iliği relapsı nedeni ile trombolitik tedavi tekrarlanamadı. Olguların 4'ü TPA ile birlikte heparin tedavisi aldı. Enoksaparin profilaksisi 5 hastaya verildi. Hastaların hiçbirine coumadin verilmedi. Bundan sonraki çalışmalarda lösemili ve trombofili risk faktörü bulunan çocuklara tromboz için profilaktik tedavi verilip verilmeyeceği araştırılabilir.

Sonuç olarak, akut lösemili çocuklarda yaptığımız bu çalışma, ALL'de tromboembolik komplikasyon sıklığının %12 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğunu, hemen daima sağ atriuma ve üst venöz sisteme yerleşmesi nedeni ile katetere bağlı geliştiğini, ancak FVL mutasyonunun tromboz riskini belirgin olarak arttırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, kateterli olgularda FVL mutasyonunun tanı sırasında taranması ve belirlenen taşıyıcıların sık aralıklarla tromboz yönünden izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca yaptığımız bu çalışmada APCR' nin, indüksiyon tedavisi sonunda, FVL mutasyonundan ve FVIII düzeyinden bağımsız olarak azalmış olduğunu ilk kez gösterdik. Ancak bu değişikliğe yol açan nedenlerin aydınlatılması için daha geniş kapsamlı paralel hemostatik değerlendirmelere

gerekinim vardır. Hasta grubumuzda tromboza bağlı mortalitenin olmaması, erken tanı ve uygun trombolitik ve antikoagulan tedavinin önemini göstermektedir. AML’de tromboz oranının ALL’den 4 kat az olduğu görölmüş ancak AML alt tipi ile ilişkisi değeriendirilememiştir. Ancak, bu gruptaki tek tromboz olgusunun M3 olması ve trombozun ATRA’ya ek olarak verilen antifibrinolitik tedavi sırasında gelişmesi nedeni ile bu iki ilacın birlikte kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır.

SONUÇLAR

1. Tüm hasta grubunun %9.8’de, ALL’li çocukların % 12’sinde, AML’li çocukların %3.3’de tedavi sürecinde tromboz saptandı.
2. Tromboz riski, ALL’li çocuklarda AML’lilere göre 4 kat fazla idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (RR=4, %95, CI=0.49-32.9).
3. Tromboz sıklığında cinsiyete göre anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$)
4. On yaş üzerindeki hastalarda tromboz riski anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0.03$)
5. Tromboz en sık (%50) olarak (5/10) protokol M sırasında gelişmişti.
6. Trombozlu 11 hastada yerleşim yerleri sıklık sırasına göre sağ atrium (4/11), juguler ven (2/11), subklavian ven (1/11), sağ atrium + brakiosefalik ven (1/1), sağ atrium + katater ucu (1/11), yüzeyel bacak veni (1/11) ve iskemik atak (1/11) idi.
7. Altmışdört hastanın 19’da %29.6) risk faktörü mevcut iken 45’inde (%70.4) risk faktörü yoktu. Altmışdört hastanın 16’da (%25) tek risk faktörü, 3’de (%4.6) birden çok risk faktörü mevcuttu.
8. Herhangi bir trombofili risk faktörü olan hastalarla, trombofili risk faktörü olmayan hastaları tromboz açısından karşılaştırdığımızda, trombofili risk faktörü olan grupta tromboz riski, olmayan gruba göre 10 kat fazla bulundu.($p=0.002$, OR=10.1, %95 CI=2.3- 44.8).
9. Trombozu olan 11 hastanın 8’inde (%72.7) en az bir trombofili risk faktörü bulunmuşken, trombozu olmayan 53 hastanın 11’de (% 20.8) trombofili risk faktörü vardı ($p=0.002$).
10. FVL mutasyonu olan hastalarda tromboz riski anlamlı olarak yüksek bulundu. (OR=7.1, %95 CI=1.6-30.5)
11. MTHFR ve PT20210A mutasyonu olan hastalarda tromboz riski anlamlı olarak yükselmemişti ($p=0.2$).
12. 1000 kateter günü başına düşen tromboz riski 0.17 olarak bulundu.
13. Tedavi öncesi ile Protokol I değerleri karşılaştırıldığında, ortalama PT değerlerinin 1., 4. ve 5.haftalarda, daha sonra ise 4. haftada 2. ve 3. haftaya göre anlamlı olarak uzadığı, PTT değerinin tedavi öncesine göre 1, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. haftalardaki değerlerinin, daha sonra ise 4. ve 5. haftada 2. haftaya göre anlamlı olarak uzadığı, fibrinojen düzeylerinin tedavi öncesine göre 1.,2.,3. ve 4. haftalarda anlamlı olarak

azaldığı, Protein C düzeylerinin tedavi öncesine göre 5. haftada anlamlı olarak azaldığı, Protein S değerlerinin tedavi öncesine göre 5. ve 6. haftalarda anlamlı olarak azaldığı, antitrombin 3 değerlerinin tedavi öncesine göre 3., 4., 5. ve 6. haftalarda anlamlı olarak azaldığı, APCR değerlerinin tedavi öncesine göre 9. haftada, daha sonra ise 7, 8, 9. haftalarda 5 ve 6. haftalara göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. ($p<0.05$). Faktör 8 değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Protokol I sırasında Faktör 8 ile APCR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r>0.01$)

14. Protokol M tedavi kürleri ile protokol 1'in 9.hafta değeri karşılaştırıldığında, fibrinojen düzeyinin 1.haftada anlamlı olarak azaldığı, Antitrombin 3 değerinin 4. haftada anlamlı olarak azaldığı görüldü. ($p<0.05$). PT, PTT, PC, PS, Faktör 8 ve APCR değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) Protokol M sırasında Faktör 8 ile APCR arasında 3. kürde anlamlı bir korelasyon saptandı. ($r<0.01$)
15. Protokol II tedavi haftalarındaki değerler ile protokol M sonundaki (4. kür) değeri karşılaştırıldığında, fibrinojen düzeylerinin 2, 3 ve 4. haftalarda, 2. ve 3. haftada 1. haftaya göre azaldığı, PC değerlerinin 5. ve 6. haftalarda 3. haftaya göre, 6. ve 7. haftalarda 4. haftaya göre azaldığı, antitrombin 3 değerinin 7. haftada 3. haftaya göre azaldığı, APCR değerlerinin 7. haftada 4. haftaya göre anlamlı olarak azaldığı, faktör 8 düzeylerinin 5. haftada anlamlı olarak arttığı saptandı. ($p<0.05$) PT, PTT ve PS değerlerinde ise tedavi öncesine göre ve tedavi haftaları sırasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) Protokol II sırasında Faktör 8 ile APCR arasında 3. haftada anlamlı bir korelasyon saptandı. ($r=0.002$, $P<0.01$)
16. AML'li 4 hastada da APCR değerinde düşüklük 4. kür (mid AC) kemoterapi protokolü sırasında görülmüştür.

ÖZET

Çocukluk çağı lösemilerinde tromboembolik komplikasyonların görülme sıklığına ve nedenlerine ilişkin veriler sınırlıdır.

Biz bu çalışmada 82 ALL, 30 AML’li çocukta tromboz sıklığını, yerini, zamanını, tanı yöntemlerini, tedavisini, trombofili risk faktörlerini inceledik. Ayrıca ALL’li hastaların 19’unda tedavi öncesinde ve tedavi süresince PZ, PTZ, fibrinojen Faktör 8 düzeyi, APCR, PC, PS ve AT düzeylerindeki değişiklikler izlendi.

Akut lösemili çocuklarda tromboz sıklığı %9.8, ALL’li çocuklarda %12, AML’li çocuklarda %3.3 idi. Tromboz ile cinsiyet arasında ilişki yoktu. On yaş ve üstündeki çocuklarda tromboz sıklığı, on yaş altındakilerden yüksek bulundu. ALL’li çocuklarda AML’lilere göre tromboz riski 4 kat fazla idi. Trombofili risk faktörleri değerlendirilen 64 hastanın 19’da (%29.6) risk faktörü mevcut iken, 45’inde (%70.4) risk faktörü yoktu. Altmışdört hastanın 16’da (%25) tek risk faktörü, 3’de (% 4.6) birden çok risk faktörü vardı. Özellikle FVL mutasyonunun tromboz riskini arttırdığı görüldü.

Tromboz en sık olarak (5/10) protokol M sırasında tespit edildi, en sık yerleşim yeri ise sağ atrium (4/11) idi. Trombozlu 11 hastanın 3’ünde (% 27.2) postflebitik sendrom gelişti, 2 hastada (% 18.1) tromboz tekrarladı, hiçbir hastada pulmoner emboli ve tromboza bağlı ölüm görülmedi.

ALL’li 19 hastada protokol I sırasında PC, PS, fibrinojen, APCR ve AT 3 değerlerinde anlamlı olarak azalma saptadık. AML’li 4 hastanın APCR değerlerinin Mid-AC tedavisi sırasında azaldığını tespit ettik.

Sonuç olarak bu çalışma, BFM 95 KT protokolü ile tedavi olan ALL’li çocuklarda trombozun başlıca nedeninin kateter olduğunu, FVL mutasyonunun tromboz riskini belirgin olarak arttırdığını, özellikle kateterli olguların tanı sırasında taranması gerektiğini ve prognozda erken tanı ve uygun tedavinin önemini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Abella E. Hemostatic problems associated with renal disease. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1:43-51;1994.
2. Akar N, Akar E, Dalgın G, Sözüöz A, Ömürlü K, Cin Ş. Frequency of factor V (1691G→A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 78:1527-8; 1997.
3. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *AM J Hematol* 58:249; 1998.
4. Alarcon-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a clasification. *J Rheumatol* 16:482-8; 1992.
5. Alarcon-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a clasification. *J Rheumatol* 19:1166-9; 1992.
6. Alessio MG, Falanga A, Consonni R, Bassan R, Minetti B, Donati MB. Cancer procoagulant in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 45:78-81; 1990.
7. Altman A, Altman AJ. Chronic leukemias of childhood. *Pediatr Clin North AM* 35: 765-787; 1988.
8. Anderson DR, Wells PS. Improvements in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 82(2):878-86; 1999.
9. Andrew M, David M, Adams M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 83(5):1251-7; 1994.
10. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 132:575-88; 1998.
11. Andrew M, Montgomery RR. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan D, Orkin SH, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders. p.1677-717; 1998.
12. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 12(1):95-104; 1990.
13. Andrew ME. Developmental hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 74:415-425; 1995

14. Aschka L, Aumann V, Bergmann F, Budde U, Eberl W, Eckhof-Donovan S, Krey S, Nowak- Göttl, Schobess R, Sutor AH, Wendisch J, Schneppenheim R. Prevalance of factor V Leiden in children with thromboembolism. *Eur J Pediatr* 155: 1009-1014; 1996.
15. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia Part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis Research* 111:125-131;2003
16. Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA and Poplack DG: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins Company, Philadelphia, 4th ed. P 237-308; 2002.
17. Bauer KA. The hypercoagulable state. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc; p.1531-50; 1995
18. Bauer KA. The hypercoagulable state. In: Ratnoff OD, Forbes CD (Eds.). *Disorders of hemostasis*. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; p.228-58; 1996
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. French-American-British (FAB) Cooperative Group: The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 47:533-561; 1981.
20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposal fort he recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-MO). *Br J Haematol* 78:325-329;1991.
21. Bonnar J, Green R, Norris L. Perinatal aspects of inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 25(5):481-5;1999.
22. Brandjes DP, Buller HR, Heijbeoer H. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 349(9054):759-62; 1997.
23. Broze JG, Miletich JP. Biochemistry and physiology of protein C, protein S and thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, marder VJ, Salzman EW (Eds.). *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice*. 3th ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co p259-76; 1994.
24. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD. Varyingintensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 79:1924-1930; 1992.

25. Champlin R, Golde DW. The leukemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine II Philadelphia: Saunders, 1552-1561; 1991.
26. Chocnowski K, Wawrzyniak E, Trelinski J. Assessment of coagulation disorders in patient with acute leukemia before and after cytostatic treatment. *Leuk Lymphoma*, 36:77-84; 1999.
27. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 14(2):138-42; 2000
28. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady RJ, Tarbell NJ. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *NEJM* 315:657-63; 1986.
29. Crist WM, Smithson WA. The leukemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). WB Saunders, Philadelphia 487:1694-1698; 2002.
30. Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CR. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 98 (2):353-5; 1997
31. Çevik N. Hodgkin's Disease in Turkey. ESO meeting pp 1-22; 1992.
32. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 90:1004-8, 1993
33. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be property of factor V. *Proc Nat Acad scien* 91:1396-400; 1994
34. Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thrombolism. *Clin J Invest* 74:923-7; 1994
35. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow?: treatment and prevention. *Chest* 122:1801-17; 2002.
36. Dahlback, B. Inhibition of protein C cofactor function of human and bovine protein S by C4b-binding protein. *J. Biol. Chem.* 261(26), 12022-12027; 1986

37. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 87:3531-41;1996.
38. De Stefano V, Sora F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, Zini G, Sica S, Leone G. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 3: 1985-92; 2005
39. Debus O, Koch HG, Kurlemann G, Strater R, Vielhaber H, Weber P. Factor V leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 78:121-4; 1998
40. Dieter H, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Amer Soc. Hematol edu. Book*, New York. 162-189; 2002.
41. Elhasid R, Lanir N, Sharon R, Arush M, Weyl B, Levin C, Postovsky S, Ben Barak A, Brenner B. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood coagul Fibrinolysis* 12:367-70; 2001.
42. Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235:1348-52;1987.
43. Foon KA, Todd RF. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 68:1-31; 1986
44. Frattino G., Molinari A. C. , Parodi S., Longo S., Saracco P., Castagnola E., Haupt R. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices *Annals of Oncology* 16: 648-654, 2005
45. Gaynon PS, Lustig RH. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood: molecular, cellular and clinical considerations. *J Pediatr Hematol/Oncol* 17:1-12; 1995.
46. Golub TR and Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA and Poplack DG: *Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins Company, Philadelphia, 4th ed. Pp 545-589; 2002
47. Goodnight S. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1: 354-8;1994

48. Greaves MF, Colma SM, Beard MEJ. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: Second Report of the Collaborative Group Study Leukemia 7:27-34; 1983
49. Gruppo R, Giueck C, Wall E. Legg-Perthes disease in three siblings, two heterozygous and one homozygous for the factor V Leiden mutation J. Pediatr 132:885-8; 1998.
50. Gugliotta L, D'Angelo A, Belmonre MM, Vigano-D'Angelo S, Colombo G, Catani L. Hypercoagulability during L-asparaginase treatment: The effect of antithrombin III supplementation in vivo. Br J Haematol 74: 465-70; 1990.
51. Gurney JG, Severson RK, Davis S. Incidence of cancer in childhood in the United States. Sex, race and 1 year age-specific rates by histologic type. Cancer, 75: 2186-2195; 1995
52. Guy Young. Diagnosis and Treatment of Thrombosis in Children: General Principles. Pediatr Blood Cancer 46; 540-46; 2006.
53. Gül A, Özbek U, Öztürk C, İnanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. Br J Rheumatology 35:1178-1180; 1996
54. Halton JM, Mitchell LG, Vegh P, Eves M, Andrew ME. Fresh frozen plasma has no beneficial effect on the hemostatic system in children receiving L-asparaginase. Am J Hematol 47:157-61; 1994.
55. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML 10). Adult and Childhood Leukemia Working Parties of the Medical Research Council. Blood (7): 2311-8; 1997.
56. Hatem C, Kettyle W, eds. Hematology, 12 ed. Philadelphia: ACP-ASIM 70; 2001
57. Hecht F, McCaw BK, Koler RD. Ataxia-telangiectasia-clonal growth of translocation lymphocytes. N Eng J Med 289:299-307; 1988 .
58. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 173:210-3; 1995.

59. Henderson ES. Acute leukemia. General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. Hematology 4th ed. McGraw Hill Publishing Company 236-251; 1991.
60. High KA. Antitrombin III, protein C and protein S. Naturally occurring anticoagulant proteins. Arch Pathol Lab Med 112:28-36; 1988.
61. Hillarp A, Zöller B, Dahlback B. Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. AM J Med 10:534-40; 1996.
62. 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 5:811-7; 1987.
63. Hoppe C., Matsunaga A. Pediatric thrombosis Pediatr Clin N Am 49 1257-1283; 2002
64. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood Rev 16:225-43; 2002.
65. Indira W. Thrombotic disorders in infancy and childhood Pediatric Annals 30:9/September 2001
66. Jorgenson KA, Sorenson P, Freund L. Effect of glucocorticoids on some coagulation tests. Acta Haematol 68: 39-44; 1982.
67. Kakar VV. Howe CT. Nicolades AN: Deep vein thrombosis of the leg: Is there a high risk group? Am J Surg 120:527-530, 1970
68. Kebriaei P, Anastasi J, Larson AR. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. Best Practice & Res Clin Haematol 597-621; 2003
69. Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. Blood, 90:4243-4251; 1997.
70. Kinney MC and Lukens JN. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Williams and Wilkins Comp. 2209-2224; 1999.
71. Kirschke R, Nurnberger W, Eckhof-Donovan S, Nurnberger I, Gobel U. Coagulation and fibrinolysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the COALL-05-92 protocol. Klin Pediatr 210: 285-90; 1998.

72. Koçak Ü, Gürsel T, Öztürk G, Kantarcı S. Thrombosis during All-trans-retinoic acid therapy in a child with acute promyelocytic leukemia and factor VQ 506 mutation. *Pediatr Hematol and Oncol* 17:177-180; 2000.
73. Kolodziej M, Comp PC. Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. *Curr Op Hematol* 47:301-5; 1993.
74. Korones DN, Buzzard CJ, Asselin B, Haris JP. Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. *J. Pediatr* 128:841-6; 1996.
75. 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 Pediatr* 206:331-3; 1994.
76. Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 342:1503-6; 1993
77. Lane DA, Manucci PM, Bauer K. Inherited thrombophilia: Part-1. *Thromb Haemost* 76:651-62; 1996.
78. Lanzkowsky P. Editors. *Leukemias*. San Diego: Academic pres. 359-411; 1999.
79. Leisner, R., Mackie I., Cookson J., McDonald S., Chitolie A., Donohoe S., Evans J., Hann I. and Machin S. Prothrombotic changes in children with sickle cell disease: Relationships to cerebrovascular disease and transfusion. *Br. J. Haematol.* 103 (4), 1037-1044, 1998
80. Lichtman MA, Heal J, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemia: Rheological and clinical features and management. *Balliere's Clin Hematol* 1:725; 1987
81. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Int Med* 242:9-15; 1997
82. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, Anderson R, McCusker P, Wu J, Abshire T, Cherrick I, Mahoney D, Mitchell L. Comparison of Venography and Ultrasound for the Diagnosis of Asymptomatic Deep Vein Thrombosis in the Upper Body in Children. Result of the PARKAA Study. *Thromb Haemost* 87:593-8; 2002.
83. Margaret ER. Protein C and protein S. *JAMA* 263:701-3; 1990.

84. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams and Wilkins Company, Philadelphia, 4th ed. Pp 489-544; 2002
85. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 133 (6): 770-6; 1998.
86. Mautz-Korholz C, Junker R, Gobel U, Nowak- Gottl U. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E.Coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost* 83:840-3; 2000
87. Mazzucconi MG, Gugliotta L, Leone G. Antithrombin III infusion suppresses the hypercoagulable state in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with a low dose *Escherichia coli* L-asparaginase. A GIMEMA study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 5:23-8; 1994.
88. McBride ML. Childhood cancer and environmental contaminants. *Can J Public Health*, 89(Suppl 1):S53-62,S58-68; 1998.
89. McClain K, Leach C, Jenson H. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med*, 332.12; 1995.
90. Meade T, Dyer S, Howart WD, Imeson J, Stirling Y. Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br J Haematol* 74:77-81; 1989.
91. Miller R, Kodish E. Causes of thrombosis. *Contemp Pediatr*. 13:79-97; 1996
92. Miniero R, Pastore G, Saracco P, Messina M, Lange MM, Fiandino G. Hemostatic changes in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to two different L-asparaginase schedules. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 8:116-20; 1986.
93. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles PV, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L-asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood* 83:386-91; 1994.

94. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Anderson R, Cherrick I. 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* 97:508-16; 2003.
95. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA, Barr RD, Venneri T, Pai KM. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 16:120-6; 1994.
96. Mitchell LG, Sutor AN, Andrew M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin Thromb Hemost* 21:390-401; 1995.
97. Monagle P, Adams M, Mahoney M. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 47 (6):763-6; 2000
98. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 119 (Suppl 1): 344S- 70S; 2001.
99. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37(1):1-31; 1985
100. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol/Hematol* 28:97-113; 1998.
101. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann int Med* 119:819-27; 1993.
102. Nelson K, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 44:665-75; 1998.
103. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Oski FA, Nathan DG editors. *Hematology of Infancy and Childhood II*. Philadelphia, Saunders. 1249-1353; 1993.
104. Nowak- Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, ASSman G, Eckardstein AV. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 100:743-748; 1999.

105. Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, Junker R. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 101:2529-33; 2003.
106. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 86:464-74; 2001.
107. Nowak-Gottl U, Kuhn N, Wolff JEA, Boos J, Kehrel B, Rath B. Inhibition of hypercoagulation by antithrombin substitution in E. Coli L-asparaginase treated children. *Eur J Haematol* 56:35-8; 1996.
108. Nowak-Gottl U, Rath B, Binder M. Inefficacy of Fresh frozen plasma in the treatment of L-asparaginase induced coagulation factor deficiency during ALL induction therapy. *Haematologica* 80:451-3; 1995.
109. Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobes R, Fleischhack G. 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* 93:1595-9; 1999.
110. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 96:291-294; 1995
111. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer. *CA Cancer J Clin* 54:208-236; 2004
112. Önder MR, Nalbantgil İ, Gürgün C, Yavuzgil O, Özerkan F. Endotel ve fonksiyonları. *İzmir*:7-78; 1997.
113. Pogliani EM, Parma M, Baragetti I. L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: the role of human antithrombin III concentrates in regulating the prothrombotic state induced by therapy. *Acta Haematol* 93:5-8; 1995.
114. Poort S, Rosendahl F, Reitsma P, Bertina R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698-703; 1996.
115. Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Oncology I*. Philadelphia, Saunders. 409-504; 1997.

116. Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. Principles and practice of pediatric oncology (2nd ed.) Pizzo PA, Poplack DG (ed), JB. Lippincott Co, Philadelphia S: 431-83; 1993.
117. Priest JR, Ramsay NKC, Steinherz PG, Tubergen DG, Cairo MS, Sitarz AL. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 100:984-9; 1982.
118. 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* 3:1266-72; 1985.
119. Pui CH, Ehm FG, Singh B. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 75:174-179, 1990.
120. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 339:605-15; 1998.
121. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 46(2):287-96; 1994.
122. Rezende S, Lane D, Zoller B, et. Al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 97(4): 858-62; 2002
123. Ribeiro RC, Pui CH. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Pathol* 7:121-42; 1993.
124. Richardson MW, Allen GA, Monahan PE. Thrombosis in children: current perspectives and distinct challenges. *Throm Haemost* 88: 900-911; 2002 (P1)
125. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 102:215-24; 2001.
126. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee GR, Ferster J, Paraskevas F, Greer IP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's clinical hematology* Vol.2. 10th ed. Baltimore: W.W. Co. p.1781-1818; 1999.
127. Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice*. 3th ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co p.837-60; 1994.

128. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: Epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78:1-6; 1997.
129. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353:1162-72; 1999.
130. Salah S, Wan J, Nguyen N. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 87: 575-579, 2002
131. Salzman E W. Plasma coagulation factors. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman E W (Eds.). *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice*. 3th ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co p3-18; 1994.
132. Samama MM, Gerotziafas G, Conard J, Horellou MH, Elalamy I. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. In: Ulutin NO (Eds.). *Lectures International Congress On Thrombosis: 1998 October 16-21; İstanbul, Turkey*. İstanbul Meta Basım Yayım; p.7-23; 1998
133. Schobess R., Junker R., Auburger K., Munchow N., Buradach S. and Nowak-Gottl U. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis- Evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of Factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. *Eur. J.Pediatr.* 158(Suppl. 3), S105-S108; 1999
134. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of Trial ALL BFM 90. German-Austrian- Swiss ALL-BFM 90 Study group. *Blood* 95:3310-3322; 2000.
135. Segel GB, Francis CW. Anticoagulant Proteins in Childhood venous and arterial thrombosis: A Review. *Blood Cells, Molecules and Diseases*:26(5)October:540-60; 2000.
136. Segel GB. and Charles W. Francis *Blood Cells, Molecules and Diseases* 26 (5) October: 540-560; 2000.
137. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA. Improved outcome of children with acute lymphoblastic leukemia:results of Dana-Farber consortium protocol 91-01. *Blood* 97:1211-7;2001.
138. Stevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB. Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Med* 2:18; 1978

139. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. *Hem/Onc Clin North Am* 12:1283-1312; 1998
140. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 72:43-52; 2003.
141. Sutor AH, Mall V, Thomas KB. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Padiatr* 211:201-4; 1999.
142. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 330:517-22; 1994.
143. Tait R, Walker I, Davidson J, Islam S, Mitchell R. Antithrombin III activity in healthy blood donors: Age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br J Haematol* 75:141-2; 1990.
144. Totan M, Dagdemir A, Ak AR, Albayrak D, Kucukoduk S. Effects of high-dose methotrexate on the hemostatic system in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical Pediatric Oncology* 36:429-33; 2001.
145. Tucker M, Meadows A, Boice JJ. Leukemia after therapy with alkylating agent for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 78:459; 1987.
146. Tunalı A. Kan hastalıkları; Lösemiler. Editör: Öbek A. İç Hastalıkları. Bursa Güneş Kitabevi 773; 1990.
147. Tuncer AM, Hicsonmez G, Erturk G, Gumark F, Albayrak D, Oguz H. The effect of high-dose methylprednisolone treatment on GM-CSF level in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study. *Leuk Res* 16:615-9; 1992.
148. Ulutin ON. Doğal inhibitörler. *Klinik Gelişim* 26:1484-8; 1991.
149. Uttenreuther-Fischer MM, Ziemer S, Gaedicke G. Resistance to activated protein C (APCR): reference values of APC-ratios for children. *Thromb Haemost* 76(5): 813-821; 1996.
150. Van Ommen CH, Heijboer H, Baller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peter M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year registry in the Netherlands. *J Padiatr* 139:676-81; 2001.
151. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344:1453-1457; 1994.

152. Vasse M, Leduc O, Borg JY, Chretien MH, Monconduit M. Resistance to activated protein C: evaluation of three functional assays. *Thromb Research* 76:47-59; 1994.
153. Volm MD, Tallman MS. Developments in the treatment of acute leukemia in adults. *Curr Opin Oncol*, 7:28-35;1995.
154. Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. In: Devita VT, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (6th ed). Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 2235-56; 2001.
155. Wermes C, Fleischhacck G, Junker R, Schobes R, Schwabe D, Sykora K-W. Cerebral venous sinus thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT677 genotype and further prothrombotic risk factors. *Klin Pediatr* 211:211-4; 1999.
156. Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 3:19-25; 1986.