

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

**İDARUBİSİN, YÜKSEK DOZ METİL PREDNİZOLON VE
GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLAN FAKTÖR İLE KOMBİNE
TEDAVİDE YÜKSEK DOZ SİTOZİN ARABİNOZİDİN
HEMOSTAZ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Bekir Ahmet POLAT

SAMSUN / 2000

Tez çalışmalarım esnasında büyük desteğini gördüğüm değerli hocam ve tez yöneticim sayın Prof. Dr. Davut Albayrak'a, katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ayhan Dağdemir'e, Halk Sağlığı ABD araştırma görevlisi Dr. Sevgi Canbaz'a, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Sevinç Sultansuyu ve Ziya Doğuç'a, pediatri eğitimimi aldığım hocalarıma, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve servis çalışanlarına teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AML	: Akut miyeloblastik lösemi
ANLL	: Akut non-lenfoblastik lösemi
ALL	: Akut lenfoblastik lösemili
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
PT	: Protrombin zamanı
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
FYÜ	: Fibrin Yıkım Ürünleri
AT III	: Antitrombin III
Ara-C	: Sitozin arabinosid
Ara-CTP	: Sitozin arabinosid trifosfat
Ara-U	: Arabinosid uridin
dCTP	: Deoksisitidin trifosfat
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
vWF	: von Willebrand faktör
ADP	: Adenozin difosfat
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
YDMP	: Yüksek doz metil prednizolon
DF	: Tromboplastin (Doku Faktörü)
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
dc kinaz	: Deoksisitidin kinaz
ATRA	: All trans retinoik asit
dC deaminaz	: Deoksisitidin deaminaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
G-CSF	: Granülosit koloni stimulan faktör (Granulocyte Colony Stimulating Factor)
rhG-CSF	: Rekombinant insan granülosit koloni stimulan faktörü

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NORMAL HEMOSTAZ.....	3
2.2. LÖSEMİDE HEMOSTAZ.....	6
2.3. ANTİTROMBİN III.....	13
2.4. PROTEİN C.....	16
2.5. PROTEİN S.....	20
2.6. SİTOZİN ARABİNOZİD.....	23
2.7. İDARUBİSİN.....	30
2.8. KORTİKOSTEROİDLER.....	32
2.9. GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLAN FAKTÖR.....	33
2.10. ETOPOSİT.....	36
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. EK TABLOLAR.....	73

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo I- Lösemide hemostatik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hastalık ve komplikasyonları	10
Tablo II- Lösemide hemostatik denge bozukluğuna yol açan nedenler	12
Tablo III- Kazanılmış protein C eksikliğine yol açan nedenler	18
Tablo IV- Kazanılmış protein S eksiklik nedenleri	21
Tablo V- Yüksek doz sitozin arabinoside bağlı toksisite belirtileri	27
Tablo VI- İdarubisine bağlı görülen yan etkiler	31
Tablo VII- Mavi protokol uygulama şeması.....	37
Tablo VIII- Tüm hastaların beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri.....	42
Tablo IX- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastaların beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri.....	43
Tablo X- Remisyonda olan hastaların beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri.....	43
Tablo XI- Tüm hastaların ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi.....	48
Tablo XII- İlk kez tedavisi verilen hastaların ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi..	49
Tablo XIII- Remisyondaki hastaların ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi.	50
Tablo XIV- Tüm hastaların tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo XV- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo XVI- Remisyonda olan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo XVII- MAVİ protokol tedavisi alan hastalarda, idarubisin ile yüksek doz Ara-C tedavisi süresince gelişen toksik etki ve komplikasyonların WHO kriterlerine göre derecelendirilmesi.....	55

Ek Tablo I- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait tedavi öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	73
Ek Tablo II- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait tedavi öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	74
Ek Tablo III- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait tedavi öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	75
Ek Tablo IV- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait 24. saat koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	76
Ek Tablo V- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait 24. saat koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	77
Ek Tablo VI- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait 24. saat koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	78
Ek Tablo VII- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait metil prednizolon öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	79
Ek Tablo VIII- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait metil prednizolon öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	80
Ek Tablo IX- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait metil prednizolon öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	81
Ek Tablo X- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait metil prednizolon sonrası koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....	82
Ek Tablo XI - İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait metil prednizolon	

sonrası koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....83

Ek Tablo XII- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait metil prednizolon sonrası koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....84

Ek Tablo XIII- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait 14. gün koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....85

Ek Tablo XIV- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait 14. gün koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....86

Ek Tablo XV- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait 14. gün koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri.....87

Ek Tablo XVI- Tüm hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması.....88

Ek Tablo XVII- İlk kez tedavisi verilen hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması.....89

Ek Tablo XVIII- Remisyondaki hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması.....90

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1- Koagülasyon reaksiyonu	5
Şekil 2- Tümör hücrelerinin koagülasyon sistemi, trombolitik sistem ve antikoagülan proteinlerin hepatik sentezi üzerine olan etkisi.....	9
Şekil 3- Antitrombin III aktivitesi.....	14
Şekil 4- Protein C aksiyon mekanizması.....	16
Şekil 5- Sitozin arabinosidin etki mekanizması.....	25
Grafik 1: İlk kez tedavi alan ve remisyonndaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların protein C seviyeleri.....	45
Grafik 2: İlk kez tedavi alan ve remisyonndaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların protein S seviyeleri.....	46
Grafik 3: İlk kez tedavi alan ve remisyonndaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların AT III seviyeleri.....	46
Grafik 4: İlk kez tedavi alan ve remisyonndaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların PT değerleri.....	46
Grafik 5: İlk kez tedavi alan ve remisyonndaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların PTT değerleri.....	47
Grafik 6: İlk kez tedavi alan ve remisyonndaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların t-PA değerleri.....	47

ÖZET

Bu çalışma, akut non-lenfoblastik lösemili (ANLL) ve rezistan ya da relaps akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalara uygulanan idarubisin, yüksek doz metil prednizolon, granülosit koloni stimulan faktör ile kombine yüksek doz Ara-C tedavisinin hemostatik parametreler üzerine olan etkisini ortaya koymak için planlandı. Bu amaçla yaşları dört ile onaltı arasında değişen 12 hastaya toplam 25 kür tedavi uygulanarak tedavi öncesi, tedavinin birinci günü, metil prednizolon öncesi, metil prednizolon sonrası ve 14. günlerde protein C, protein S, antitrombin III, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ), doku plazminojen aktivatörü (t-PA), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) düzeylerine bakıldı.

İlk kez tedavi alan hastalarda, tedavi öncesi protein C ve protein S değerleri normal sınırların altında idi. Tüm olguların çalışma süresince protein S seviyelerinde anlamlı değişiklikler görülmemesine karşın protein C değerlerinde tedavi öncesine göre azalma olduğu tespit edildi. Tedavi öncesi FYÜ ile t-PA değerleri normal sınırların üstünde iken PT-PTT, fibrinojen, antitrombin III düzeyleri normal sınırlar içinde olup tedavi süresince seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda tedavi süresince çalışılan biyokimyasal parametrelerden BUN, total protein, albümin ile total ve direkt bilirübin değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklikler görüldü. Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastaların tedavi sürecinde protein C düzeyleriyle AST, ALT seviyeleri ve PT, PTT değerleriyle ise total ve direkt bilirübin düzeyleri arasında korelasyon olduğu görüldü. Tüm hastaların hematolojik parametreleri incelendiğinde tedavi öncesine göre beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği tespit edildi.

Hastalarda tedavi süresince tromboembolik komplikasyon görülmez iken dört olguda grade 1 ve 2, iki olguda ise grade 3 kanama tespit edildi. Uyguladığımız tedavi protokolü, transaminaz ile bilirübin seviyelerinde artma şeklinde kendini ortaya koyan geçici ve hafif karaciğer hasarına yol açmaktadır. Lösemik hücrelerden salınan prokoagülan materyalin tetiklediği koagülasyon sistemi aktivasyonunun yanısıra uyguladığımız tedavi protokolünün neden olduğu hepatotoksisite çocukluk çağı akut lösemi olgularında hemostatik dengeyi etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, hemostaz, yüksek doz Ara-C

ABSTRACT

This study was planned to evaluate the effects of idarubicine, high-dose methylprednisolone, and granulocyte colony stimulating factor combined with high dose cytosine arabinoside treatment on the hemostatic parameters, administered to the patients with acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL) and resistant or relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). Totaly 25 course of treatment were given to 12 patients, aged between 4 and 16, and protein C, protein S, antitrombin III, fibrinogen, fibrin degraded products (FYÜ), tissue plasminogen activator (t-PA), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) levels on the before treatment and the first day of treatment, on the before and after methylprednisolone, and 14th day of the treatment were detected.

Protein C and protein S levels found to be lower than the normal levels before the treatment in patients who planned to take the treatment for the first time. In all patients although significant differences were not observed in protein S levels thorough out study, a decrease in protein C levels was detected in respect to the levels before the treatment. While FDP and t-PA values were higher than normal limits before the treatment, PT-PTT, fibrinogen, antitrombin III levels were within normal limits, and any significant change was not detected thorough out study. In all patients who were taken for study, biochemical parameters including BUN, creatinine, total protein, albumin, total and direct bilirubin levels showed significant changes thorough out the study. A significant correlation between the levels of protein C, AST, ALT, and between the values of PT, PTT, total bilirubin, direct bilirubin was detected thorough out study in patients who were taking the treatment for consolidation in remission period. The hematological parameters including white blood cell count, total neutrophil count, hemoglobin levels and platelet count of all patients were significantly decreased thorough out the treatment.

Although any thromboembolic complication was not observed thorough out this study, bleeding grade 1 and 2 in four, grade 3 in two of the patients were detected. This treatment protocol leads to a mild and transient hepatocyte injury reflected by an increase in transaminase and bilirubin levels. Coagulation system triggered by procoagulant material released from leukemic cells and hepatotoxicity caused by our treatment protocol effects the hemostatic equilibrium in chidhood acute leukemic patients.

Keywords: leukemia, hemostasis, high-dose Ara-C

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yirmi yıl içinde, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerin tedavisinde modern kemoterapi protokolleri ile büyük başarılar elde edilmiştir. Fakat aynı yüz güldürücü gelişmeler akut miyeloblastik lösemi hastaların, remisyona girmeyen dirençli ALL'li hastaların ve standart rejimler sonrası relaps gelişen hastaların tedavisinde henüz sağlanamamıştır. Bu nedenle kısa ve uzun dönemde artan toksisitelerine rağmen daha yoğun ve agresif tedavi protokolleri gündeme gelmiştir¹⁻⁸.

Lösemi hastalarında bu yoğun tedaviye bağlı meydana gelen ölümlerde, kanama ve tromboembolik komplikasyonlar enfeksiyonlardan sonra ikinci sırayı almaktadır. Lösemili hastaların %70-80'inde kanama meydana gelmekte ve bunların yarısında sebep kemoterapiye bağlı trombositopeni olarak gösterilmektedir. Çocukluk çağı malignansilerinde, sistemik ve lokal koagülasyon sistemi aktivasyonuna bağlı olarak hastaların %1-11'inde tromboembolik komplikasyonlar görülmektedir⁹⁻¹⁴. Akut lösemilerde tümör hücrelerinden prokoagülan, fibrinolitik maddeler ve proteolitik enzimlerin salınması; kan akımı değişiklikleri; damar endotelyum hücreleri ve karaciğerdeki sitotoksik hasar nedeniyle koagülasyon faktör ile inhibitör düzeylerinde meydana gelen farklılıklar bu komplikasyonlara yol açmaktadır. Çocukluk çağı malignansilerinin tedavisinde yer alan kemoterapi, radyoterapi, vasküler ve cerrahi girişimler ile birlikte kemik iliği transplantasyonu da hemostatik dengeyi etkilemektedir^{1,2,8,9,11-16}.

Kemoterapötik ajanlar bu etkiyi fibrinolitik, kompleman, kinin-kallikrein sistemi ve endotele direkt etki sonucu gerçekleştirmektedir. Ayrıca karaciğer parankiminin tümör dokusu veya hepatotoksik kemoterapötikler tarafından yıkıma uğratılması çeşitli koagülasyon aktivatör ve inhibitörlerinin sentezlendiği bu organda bozukluklara neden olabilmektedir^{3,5,17-21}.

L-asparaginaz, cisplatin, nitrözüre, vinka alkaloidleri, metotreksat, interlökin-II ve sitozin arabinosidin (Ara-C) hemostatik sistemde değişiklik oluşturan kemoterapötik ajanlar olduğu bildirilmiştir⁸. Bu ajanlardan Ara-C, aktif metaboliti olan sitozin arabinosid trifosfata (Ara-CTP) dönüşümünde görev alan anabolik-katabolik enzimler arası dengesizlik ve molekülün hücre içine taşınmasındaki yetersizlik sonucu gelişen direnç ile plazma ilaç konsantrasyonunun hızla düşmesi nedeniyle lösemi tedavisinde klinikte yüksek

dozlarda kullanılmaktadır. Çocukluk çağı lösemilerindeki erken relapsların yüksek insidansı nedeniyle yüksek doz Ara-C, kombine tedavi protokolleri ile klinisyenlerin önemli bir silahı haline gelmiştir^{1-4,20,22-25}.

Kliniğimizde akut non-lenfoblastik lösemi tanısı alan yeni hastaların veya takibinde refrakter ya da relaps olduğu saptanan akut lenfoblastik lösemili hastaların tedavisinde yüksek doz Ara-C idarubisin, yüksek doz metil prednizolon, granüosit koloni stimülan faktör ve etoposit ile kombine olarak uygulanmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız idarubisin, yüksek doz metil prednizolon, granüosit koloni stimülan faktör (G-CSF) ile kombine yüksek doz Ara-C tedavisinin hemostatik parametreler üzerine olan etkisini takip ederek molekülün hemostatik sistemde oluşturduğu değişiklikleri tespit etmek ve bu tedaviyi alacak hastaların kanama ve/veya tromboembolik komplikasyonlar açısından daha iyi değerlendirilebilmesini ve izlenebilmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. NORMAL HEMOSTAZ

Hemostaz, vasküler yaralanma bölgelerinde koagülasyonun oluştuğu ve hasar alanları ile sınırlı kaldığı, böylelikle meydana gelen pıhtının vasküler hasarlı başlangıç bölgesinden daha uzağa genişlemediği dinamik bir süreçtir. Bu sürecin devamlılığı damar duvarı, kanın hücresel elemanları ve çeşitli plazma proteinleri arasındaki karmaşık etkileşimin düzenlenmesi sonucu sağlanmaktadır^{11,26-29}.

2. 1. 1. HEMOSTATİK MEKANİZMA

Kanın pıhtılaşma süreci, temel olarak üç basamak sonucunda gerçekleşen enzimatik reaksiyon dizisidir.

- a. İntrensek ya da ekstrinsek yol üzerinden aktive faktör X'un (faktör Xa) oluşması
- b. Protrombinden trombin oluşumu
- c. Fibrinin stabilizasyonu

Travma, cerrahi veya endotel hasarını takiben saniyeler içinde kapiller ve arteriollerde lokal vazokonstriksiyon oluşur. Hasar gören endotelyum nedeniyle açığa çıkan subendotelyal kollajen liflere trombositler glikoprotein Ia ve IIa reseptörleriyle doğrudan, Ib reseptörleriyle de von Willebrand faktör (vWF) sayesinde dolaylı olarak tutunurlar. Trombositlerin dens granüllerinden serotonin, adenosin difosfat (ADP), kalsiyum (Ca^{++}); α granüllerinden vWF, fibronektin, trombospondin, platelet faktör 4 gibi maddeler plazmaya salınır. Salınan ADP aracılığıyla trombositlerin birbirine adhere olmasıyla agregasyon başlar ve stabil olmayan tıkaç oluşur. Trombositlerden salınan Tromboksan A_2 , vazokonstriktör özelliklere sahip olup agregasyonu artırır. Ayrıca trombosit kaynaklı trombosit kaynaklı büyüme faktörü, düz kas hücreleri ile fibroblastlarda göç ve proliferasyon oluşturarak doku onarımını başlatır. Primer hemostatik tıkaç oluşurken plazmadaki koagülasyon proteinleri de aktive olmaktadır²⁷⁻²⁹.

a. 1. İntrensek yol üzerinden FaktörXa'nın elde edilmesi : Kan akımının azaldığı veya subendotelyal kollajenin açığa çıktığı durumlarda intrinsek yol devreye girer. Vasküler subendotelyal kollajen üzerinde, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), prekallikrein ve Hageman faktör (FaktörXII)'den oluşan bir kompleks meydana

gelir. Hageman Faktör, HMWK'e bağlandıktan sonra yavaş yavaş aktive olurken, prekallikreini kallikreine çevirir ve bu molekülün de katkısıyla faktörXI'i aktif hale (faktör XIa) dönüştürür.

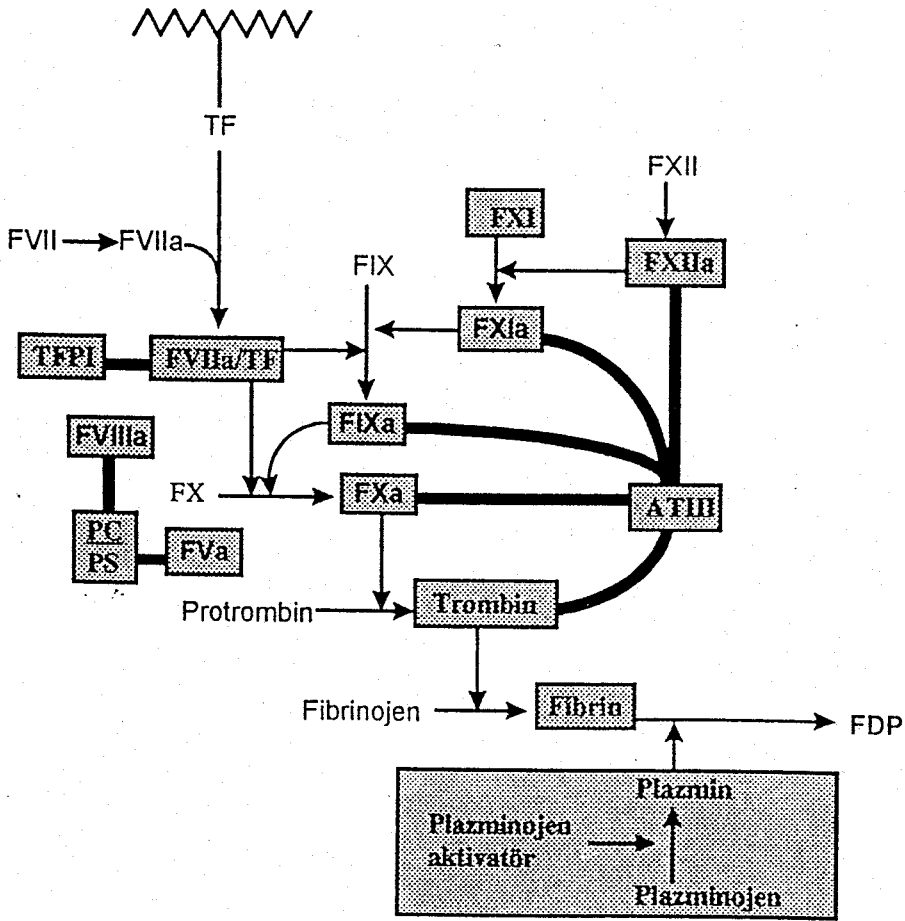
Hageman faktör, HMWK ve prekallikrein eksikliğinin önemli kanamalara neden olmaması, faktörXI'in aktivasyonu için farklı mekanizmaların mevcut olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, doku faktörü-aktive faktörVII (DF-FVIIa) kompleksinin aktivasyonu ile oluşan trombinin, faktörXI'i aktive ettiği gösterilmiştir. İntrensek yolda, faktörXIa tarafından aktive edilen faktörIX, daha sonra aktive faktörVIII (faktörVIIIa)'in katıldığı bir reaksiyonla faktörX'u aktif hale dönüştürmektedir. İntrensek yolun fonksiyonel aktivitesi parsiyel tromboplastin zamanı ile ölçülebilenirken, protrombin zamanı ekstrinsek yolun bir göstergesidir²⁷⁻²⁹.

a. 2. Ekstrensek yol üzerinden FaktörXa'un elde edilmesi: Hasarlanan alandan salınan doku faktörü (DF) bir integral membran proteini olup, faktörVII'yi aktive etmektedir. Ardından oluşan DF-FaktörVIIa kompleksi, hem faktörX hem de faktörIX'un aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu nedenle faktörIX, hem DF-faktörVIIa kompleksi hem de faktörXIa tarafından aktive faktörIX (faktörIXa)'a dönüştürülebilmektedir. Ardından faktörIXa faktörVIIIa, trombosit faktör III ve kalsiyumun güçlendirdiği bir reaksiyon ile aktive faktörXa (FaktörXa)'un meydana gelmesini sağlamaktadır. Aktive faktörV (FaktörVa) ve fosfolipid varlığında etkinliği artan faktörXa, protrombini trombine dönüştürmektedir. Bu katalitik komplekslerin her birinde serin proteaz olan faktörIX, faktörX ile enzimatik olmayan kofaktörler (faktörVIII ve faktörV gibi) ve fosfolipid görev almaktadır²⁶⁻²⁹.

b. Protrombinden trombin oluşumu: Faktör Xa'un protrombini trombine çevirme hızı trombotik fosfolipidler, faktörV ve Ca^{++} varlığında artmaktadır. Trombin, faktörVIII ve faktörV'i aktive ederek etkin birer kofaktör olarak görev yapabilmelerini sağlamaktadır. Trombin oluşum süreci, aktiflenmiş trombosit yüzeyinde diğer hücre membran yüzeylerinden 1000 kat daha hızlıdır. Pıhtılaşma sürecinde trombin, fibrinojeni fibrine çevirmenin yanı sıra faktörXIII'ü aktive edebilmektedir. Trombositleri uyarıcı etkisinin yanı sıra trombinin, plazminojeni doğrudan aktive etme yeteneği de vardır.

c. Fibrinin stabilizasyonu: Trombin, fibrinojen molekülünden fibrinopeptid A ve B'nin ayrılmasını sağlayarak aktif fibrin monomerlerini oluşturmaktadır. Fibrin monomerleri stabil olmayan fibrin pıhtısına polimerize olmaktadır. Koagülasyonun son

basamağında, trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, hidrojen bağılı fibrini daha stabil kovalent peptid bağılı fibrine dönüştürmektedir. Aktive faktör XIII, ayrıca fibrinin fibronektine (plazma ve ekstrasellüler matriksin adhezif proteini) ve onun da kollajene bağlanmasını kolaylaştırmaktadır²⁷⁻²⁹.



Şekil 1: Koagülasyon reaksiyonu

2. 2. LÖSEMİDE HEMOSTAZ

Lösemili hastaların çoğunda hemostatik sistem belirgin bir şekilde değişmektedir^{9,10,30}. İlk tanımlanan hemostatik anormallikler hiperkoagülabilité ile hemorajik ve tromboembolik komplikasyonlar olup, sepsisten sonra lösemili hastaların en sık ölüm sebebi olması nedeniyle bu konuda bir çok araştırma yapılmıştır⁹⁻¹¹. Lösemili hastaların %1-11'inde tromboembolik hastalıklar bildirilmiş olmakla birlikte yapılan otopsi çalışmalarında bu oranın daha yüksek olduğu görülmüştür^{9,10}. Lösemili hastaların yaklaşık %70-80'inde kanama meydana gelmekte ve bunların yarısında sebep kemoterapiye bağlı trombositopeni olarak gösterilmektedir^{10,26,31}. Hemostatik anormalliklerin spektrumu, klinik bulgular olmaksızın saptanan anormal koagülasyon parametreleri ile masif tromboembolizm arasında değişmektedir. Bu laboratuvar fenomen, lösemili hastaların çoğunda koagülasyon sisteminin subklinik olarak aktive olduğunu göstermektedir^{10,31,32}. Lösemili hastalarda hemostatik sistemde oluşan değişiklikler dört ana başlık altında incelenebilir. Bunlar;

- a. Trombosit agregasyon ve aktivasyonu
- b. Koagülasyon yolundaki anormal aktivasyonlar
- c. Plazminojen aktivatörlerinin salınımı
- d. Protein C, Protein S ve Antitrombin III (AT III) gibi antikoagülan proteinlerin karaciğerde azalmış sentezi

a. Trombosit agregasyon ve aktivasyonu:

Lösemik hücrelerin, hastanın trombositlerini agregasyona uğratma ve aktive etme yetenekleri mevcuttur^{9,10}. Her iki etkisi de trombojenik olabilmekle birlikte lösemik hücrelerin, trombositleri agrege edici etkisi metastatik potensiyelleriyle paralellik göstermektedir. Lösemik hücrelerin trombositleri agrege edici materyali, sialik asit içermekte olup plazma membran veziküllerinde saptanabilmektedir ve aktivasyonu için komplemana ihtiyaç duymaktadır. Bu hücrelerin trombin oluşumu ile sonuçlanan trombositleri direk aktive etme ve ADP salınımını sağlama güçleri vardır. Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde, lösemik hücrelerin intravenöz bolus olarak uygulanmasının trombositopeniye yol açtığı görülmüştür. Nadiren artmış fibrin yıkım ürünleri ve

paraproteinemiye bađlı olduđu dűŐnűlen trombosit fonksiyon bozuklukları, lűsemi hastalarında saptanabilmektedir^{9,10}.

b. Koagűlasyon yolunda anormal aktivasyonlar:

Hűcre membran komponentleri, hűcre bűyűmesi boyunca normal olarak ortaya çıkmaktadır. Lűsemik hűcreler, koagűlasyon sistemini direkt yada indirekt olarak etkileyen ű farklı mediatűr oluŐturabilmektedir^{9,10,32}. Bunlar;

1. Plazma membran vezikűllerinde mevcut olan prokoagűlan aktivite
 - a. Doku faktűrleri
 - b. FaktűrX aktivatűrleri
 - c. Diđer prokoagűlan aktivatűrleri
2. Plazminojen aktivatűrleri
3. Vaskűler permeabiliteyi artırıcı faktűrler

Ayrıca, lűsemik hűcre varlıđına yanıt olarak makrofajlarca űretilen doku faktűrűnűn artması da koagűlasyon mekanizmasını etkilemektedir²⁷.

Gűlű bir prokoagűlan olan doku faktűrű, lipofilik fosfolipoproteindir. Doku faktűrű, normal granűlositik ve monositik hűcreler tarafından űretilenle birlikte lűsemili hastalardan elde edilen doku faktűrűnűn çok daha aktif olduđu gűrűlműŐtűr^{9-11, 30,32-34}. Hastalık tablosuna eŐlik eden sepsis ve bakteriyemi, bu faktűrű daha etkili kılmaktadır. Doku faktűrű, koagűlasyon mekanizmalarından ekstrensek yolu baŐlatır. FaktűrVIIa'nin aktivitesini çeŐitli yollardan artırarak faktűrX'dan faktűrXa'a dűnűŐmű hızlandırır.

FaktűrX aktivatűrleri, tek zincir sistin proteazları gibi etkimekte olup, çeŐitli tűműr doku űrneklerinin incelenmesinde FVII'ye ihtiyaç gűstermeyen faktűrX aktivitesine rastlanılmıŐtır^{9-11,32}.

Bir çok çalıŐmada hasta ve deney hayvanlarına ait incelemelerde, doku faktűrű ile faktűrX aktivatűrlerine ek olarak farklı prokoagűlanlara rastlanılmıŐtır. Bazı tűműr dokuları, fibrinolitik sistemde belirgin aktivasyon olmaksızın fibrin formasyonunu baŐlatabildiđi gibi tromboplastin benzeri aktivite de gűsterebilmektedir^{9,10,34}. Ayrıca miyeloid lűsemi granűlositlerinin, myeloperoksidaz derivasyonu anti-heparin benzeri aktiviteye sahip olduđu gűrűlműŐtűr¹⁰.

Lösemik hücrelerin, normal kan damarlarından plazma proteinlerinin sızmasını sağlayan 34000-42000 dalton molekül ağırlığında bir peptid salgıladığı saptanmıştır. Venlerde endotel hücrelerinin permeabilitesini artırmasının yanısıra anjiogenezisde de görev alan bu peptid, histaminden 1000 kat daha etkili olup ekstrasvasküler alana fibrinojen, plazminojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin sızmasını sağlamaktadır. Bir multifonksiyonel sitokin olan bu peptidin, bazofil ve mast hücreleri üzerine etkisi olmadığı ve artmış permeabiliteden klasik enflamasyon mediatörlerinin sorumlu olmadığı gösterilmiştir^{9,31,32}. Artmış permeabilitede damar duvarlarında meydana gelen, malign infiltrasyonun ve ekstramedüller hematopoezin de katkısı vardır¹⁰. Ayrıca alınan kemoterapötik ilaçların toksisitesi nedeniyle oluşan vasküler endotelial hücre hasarının hemostazda önemli bir denge unsuru olduğu kabul edilmektedir^{32,34}.

Lösemi hastalarındaki hiperkoagülopati tablosuna faktör I, V, VIIIa, IX, ve XI düzeylerindeki artışın eşlik ettiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte kronik myelomonositik lösemide özellikle FXIII eksikliği dikkat çekmektedir^{9,10}.

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu neticesinde, yaygın damar içi pıhtılaşmanın (YDP) klinik yada subklinik formu ve/veya artmış fibrinolizis gözlenebilmektedir^{9,10,33}. Trombositopeni, protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanında (PTT) uzama ile hipofibrinojemi, fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri, D-dimer, protrombin fragment 1.2, fibrinopeptid A, fibrinopeptid B, kryofibrinojenler, fibrin monomerleri, HMWK, prekallikrein düzeylerindeki artış lösemi hastalarının çoğunda saptanan laboratuvar bulgularıdır^{9-11,30-33}. Trombin etkisiyle, fibrinojenden ayrılan polimerize fibrin üzerine plazmin aksiyonu ile oluşan D-dimerin, YDP için daha spesifik olduğu ileri sürülmektedir^{26,33}.

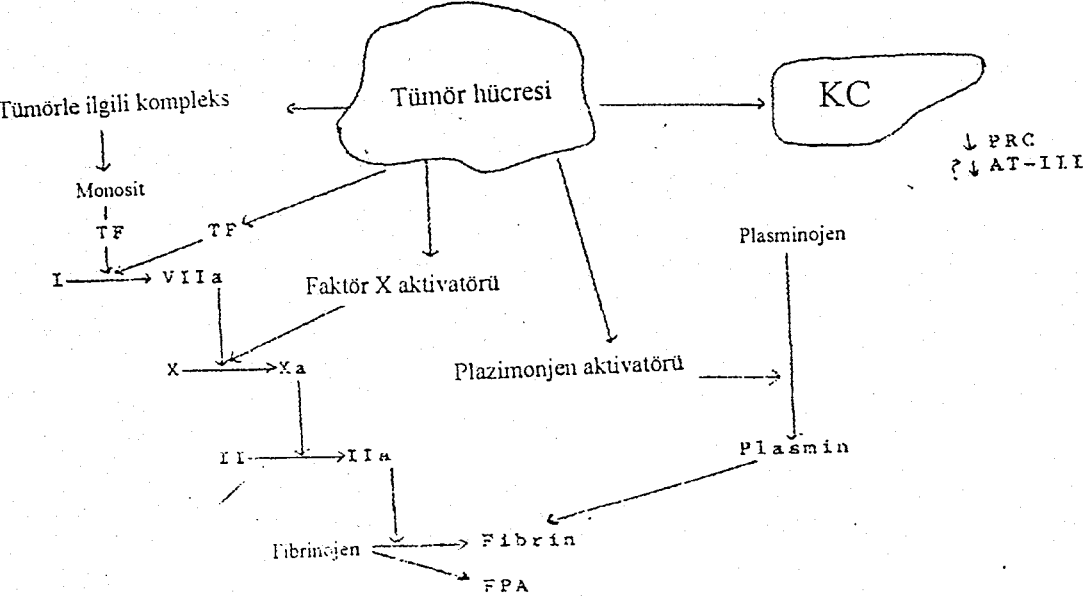
c. Plazminojen aktivatörlerinin salınımı:

Plazminojen aktivatörleri, lösemik hücreler tarafından salınan nötral serin proteazlardır^{9,30}. Bu proteazlar, doğal bariyer oluşturan vasküler bazal membranı aşip dissemine olabilmek için lokal proteolitik aktivite meydana getirmektedir. Lösemik hücreler tarafından üretilen plazminojen aktivatörlerinin, metastatik sürecin bir çok basamağında görev aldığı saptanmıştır. Her ne kadar bazı araştırmacılar, doku tipi plazminojen aktivatörünün varlığını rapor etmiş olsalar da çoğu tümör dokusu ve miyeloid lösemi hücreleri analiz edildiğinde etkin olan aktivatörün ürokinaz ile benzerlik gösterdiği

görülmüştür. Buna rağmen sistemik fibrinolitik sistemde nadir bir komplikasyon olup, sıklıkla YDP ile birlikte olabilir veya onunla karıştırılabilmektedir^{9,33}. Bu durumda, tromboembolizme oranla daha sık meydana gelen kanamalar, genellikle lokalize kalmakla birlikte fatal olabilmektedir^{9,10,33}.

d. Protein C, protein S ve antitrombin III gibi antikoagülan proteinlerin karaciğerde azalmış sentezi:

Antitrombin III, protein C ve protein S karaciğer tarafından sentezlenen major doğal antikoagülanlardır. Protein C ve protein S, K vitaminine bağımlı FV ile FVIII'in potent bir inhibitörü olan glikoproteinler iken AT III temel olarak trombinin inhibitörüdür. Akut lösemideki düşük AT III, protein C ve Protein S oranlarının YDP'deki tüketimden ziyade karaciğerdeki azalmış ya da defektif sentezden dolayı olduğu gösterilmiştir^{9,10, 31-33}. Fibrinojen, plazminojen, HMWK, prekallikrein, fibronektin, FV, FXI, FXII ve FXIII sentezi de karaciğer hasarından etkilenmektedir¹⁰.



Şekil 2: Tümör hücrelerinin koagülasyon sistemi, trombolitik sistem ve antikoagülan proteinlerin hepatik sentezi üzerine olan etkisi

Sonuç olarak lösemili hastalarda koagülasyon sisteminde gözlenen farklılıklar, klinikte hemostazis dengesini etkileyen bir çok faktörün toplamı şeklinde ifade bulup spesifik hemostatik değişikliklere yol açabilmektedir^{9,10}. Klinikte bu hemostatik değişiklikler neticesinde ortaya çıkan hastalıklar ve komplikasyonlar tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Lösemide hemostatik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hastalık ve komplikasyonları

- Kanamaya eğilim
- YDP
- Tromboembolik komplikasyonlar
- Trombotik Trombositopenik Purpura ve İmmun trombositopenik purpua
- Hemolitik Üremik Sendrom
- Paraproteinemiler
- Kazanılmış von Willebrand Hastalığı
- Trousseau's Sendromu

Kanamalar, akut lösemi ve lenfomada karşılaşılan en sık hemostatik komplikasyon olup intraserebral kanama bu hastalıklarda önemli bir kayıp nedenidir^{9,10}. Kanama diatezinde, tümör dokusunun hemostatik mekanizma üzerine etkisinin yanısıra kemik iliği ve karaciğerde oluşturduğu infiltrasyonun da rolü mevcuttur^{9,10,30}. Tümör dokusu ve sitoredüktif tedaviye bağlı oluşan kalitatif-kantitatif trombosit yetersizliği ile koagülasyon faktörlerinde meydana gelen azalma olaya katkı sağlamaktadır^{9,10}. Ayrıca malignensili hastalardaki enfeksiyonun tetiklediği, immün yada immün olmayan trombositopeniye bağlı kanama görülebilmektedir¹⁰. Yetersiz diet ve antibiyotik alınımına bağlı oluşan K vitamini eksikliği, kanama diatezinde rol alan bir diğer faktördür^{9,33}. Kanama, akut promiyelositik ve akut myelomonositik lösemide daha sık gözlenmekte olup kronik tip lösemilerde sık rastlanan bir komplikasyon değildir¹⁰.

Yaygın damar içi pıhtılaşma gelişimi, akut lösemilerde sık rastlanılmakta olup hasta surveyini etkileyen önemli klinikopatolojik sendromlardan birisidir^{10,33}. Başta akut

lösemi olmak üzere malignensili hastaların çoğunda saptanan koagülasyon parametrelerindeki değişiklikler, bu hastalarda koagülasyonun terminal döneminin aktivasyonu neticesinde subklinik YDP halinin mevcut olduğunu göstermektedir^{10,31}. Bu hastaların bir kısmında (%9-15) YDP derecesi önemli olup; intrakranial kanama, venöz tromboembolizm, mikroanjiopatik hemoliz ve artmış fibrinolitik aktiviteyi yansıtan kanamaya eğilim gözlenebilmektedir. Yaygın damar içi pıhtılaşma, başlangıçta trombotik bir süreç olmakla birlikte pıhtılaşma faktör ve trombositlerin tüketimine bağlı sekonder kanamalar gözlenebilmektedir. Yaygın damar içi pıhtılaşmaya sıklıkla eşlik eden şok ile hipoksik ve iskemik değişiklikler, hiperkoagülopatiye katkı sağlamaktadır¹⁰.

Tüm lösemi tipleri ile myeloproliferatif bozukluklarda tromboembolik hadiseler serebrovasküler tromboembolizmi, derin venöz trombozlarını, pulmoner embolizmi, arteriyel embolizmi ve hepatik-portal ven trombozunu içerecek şekilde sık gözlenen komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır³¹. Pediatrik yaş grubunda daha fazla görülen serebrovasküler tromboembolizm, hastalarda motor fonksiyon ve konuşmada ani değişikliğe yol açması ile bunu muhtemelen konvülsiyonun takibi şeklinde tipik bir tablo ortaya koymaktadır³⁰. L-asparaginase, cisplatin, metotreksat kullanımını takiben gelişen tromboembolik komplikasyonlar bildirilmiş olup olayın nedeni, meydana gelen protein C, protein S, AT III düzeylerindeki azalma ve gelişen endotel hasarı ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır³⁰⁻³².

İmmun trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromun lösemi hastalarında bozulan hemostatik dengeye ek olarak alınan kemoterapötik ajanlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. İlacın kesilmesiyle bu sendromların kısmen reversibl olduğu görülebilmekle birlikte trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, ateş, değişen nörolojik ve böbrek yetmezlik bulgularının olması tabloyu ciddi kılmaktadır^{31,33}.

Nadiren geliştiği saptanan paraproteinemilerde, başta FVIII olmak üzere spesifik koagülasyon faktörlerine karşı inhibe edici aktiviteye rastlanılmıştır. Ayrıca üretilen monoklonal immunglobulinlerin, fibrin polimerizasyonunu ile trombosit agregasyon ve adezyonunu engelleyerek ciddi kanamalara yol açtığı gösterilmiştir^{10,31}.

Başta myeloproliferatif ve lenfoproliferatif bozukluklar ile Wilm's tümöründe olmak üzere nadiren, kazanılmış von Willebrand hastalığı kanama nedeni olabilmektedir^{9,10,30,31,33}.

Trousseau's sendromu, lösemili hastalarda nadiren meydana geldiği gözlenen özellikle alt ekstremitelerdeki tekrarlayıcı ve gezici tromboflebit tablosudur^{11,31,32}

Lösemi hastalarında hemostatik dengede bozukluğa yol açan nedenler sıklık sırasıyla tabloII 'de özetlenmiştir.

Tablo II: Lösemide hemostatik denge bozukluğuna yol açan nedenler

- Trombositopeni
- Trombosit disfonksiyonu
- YDP
- Lösemik hücrelerin prokoagulan aktivitesi
- Sepsis ve bakteriyemi
- Sık yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonu
- Şok
- Koagülasyon protein defektleri
- Hepatotoksisite ve karaciğer infiltrasyonu
- Kullanılan ilaçlar
- Primer fibrinolizis
- Lösemik hücre proteolitik aktivitesi
- Vasküler defektler
- Ekstramedüller hematopoez
- Hiperviskosite ve lökostazis
- Kazanılmış von Willebrand hastalığı
- Kolestazis

2. 3. ANTİTROMBİN III

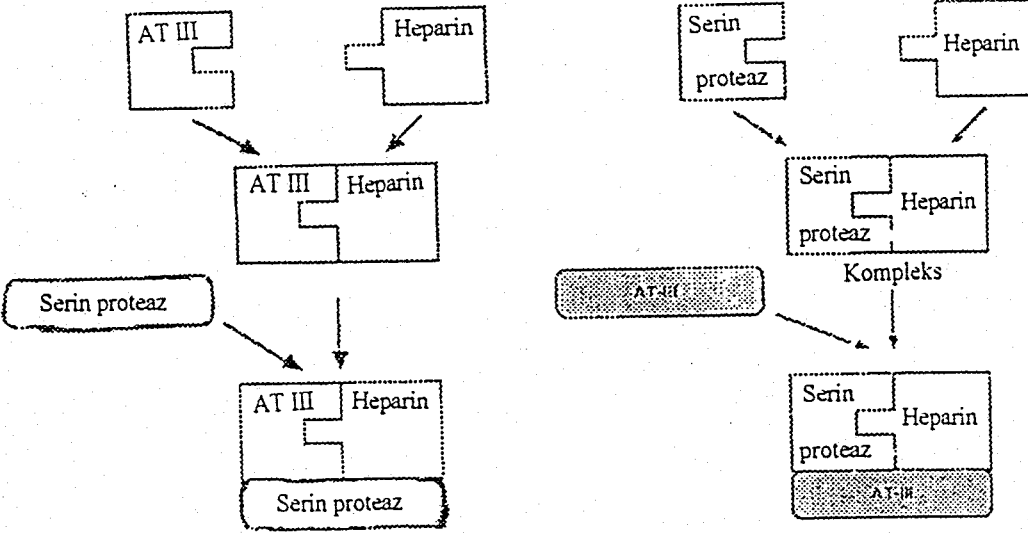
Antitrombini ilk defa 1939 yılında Brinkhous tanımlarken, AT III eksikliği ile tromboembolik komplikasyonlar arasındaki ilişki 1965 yılında Egeberg tarafından ortaya konmuştur. AT III, yaklaşık 58000 dalton molekül ağırlığında 432 aminoasitten oluşan bir α_2 -globulindir. Karaciğer ve endotel hücrelerinde sentezlenirken, antitrombin ile ilgili gen birinci kromozomun uzun kolunda (1q23-1q25) lokalize olmaktadır. AT III, trombin ile diğer serin proteazlarını progresif ve irreversible bir şekilde inaktive etmekte olup trombine oranla daha az etkinlikle inaktivasyona uğrattığı serin proteazlar içerisinde FXa, FIXa, FXIa, FXIIa, FVII ile kallikrein, doku faktörü, trombosit faktör 2 ve kompleman inhibitörü olarak bilinen protein S yer almaktadır^{16,35}. Ayrıca AT III, endotel yüzeyindeki heparin benzeri maddeler ve heparan sülfat ile kompleks oluşturduğunda da proteazları inhibe edici etkisi güçlenmektedir^{11,16,35}. Koagülasyon sistemindeki çoğu serin proteaz inhibisyonunun, diğer inhibitörlere oranla daha çok AT III tarafından gerçekleştirildiği ileri sürülmektedir. Trombin ve FXa'un AT III tarafından nötralizasyonu, heparin-antitrombin etkileşimine alternatif olarak heparin-spesifik serin proteaz etkileşimi sonucu da gerçekleşebilmektedir. Trombin AT III'deki arginin kalıntılarına bağlanırken, heparin lisin kalıntılarına yapışmaktadır. Öne sürülen bir başka mekanizma da heparin molekülüne trombin ve antitrombinin kompleksinin birebir bağlanması olmakla birlikte antitrombinin ilk hedefi tercihen trombindir. Kompleks oluşumu bir dengeye eriştiğinde durmakla birlikte, komplekse heparinin bağlanmasıyla inhibitör potansiyel 1000 kat artmaktadır^{11,16,35}. İnhibe olan trombinin %82.5'i AT III ile kompleks oluştururken, %8'i α_2 -makroglobuline bağlanmakta ve %9.5'i ise fibrin pıhtısına absorbe olmaktadır.

Antitrombin III'ün kandaki normal fizyolojik sınırları çok dar olup olağan plazma konsantrasyonu yaklaşık 150 $\mu\text{g/ml}$ kadardır. İnfantlardaki AT III düzeyi, normal yetişkin seviyelerinin %50'si kadar olup altıncı ayda beklenen fizyolojik düzeylere gelmektedir. Dolaşımdaki yarılanma süresi, Schwartz ve arkadaşları tarafından ilk önce 3.8 gün olarak bulunurken diğer araştırmacılar tarafından 57-62 saat arasında olduğu gösterilmiştir¹⁶.

Antitrombin III, endotel yüzeyine bağlanarak ve ekstrasvasküler alanlara dağılarak dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hepatositler

üzerinde AT III molekülünün dolaşımdan temizlenmesinde rol oynayan serpin reseptör 1 adı verilen bağlanma bölgelerinin bulunduğu gösterilmiştir¹⁶.

Antitrombin III düzeyi ölçümü, RIA ve ELİSA yöntemleri ile yapılabilmektedir.



Şekil 3: Antitrombin III aktivitesi

Antitrombin III eksikliği konjenital ve edinsel şekilde olabilmektedir:

2. 3. 1. Konjenital antitrombinin III Eksikliği : İlk olarak herediter trombofili olarak adlandırılan konjenital AT III eksikliği, genellikle otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte farklı kalıtım modelleri de tesbit edilmiştir. Konjenital AT III eksikliğinin iki ana tipi tanımlanmıştır. Daha sık görülen klasik Tip I'de antitrombin molekülünün azalmış sentezi söz konusuysen, Tip II'de normal immunolojik düzeylerde disfonksiyonel antitrombin molekülü mevcuttur^{11,16,35}.

Biyolojik antitrombin ölçümlerinin son zamanlarda kullanıma açılabilmesi nedeniyle, konjenital eksikliğin prevalansı hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte insidansının 1/2000-5000 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{11,16,35}. Tromboembolik komplikasyon gelişen hasta popülasyonunda, konjenital AT III eksikliğinin sıklığı %3-8 arasında bulunmuştur.

Konjenital AT III eksikliğinde, venöz trombotik komplikasyonlar ile pulmoner embolizmde belirgin bir artış söz konusudur^{11,16}. Hastaların çoğunun, 10 ile 35 yaş arası geç adolesan dönemde olduğu görülmüştür^{11,16}. Bu yaşlarda hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ile infeksiyon ve cerrahi müdahaleye maruz kalma gibi predispozan faktörler

tromboembolizm riskini çok artırmaktadır. En sık alt ekstremitelerdeki derin venlerde saptanan tromboembolik komplikasyonlar daha az sıklıkta sırasıyla iliofemoral vende, mesenterik vende, vena cava ile renal ve retinal venlerde görülebilmektedir. Arteriyel trombozların görülmemesi tipik olmakla birlikte nadir olgular bildirilmiştir^{16,35}. AT III ait çok düşük değerlerin yaşama bağdaşmayacağı düşünülmektedir^{11,16}. Konjenital AT III eksikliğinde, genellikle saptanan düzey fizyolojik değerlerin yaklaşık %50'si kadar olup AT III seviyelerinin, normalin %75'inin altında olması tromboembolik komplikasyon riskini artırmaktadır^{16,35}.

2. 3. 2. Kazanılmış antitrombin III eksikliği : Konjenital AT III eksikliğinden daha sık olup akut trombozlar, YDP, nefrotik sendrom, karaciğer hastalıkları, oral kontraseptif kullanımı ile L-asparaginaz ve heparin tedavisi kazanılmış AT III eksikliğine yol açabilmektedir^{11,16,35}. Derin ven trombozu veya pulmoner emboli gelişen hastalarda, antikoagülan tedavi başlamadan önce bakılan AT III düzeyleri yaklaşık %70 hastada düşük olarak bulunmuştur. Çoğu olguda, intravasküler trombotik olayın ciddiyeti ile AT III düzeylerindeki düşüklüğün derecesi arasında sıkı bir ilişki vardır¹⁶.

Kronik karaciğer hastalığı ve akut hepatiti olanlarda, AT III düzeyi sıklıkla düşük olarak bulunmuştur. Akut ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda hemostazisteki ciddi bozukluk ve gizli hipokoagülabilitenin, AT III sentezinde azalma ile kompanse edildiği ileri sürülmüştür. Klinikte bu hastalarda, tromboz gelişimine dair belirgin bir risk artışı görülmemiştir¹⁶.

Yaygın damar içi pıhtılaşma ve sepsiste artmış tüketime, nefrotik sendrom ile diğer proteinürili hastalarda idrar yoluyla kayba bağlı olarak AT III seviyelerinde azalma saptanmaktadır¹⁶.

Heparin, östrojen ve L- asparaginaz tedavisi sonucunda da AT III düzeylerinde yaklaşık %15 azalma olduğu ifade edilmektedir.

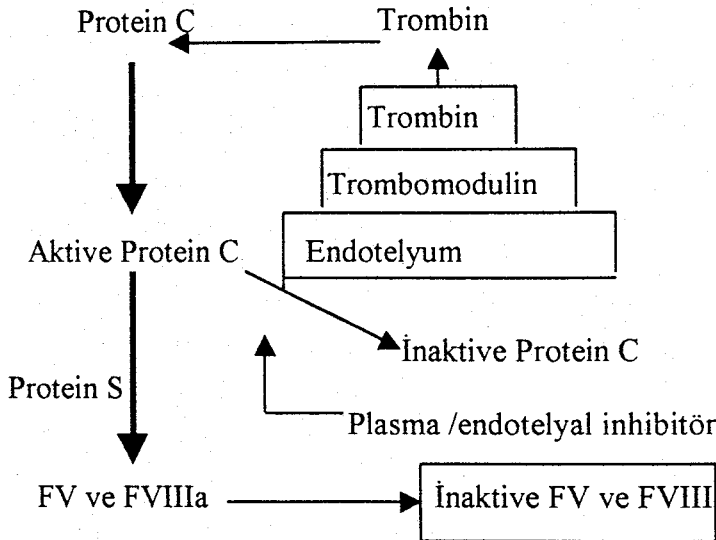
Antitrombin III eksikliği olan hastalarda, oluşan akut trombotik episodların tedavisinde ve trombotik komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde heparin ile AT III konsantreleri önerilmektedir. AT III konsantreleri, hem kazanılmış hem de konjenital AT III eksikliği tedavisi için uygundur^{11,16,35}. Bir ml plazmadaki AT III miktarı bir ünite olup 1 ünite/kg AT III verildiğinde AT III aktivitesinde %1'lik artış sağlanmaktadır. AT III eksikliğinde replasman tedavisinin, AT III aktivitesini %125'de tutacak şekilde planlanması gerektiği ifade edilmektedir¹⁶.

2. 4. PROTEİN C

Protein C, K vitamini bağımlı molekül olup prokoagülasyon sisteminin major inhibitörlerinden birisidir. İlk defa Mammen tarafından tanımlanmış olmakla birlikte daha sonra Stenflo bu inhibitör proteini protein C şeklinde adlandırmıştır^{16,36}.

Protein C, hepatositlerde sentez edilen 56000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Protein C, disülfid bağı ile birbirine bağlı iki zincirden oluşmuş olup diğer K vitamini bağımlı faktörler gibi Ca^{++} iyonlarının bağlanabildiği karboksi glutamik asit kalıntıları içermektedir. Protein C'nin aktivasyonu için ise zincirlerin N- terminal ucundan ufak bir peptid parçasının ayrılması gerekmektedir. İlgili gen ikinci kromozom (2q13-14) üzerinde yerleşmiştir. Plazminojen aktivatör inhibitörünün nötralizasyonu ile trombolizi uyarabilmekle birlikte protein C, primer inhibitör etkisini trombin ve FXa aktivasyonu için kofaktör olan FV ile FVIIIa'ı inaktive ederek gerçekleştirmektedir^{11,14,16,17,26,27,36,37}. Bu inaktivasyonu gösterebilmek için protein C, trombin tarafından aktive edilmelidir. Fakat trombin ilk önce endotelial trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive protein C şekline dönüştürebilme yeteneğini elde etmelidir. Bu esnada trombomoduline bağlı trombin fibrinojeni fibrine, FXIII'ü FXIIIa'e dönüştürme ve trombositleri aktive edebilme kabiliyetini yitirir. Aktive protein C, bir serin proteaz olup aktivitesi antitrombin tarafından inhibe edilmektedir. Protein C'nin inhibe edici aktivitesi, Ca^{++} , FV ve fosfolipid varlığında belirgin şekilde artmakta olup protein S bu aşamada kofaktör görevi görmektedir^{13,14,16,27,36}.

Protein C aksiyon mekanizması şekil 4'de özetlenmiştir.



Şekil 4: Protein C aksiyon mekanizması

Protein C'nin plazmadaki inaktif formunun normal konsantrasyonu 4.8 ± 1.0 $\mu\text{g/ml}$ veya $\%100 \pm 30$ olarak bildirilmektedir. Yarılanma süresi kısa olup yaklaşık 6-8 saat kadardır. Doğum anında normalin $\%25-60$ 'ı kadar olan protein C seviyeleri, süt çocukluğu döneminden sonra erişkin düzeylerine ulaşmaktadır. FV, FVII ve fibrinojen doğum anında normal erişkin seviyelerinde olmasına karşın protein C, protrombin ile AT III bu normal düzeyin altındadır^{16,36}.

Ayrıca son yıllarda, aktif protein C'ye birebir oranında bağlanarak kompleks oluşturmak yoluyla inhibe eden bir molekül varlığı ortaya konmuştur. Protein C ile birlikte doku plazminojen aktivatörü, trombin, FXa, FIXa, tripsin, kimotripsin ve kallikreini de inaktive edebilen bu inhibitör heparine bağımlı olarak işlev görmektedir. Ardından heparine bağımlı olmayan bir inhibitörün daha olabileceği düşünülmüş ve bunun α -antitripsin olduğu daha sonraki çalışmalarda gösterilmiştir^{16,36}.

Protein C elektroimmünassay, RIA ve ELISA gibi immünolojik yöntemlerle ölçülebilmekle birlikte aktivitesine dair ölçüm teknikleri de geliştirilmiştir^{11,16}.

2. 4. 1. Konjenital Protein C eksikliği : Konjenital protein C eksikliği, genellikle otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte eksikliğin daha şiddetli formları değişik penetransın bir sonucudur. Klinik ve kalıtım özellikleri açısından AT III eksikliğine benzetilmektedir^{11,35,36}. Heterozigot olanlarda protein C seviyesi normalin $\%30-60$ 'ı kadardır. Konjenital protein C eksikliği olanların $\%75$ 'i bir yada daha fazla sayıda trombotik komplikasyona, en sık geç adolesan dönemde olmak üzere maruz kalmaktadır. Trombotik komplikasyonların $\%70$ 'i spontan olarak gelişirken diğer olgularda predispoze edici etkenler bulunmaktadır. Protein C eksikliğinde en sık saptanan klinik bulgular sırasıyla derin ven trombozları, pulmoner emboliler ile tekrarlayan yüzeysel tromboflebitler olup arteriyel trombotik komplikasyonlar nadirdir. Bu klinik ile başvuran tüm hastaların $\%10$ 'unda protein C eksikliği saptanmıştır^{16,36}.

Konjenital protein C eksikliğinin, tip I ve tip II olmak üzere iki formu mevcuttur. Daha sık görülen tip I'de molekülün biyolojik ve immünolojik fonksiyonlarında azalma saptanırken tip II'de fonksiyonel aktivitede yetersizlik söz konusudur. Trombotik komplikasyonlar heterozigot ya da homozigot hastalarda gözlenebilirken yenidoğan döneminde kendini baş, gövde, ekstremitelerde ekimoz ile serebral ve oftalmik tromboz bulgularıyla ortaya koyan purpura fulminans daha çok homozigot hastalarda görülmektedir^{16,35,36}. Warfarin tedavisi ile K vitamini bağımlı prokoagülan faktörler ve

protein C'nin plazma düzeyi azalmaktadır. Yarılanma süresi çok kısa olan protein C'nin zaten düşük seviyelerde olduğu bu tür hastalara warfarin tedavisi verilmesi sonucu yaklaşık beşinci günde ciltte kızarıklık ve ağrı ortaya çıkabilmektedir. Cilt altı dokulara uzanan hemorajik ve nekrotik lezyonların histolojik incelemesinde küçük çaplı damarlarda yaygın tromboz varlığı tesbit edilmiştir^{11,16,35,36}

2. 4. 2. Kazanılmış Protein C eksikliği : Kazanılmış protein C eksikliğine yol açabilen çok sayıda neden mevcut olup bunlar tablo III 'de gösterilmiştir^{11,16,36-38}

Tablo III: Kazanılmış protein C eksikliğine yol açan nedenler

- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- Yaygın derin ven trombozu
- Pulmoner emboli
- Karaciğer hastalıkları ve yetmezliği
- Postoperatif durumlar
- Viral ve bakteriyel infeksiyonlar
- Malignite
- Adult respiratuvar distres sendromu
- Hemolitik üremik sendrom
- Trombotik trombositopenik purpura
- Nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz
- Oral antikoagülan, kumarin, L-asparginaz, metotreksat tedavisi
- Şok
- Hamilelik

Yapılan çok sayıda çalışmada klinik yada subklinik YDP tablosu mevcut olan hastalarda, protein C'nin fonksiyonel aktivitesi ve antijenik seviyelerinde azalma görülmüştür. Fonksiyonel aktivitenin daha hızlı düşmesi, erken dönemde oluşan ve protein C ile kompleks yapan inhibitör maddelerin varlığını düşündürmektedir. Ayrıca K vitaminine bağımlı karboksilaz enzimiyle gama karboksilasyonun inhibe edilmesi sonucu

bu proteinlerin, Ca^{++} iyonları ile etkileşmesi ve pıhtılaşmanın gerçekleşebilmesi için gerekli negatif yükün oluşması engellenmiş olmaktadır. Asıl sentez yeri karaciğer olması nedeniyle akut ve kronik karaciğer hastalıklarında protein C düzeyi azalmaktadır. Ayrıca sepsis yada septik şoklu hastalarda, endotoksin uyarısıyla koagülasyon sisteminin aktive olması sonucu aktif protein C ile protein S düzeylerinin azaldığı, tromboembolik komplikasyonların gelişme riskinin arttığı ve bu proteinlerin seviyesi ile prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Sepsis ya da sadece infeksiyonu olan hastalarda salınan enflamasyon mediatörleri birer sitokin olup protein C ve protein S'in karaciğerdeki sentezini azaltmaktadır. Ayrıca Rodeghiero, akut lösemili hastalarda koagülasyon inhibitör proteinlerinin seviyelerinde azalmanın meydana geldiğini ve albumin ile pseudokolinesteraz düzeylerini ölçerek bu azalmanın daha çok karaciğer disfonksiyonuyla orantılı olduğunu göstermiştir. Verilen tedavilere bağlı gelişen protein C eksikliğinde, hepatotoksisite yine en büyük nedendir^{16,36}.

2. 4. 3. Protein C eksikliğinin tedavisi : Protein C eksikliğine bağlı gelişen akut trombozlu hastaların tedavisinde heparin kullanılmaktadır. Uzun dönem proflakside warfarin kullanılmakla birlikte cilt lezyonlarının önlenmesi için tedaviye düşük doz heparin kombinasyonu ile başlanması önerilmektedir. Proflakside alternatif olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin her 12 saatte bir 2500-5000 ünite olacak şekilde kullanılabilir. Son dönemde protein C konsantreleri, klinik kullanıma sunulmuştur^{11,16}.

2. 5. PROTEİN S

İlk olarak DiScipio tarafından tanımlanan protein S, K vitaminine bağımlı 70000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir. Hepatosit, endotel ve megakaryositlerde sentezlenen bu molekül, trombositlerdeki α -granüllerinde depolanmaktadır. Protein S, Faktör Va ve VIIIa'nın inaktivasyonunda protein C'nin kofaktörü olmasının yanısıra protein C'nin fibrinolizisi hızlandırma işlevinde de görev almaktadır. Protein S, aktive protein C ile fosfolipid veziküllerin yüzeyinde birebir kompleksler oluşturarak kofaktör görevini gerçekleştirmektedir. Tek başına enzim aktivitesine sahip olmayan protein S'in yaklaşık %50'si serbest halde, %50'si ise klasik kompleman yolunun bir inhibitörü olan C4b bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest halde bulunan protein S, molekülün aktif formudur^{13,16,27,36,39}.

Protein S'in yarılanma ömrü 42-60 saattir. Protein S'in plazma düzey tayini için immünolojik ve fonksiyonel ölçüm teknikleri kullanılmaktadır. Molekülün normal plazma konsantrasyonu 22 μ g/ml veya bir diğer aktivite ölçüm tekniğiyle %71-147 arasında değişmektedir. Protein S'in konjenital ve kazanılmış eksiklikleri söz konusu olup çeşitli klinik durumlarda protein C antikoagülan yoluna ait patofizyolojik değişiklikleri ortaya koyabilmek için protein C ve protein S aktivitelerinin belirlenmesi gerekmektedir^{16,36,39}.

2. 5. 1. Konjenital protein S eksikliği : İlk defa 1984 yılında tanımlanan konjenital protein S eksikliğinin, 45 yaşın altında açıklanamayan venöz trombozu olan olguların %5-10'undan sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Kalıtım otozomal dominant yolla olup homozigot hastalarda hayatın ilk günlerinde purpura fulminans geliştiği görülürken heterozigot hastaların kliniği konjenital protein C ve AT III eksikliği olan hastalara benzemektedir^{16,36}. Asemptomatik kalanlar olmakla birlikte tüm hastaların uzun dönem takiplerinde tromboza maruz kaldıkları görülmüştür. Klinikte, sıklık sırasıyla derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, pulmoner emboli en sık saptanan komplikasyonlardır. %44 hastada altta yatan predispoze edici faktör belirlenirken, semptomatik hastaların ortalama yaşı 25 olarak bulunmuştur. Diğer konjenital koagülasyon protein eksikliklerinde olduğu gibi iki farklı tipi vardır. Tip II'de serbest ve C4b proteinine bağlı protein S'de azalma mevcuttur. Tip I'de ise serbest formu azalmış iken C4b'ye bağlı protein S normaldir¹⁶.

2. 5. 2. Kazanılmış protein S eksikliği : Kazanılmış protein S eksiklik nedenleri

Tablo IV'de gösterilmiştir^{16,36,39}

Tablo IV: Kazanılmış protein S eksiklik nedenleri

- Warfarin tedavisi
- YDP ve derin ven trombozu
- Diabetes mellitus
- Nefrotik sendrom
- Hamilelik, östrojen tedavisi ve oral kontraseptifler
- Yenidoğan dönemi
- Esansiyel trombositemi
- Karaciğer hastalıkları
- ALL ve L- asparaginaz tedavisi

Protein S, K vitaminine bağlı bir faktör olduğundan, protein C'de olduğu gibi warfarin tedavisi ile edinsel olarak azalabilmektedir. Warfarin tedavisinin ilk 48 saati içinde protein S ve protein C düzeyleri normalin %40-60'ına düşmekle birlikte, yaklaşık iki hafta içinde normalin %70'ine yükselmesi beklenmektedir. Bu nedenle etiyolojik araştırmada tedavi başladıktan birkaç hafta sonra yapılan protein C ve S ölçümleri esnasında, düzeyleri %60'ın üzerinde değilse konjenital eksiklikten kuşkulmalıdır^{16,39}.

Diğer K vitamini bağımlı faktörler kadar olmasa da karaciğer hastalıklarında, protein S'in hem antijenik hem de fonksiyonel aktivite düzeylerinde azalma görülmekte olup molekülün spesifik aktivitesi kontrol gruplarına oranla düşüktür. Proteolitik inaktivasyon, karboksilasyonda yetersizlik ve uygunsuz sentezlenmenin protein S seviyelerinde saptanan düşüklükten sorumlu mekanizmalar olduğu düşünülmekle birlikte C4b protein düzeyindeki azalmanın daha belirgin olması ilgi çekicidir^{16,39}.

Dissemine intavasküler koagülasyonu olan hastalarda protein S aktivitesi düşmekle birlikte C4b protein düzeylerindeki artmaya bağlı olarak serbest molekül seviyeleri azalmamaktadır^{16,39}.

Derin ven trombozu olan hastalarda ise, total ve serbest protein S aynı oranda azalmaktadır^{16,39}.

Protein S düzeyi, Diabetes mellitus tip I'de azalırken tip II'de kolesterol artışı ile ilişkili olarak artabilmektedir. C4b bağlayıcı proteinin yenidoğanlarda düşük seviyelerde olması nedeniyle total ve serbest protein S düzeyi yetişkinlere oranla bu dönemde daha azdır. Diğer kazanılmış protein S eksiklik nedenlerinin oluş mekanizması protein C eksikliğinde olanlara benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte sepsis ile maligniteli hastalarda yapılan çalışmalarda, protein S düzeylerinin, protein C düzeylerine oranla daha az etkilendiği ve protein C seviyelerinin çok daha hızlı azaldığı görülmüştür. Protein S eksikliği ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonların tedavisi protein C eksikliğinde olduğu gibidir^{16,39}.

2. 6. SİTOZİN ARABİNOZİD

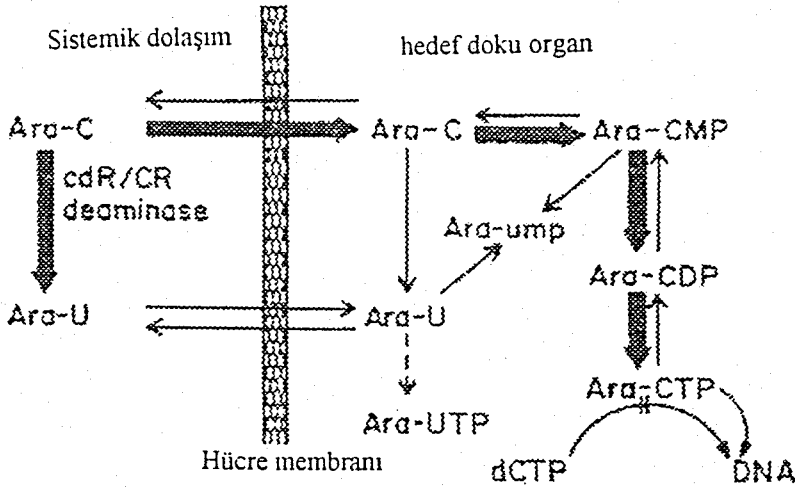
Cryptothetya crypta adlı bakteriden elde edilen sitozin arabinosid, cytidine ve deoksicytidine nükleosidlerinin analogu olup DNA replikasyonunun potent bir inhibitörüdür. İlk defa sentez edildiği 1959 yılından itibaren akut lösemi tedavisinde kullanılagelen en etkili ilaçlardan birisi olan sitozin arabinosid, öncelikle akut miyeloblastik lösemili (AML) hastaların tedavisi için oluşturulan remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon protokollerinde standart, orta yada yüksek doz şeklinde en önemli yeri almıştır^{1,2,4,20,23,24}. Bu Ara-C'li protokoller genellikle birlikte tiyopürinler ve antrasiklinleri de içermekte olup prelösemik faz sonrası gelişmiş veya relaps olmuş AML olgularına kıyasla daha önce kemoterapi almamış AML olgularında tedavi sonucunda daha fazla tam remisyon oranlarına ve sağkalım sürelerine ulaşılmıştır. İlk defa 1979 yılında, standart remisyon indüksiyonu tedavisi neticesinde başarısız kalınmış ve relaps olmuş AML'li olgulara, daha yüksek dozda Ara-C tatbikinin faydalı olduğu görülmüştür. Remisyonadaki AML'li hastalarda, remisyonunda kalış sürecini iyileştirmeye ve uzun sağkalım süreleri elde etmeye yönelik girişimlerde konsolidasyon tedavisi olarak yüksek doz Ara-C tatbik edilmektedir¹.

2. 6. 1. Sitozin arabinosidin farmakokinetik ve farmakodinamiği :

Deoksisitidin'in 2'-alfa hidrosi derivasyonu olmasından dolayı sitozin arabinosid, sitidin ve deoksisitidin nükleosidlerine yapısal benzerlik göstermektedir. Bu nedenle Ara-C, doğal nükleotid prekürsörlerinin normal metabolizmasından sorumlu enzimler tarafından metabolize edilmektedir. Ancak yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle etkinliğinde uygulanan doz ve rejim çok önemli bir hal almaktadır. Sitozin arabinosidin azalan plazma konsantrasyonları bifazik davranış göstermekte olup 10-15 dakikalık yarılanma ömrü ile hızlı kayboluş fazını, 2-3 saatlik daha yavaş olan eliminasyon fazı izlemektedir^{2,20,21}. 1000 ml/dk/m²'lik total klirens sahip ilacın yaklaşık %10'u değişmeden, geri kalanı molekülün inaktif formu şeklinde idrarla atılmaktadır. Standart ilaç uygulamasını takiben plazma Ara-C konsantrasyonlarındaki bifazik azalmayla mukayese edildiğinde yüksek doz Ara-C infüzyonunun klerensi uzattığı görülmektedir. Sitozin arabinosid, BOS'da plazma konsantrasyonunun %20-40'ı düzeyinde sabit kalmaktadır. Molekülün aksiyonunu belirleyen farmakolojik determinantlar, membran transportu ve molekülün intrasellüler nükleotidlere metabolizasyonu ile DNA'ya inkorporasyonudur.

Molekülün membran transportu, basit yada kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşmekte olup metabolizasyonuna oranla çok daha hızlıdır. Sitozin arabinosid hücreye girdikten sonra analogu olan 2'-deoksisitidin olarak tanınır ve üç basamakta gerçekleşen fosforilasyon ile biyolojik aktif metabolit olan sitozin arabinosid trifosfata (Ara-CTP) dönüşür. İlk basamak olan Ara-C'nin sitozin arabinosid monofosfata dönüşümü sitoplazmik bir enzim olan deoksisitidin kinaz (dc kinaz) tarafından gerçekleştirilmekte olup hız kısıtlayıcı basamak burasıdır. Hücre G1'den S fazına geçtiği zaman dc kinaz aktivitesi belirgin olarak artmakta olup molekülün S fazına spesifik olmasını tayin etmektedir^{1-4,20,22,23,24,40}.

Çalışmalarda DNA sentezinin potent bir inhibitörü olduğunun görülmesi nedeniyle Ara-C'nin sitotoksitesinden aktif metaboliti olan Ara-CTP sorumlu tutulmaktadır. Sitozin arabinosid trifosfat, deoksisitidin trifosfat (dCTP) ile kompetitif inhibisyona girmek suretiyle DNA polimerazı inhibe etmenin yanısıra DNA onarımını ve RNA sentezini de engelleyebilmektedir. Fakat Ara-CTP asıl önemli etkisi DNA zincirine direkt inkorpore olarak, zincirin uzamasında retardasyona ve kırılmalara yol açmasıyla ortaya çıkmaktadır. DNA zincirindeki kırılmalar normalde hücrelerde inaktif formda olan endonükleaz enziminin, Ara-CTP ile aktivasyonu neticesinde ortaya çıkmaktadır. Sitozin arabinosid trifosfat konsantrasyonlarındaki yüksekliğe oranla, DNA'ya inkorpore olan Ara-C ile antilösemik etkinlik arasında daha önemli bir ilişki mevcuttur. Buradan yola çıkarak granülosit koloni stimulan faktör ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör varlığında DNA'ya inkorpore olan Ara-CTP miktarının artmış olduğunun görülmesi üzerine son dönem protokollerde bu moleküller yer almaya başlamıştır^{1,2,22,23}. Ayrıca blast hücreleri Ara-C'e maruz kaldıkları zaman ortamda hücre ölümünde önemli rol oynayan serbest oksijen radikallerinin arttığı ve hücre diferensiyasyonu için Ara-C'nin kuvvetli bir indükleyici olduğu görülmüştür. All trans retinoik asit (ATRA), steroid ve büyüme faktörlerinin antioksidan stabilitesinde azalmaya yol açmak suretiyle, Ara-C'e karşı blastın sensitivitesini arttırdığı ileri sürülmektedir^{1,2,4,22,23}. Ayrıca Ara-C tedavisini takiben lösemik hücrelerde oluşan hızlı lizis, Ara-C metabolitleri olan Ara-CTP, sitozin arabinosid monofosfat, sitozin arabinosid difosfat-kolin'in glikoprotein ile glikolipid sentezine ait metabolik yolu inhibe ederek hücre membranının yapısı ve fonksiyonunda oluşturduğu değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmıştır^{2-4, 20-24,40}.



Şekil 5: Sitozin arabinosidin etki mekanizması

Sitozin arabinosid katabolizması, hızlı bir deaminasyona yol açan sitidin-deoksisitidin deaminaz (dC deaminaz) enzimi ile toksik olmayan inaktif bir metabolit olan arabinosid uridine (ARA-U) ve sitozin arabinosid monofosfatın da ARA-UMP'ye dönüşmesiyle olmaktadır. ARA-U, deoksitimidin kinaz enzimi ile ARA-UTP'ye fosforilize olabilmekle birlikte bu molekülün rolü açık değildir. Deaminasyonu sağlayan bu enzim başta karaciğer olmak üzere plazma, periferik granüositler, intestinal sistem ve böbreklerde saptanabilirken santral sinir sisteminde bulunmaması dikkat çekicidir. Karaciğer, deaminazların yüksek seviyelerini oluşturduğundan ilacın sistemik degradasyonunda ana rolü üstlenmektedir^{2,3,22}. Ayrıca sağlıklı kişilerle lösemili hastalara ait plazma deaminaz aktivitesi arasında fark bulunamamış olmakla birlikte lösemik kemik iliği hücrelerindeki deaminaz aktivitesi, plazmadan 100 misli daha fazladır. Bu olay Ara-C deaminasyonunun temel olarak intrasellüler süreç olduğunu göstermekle birlikte sistemik kompartmanlardaki deaminasyonun fazla olması nedeniyle tümör hücrelerindeki deaminasyon nispeten minör bir yol olarak kalmaktadır. Sitozin arabinosidin yarılanma ömrünün kısa olması da göz önüne alındığında, plazma ilaç konsantrasyonlarının aktivasyon süreçleri ve transportun sature olmasında gerekli düzeylerin altına hızla düşmemesi için, ilk önce devamlı infüzyon ardından yüksek dozlarda sık uygulama gündeme gelmiştir^{1,3,20,23}.

Sitozin arabinoside klinik cevabı belirleyen en önemli faktör bu molekülün sitozin arabinozid trifosfatın (Ara-CTP) dönüşümünü etkileyen anabolik ve katabolik enzimlerin relatif aktiviteleridir. İlacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yanısıra klinikte yüksek doz devamlı infüzyon şeklinde uygulanmasına neden olan Ara-C'e rezistan mekanizmaları da tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni dc kinaz enzim eksikliği ve CTP sentetaz aktivitesindeki artmaya bağlı olarak dCTP havuzunun genişlemesi sonucu Ara-CTP'nin DNA sentezi üzerine etkisinin engellenmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Sitozin arabinozid trifosfat için DNA polimerazın azalmış afinitesi, artmış dC deaminaz aktivitesi ile molekülün membran tansportunun azalması sitozin arabinoside dirençten sorumlu diğer mekanizmalardır^{3,20,40}. Ayrıca yapılan invitro çalışmalarda, lenfositlerde Ara-CTP akümülyasyonunun miyeloid blastlara oranla daha az olduğu görülmüş olup bu bulgu ikisi arasında mevcut olan nükleosid taşıyıcı sistem farklılığı ile ilişkilendirilmiştir^{1,4}.

Sitozin arabinosid, 5-20 mg/kg/gün düşük dozda diferensiyede edici etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılırken 100-200 mg/kg/gün standart ve 1000 mg/m²/gün devamlı infüzyon şeklindeki orta doz tedavi kendine klinikte önemli kullanım alanı bulmuştur. Ancak daha sonra Ara-C'nin etkinliğini artırmak ve direnç mekanizmalarının üstesinden gelebilmek amacıyla 1.5-36 gr/m²/gün arasında yüksek doz uygulamaları içeren birçok program önerilmiştir. Akut lösemi tedavisinde yüksek doz Ara-C tanımı, Ara-C farmakolojisine ait bilgilere dayanılarak ortaya konabilmektedir^{3,4}.

2. 6. 2. Klinikte yüksek doz sitozin arabinosid kullanımı : Yüksek doz Ara-C'nin genellikle konvansiyonel dozlardan daha efektif olduğunun görülmesi üzerine bu modelin ilk önce refraktör ve relaps olmuş AML'li hastalara uygulanması sonucunda özellikle relaps gelişmiş hastalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Yüksek doz Ara-C'nin AML'li hastaların yanısıra relaps olmuş yada rezistan akut lenfoblastik lösemili hastalarda etkinliğinin gösterilmesini takiben bu model, tam remisyon oranını ve remisyon süresini artırmak amacıyla tek başına yada diğer ilaç kombinasyonlarını içerecek şekilde kullanılmıştır. Ardından yüksek doz Ara-C, konsolidasyon protokollerinin vazgeçilmez ögesi haline almıştır^{1,22,24}. Ayrıca yüksek doz Ara-C'nin, artmış penetrans ve ilacın BOS'daki farmakokinetik farklılığına bağlı olarak meningeal lokalizasyonlu lösemi olgularında son derece efektif olduğu gösterilmiştir. Bu model çerçevesinde Ara-C, tedavi

edici etkisinin yanısıra santral sinir sistemi relapsları için kemoproflaktik bir ajan olarak da görülebilmektedir.

Yüksek doz Ara-C'nin kullanıldığı rejimlerden yüz güldürücü sonuçlar alınmasını takiben çok sayıda protokolda, etkinliği artırmak amacıyla bu modelin diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyonuna gidilmiştir. Bu protokollerde yüksek doz Ara-C ile birlikte L-asparaginase, fludrabine, mitoksantron, m-Amsacrin ve mitomisin-c kullanılmış olmakla birlikte en başarılı sonuçlar antrasiklin grubu ilaçlar ile yapılan kombinasyonlardan elde edilmiştir^{1,22}. Son zamanlarda yüksek doz Ara-C ile antrasiklin grubu antibiyotiklerin kombinasyonları, AML ve relaps ya da rezistan ALL hastalar için standart indüksiyon rejimi haline gelmiştir²¹.

2. 6. 3. Yüksek doz sitozin arabinoside bağlı toksisite : Yüksek doz Ara-C uygulaması ile artmış etkinliğe, belirgin toksisite ve tedaviye bağlı ölüm olgularının bildirilmesi eşlik etmiştir. Sitozin arabinozid trifosfat ile DNA'ya inkorpore olan Ara-C düzeylerindeki yükselme, artmış sitotoksisite ile korele olup yüksek doz Ara-C'nin bu etkisine self-potansiyalizasyon adı verilmektedir. Yüksek doz Ara-C'nin geçici serebral toksisitesini azaltmak amacıyla infüzyonun en az üç saat içinde yapılması ayrıca diğer hematolojik olmayan yan etkilerinin azaltılabilmesi nedeniyle de doz aralarının 12 saat olması önerilmektedir²².

Yüksek doz Ara-C'ye bağlı olarak klinikte görülen en sık toksisite belirtileri tabloV'de gösterilmiştir^{1,2,21,22}.

Tablo V: Yüksek doz sitozin arabinoside bağlı toksisite belirtileri

- **Hematolojik olanlar :** Nötropeni, trombositopeni, anemi (reversibl)
- **Gastrointestinal olanlar :** Bulantı, kusma, anoreksi, mukozit, gastrointestinal ülserasyonlar, abdominal ağrı, paralitik ileus, diare, reversibl intrahepatik kolestaz
- **Nörolojik olanlar :** Nörotoksisite, serebellar disfonksiyon, konvülsiyon, koma, kişilik değişiklikleri (genellikle reversibl), demans, baş ağrısı, letarji
- **Dermatolojik olanlar :** Makülopapüler döküntüler, saç dökülmesi, akral eritem
- **Diğerleri :** Ateş, keratokonjunktivit, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, pnömonitis intestinalis, hemolitik üremik sendrom, ototoksisite, myalji, kemik-eklem ağrısı, peritonit, pankreatit, vaskülit, perikardit, kardiyomyopati, kolon nekrozu, anaflaktik reaksiyonlar, hiperbilirubinemi ve hepatotoksisite

Yüksek doz Ara-C'nin en sık görülen toksik yan etkisi, mielosupresyon olup olguların %50-60'ında septisemi gelişmektedir. Yaklaşık iki ile dört hafta kadar süren kemik iliği aplazisi süresince proflaktik veya terapötik amaçlı olarak geniş spektrumlu antibiyotik, antiviral ve antifungal ilaçların kullanılmasıyla sepsise bağlı mortalitede belirgin azalma görülmüştür. İnfeksiyon yokluğunda tedavinin tamamlanmasından hemen sonra görülen ateş de sık karşılaşılan bir komplikasyondur^{2,21,22}.

Sitozin arabinosidin bulantı ve kusma şeklindeki gastrointestinal toksik etkileri 5-HT antagonistleri ile kolayca kontrol altına alınabilmekle birlikte gastrointestinal mukozanın ülserasyonları gerek bakteriyemi oluşması için giriş kapısı gerekse kanama odağı olması nedeniyle önem arz etmektedir. İnfant ve çocuklarda daha belirgin olmak üzere yüksek doz Ara-C rejimlerini takiben oluşan diare, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir^{1,2,22}.

Hafifden ortaya değişen derecelerde geçici bilirubin ve transaminaz yüksekliği, mevcut olan hepatotoksisitenin en iyi göstergesi olup bu komplikasyonun insidansı ile ciddiyeti, hem kişisel özelliklerin hem de kümülatif dozların bir sonucu olarak görülmektedir. Hepatik disfonksiyon genellikle hafif, reversibl olup klinik olarak belirgin değildir. Kolestaz ve hepatik vazo-oklüzif hastalık gelişen olgular da bildirilmiştir. Kemoterapinin her siklusu öncesi karaciğer fonksiyon testleri değerlendirmesi yapılmakla birlikte bazı merkezlerce yüksek doz Ara-C tedavisi esnasında günlük karaciğer fonksiyon testleri bakılması önerilmektedir^{1,2,21,22}.

Genellikle tedavinin dört ile sekizinci günleri arasında belirginleşen konjunktivit ve fotofobi, oftalmolojik toksisitenin bir göstergesi olup proflaktik deksametazon veya prednizolon içeren göz damlalarının kullanılması önerilmektedir. Sitozin arabinosid dozuna bağlı olmaksızın ciltte en sık görülen lezyon hafif eritematöz makülopapüler döküntü olup karakteristik olarak kulak arkası, avuç içi ve ayak tabanlarında görülmektedir^{1,2,21}.

Santral sinir sistemi, Ara-C'nin BOS'da yarılanma ömrünün nispeten daha uzun olmasıyla ortaya çıkan akümülyasyon nedeniyle ilacın toksik etkilerine duyarlıdır. Nörotoksisitenin yaşla arttığı saptanmış olmakla birlikte renal fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirenler de vardır. Nörotoksisite, tedavinin üç ile sekizinci günleri arasında dizartri, disdiadokinezi, dismetri ve ataksi ile belirlenen serebellar ya da ensefalopati, psikoz, konvülsiyon ve koma bulguları veren serebral sendrom şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

Serebral yada serebellar disfonksiyona bağlı semptomlar, genellikle ilaç kesildikten sonraki beş gün içinde özölmekle birlikte olguların %30'u normal serebellar fonksiyonlarını tekrar kazanamamaktadır. Santral sinir sistemi toksisitesinden farklı olarak ayrıca periferik nöropati geliştiği bildirilen olgular da vardır^{2,21}.

2. 7. İDARUBİSİN

Antrasiklinler, metabolitleri benzer etkiler oluşturabilen çok sayıda antitümör antibiyotik ajanın yer aldığı bir kemoterapötik gruptur²¹. Doksorubisin, daunorubisin, daktinomisin ve mitoksantron bu grubun bilinen en eski üyeleridir. İdarubisin, etki spektrumunu geliştirmek ve akut ya da kronik toksisiteyi azaltmak amacıyla sentez edilmiş daunorubisin stereoizomeri bir antrasiklidir.

Hücre içine pasif transport yoluyla giren antrasiklin antibiyotikler, etkilerini DNA'ya bağlanarak intercalation yoluyla ortaya koyan bir ilaç sınıfıdır. 4-methoksidaunorubisin analogu olan idarubisinin, tümör hücrelerine invitro sitotoksitesinin diğer antrasiklinlere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir^{41,42}. Daha lipofilik olmasının yanısıra major metaboliti idarubisinol, molekülün potent bir kemoterapötik olarak tanınmasına katkıda bulunmaktadır^{21,41}. Apoptozise yol açabilen idarubisinin antitümöral etkisinde, ortamda artan serbest radikal oluşumunun da rolü vardır²¹.

Kemoterapötik ilaçlara kanser hücrelerinin gösterdiği progresif desensitizasyon ile oluşabilecek ilaç rezistansı açısından idarubisin takip edilmiş ve sorunun sentetik progestinler kullanılarak aşılabileceği gösterilmiştir⁴³. Ancak çoklu ilaç rezistan tümör hücreleri, idarubisine karşı düşük dereceli bir kros-rezistan gösterebilmektedir.

İdarubisin ve metabolitlerinin BOS'na geçişi zayıf olup plazma yarılanma ömrü 10-30 saat arasında değişmektedir^{21,41,44}.

Etki mekanizması diğer antrasiklinler ile benzer olmasına karşın, daunorubisinden dört yada beş misli daha aktif ve kardiyotoksik etkisi ise daha azdır. Hemopoetik ve gastrointestinal doku hücrelerine artmış toksisite göstermekle birlikte, idarubisinin azalmış toksisitesinden superoksit oluşumundaki göreceli azalmanın sorumlu olduğu ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalarda belirgin bir hepatotoksisite oluştuğuna dair bulgu tespit edilememiştir^{21,44,45}.

İdarubisine bağlı en sık görülen yan etkiler tablo VI 'da gösterilmiştir^{21,42,45}.

TabloVI : İdarubisine bağlı görölen yan etkiler

- Myelosupresyon ve sepsis
- Özofajit ve gastrointestinal sistem ülserasyonları
- Hiperürisemi ve ürik asit üropatisi
- Sellülit ve doku nekrozu
- Flebosklerozis
- Anafilaksi ve alerjik reaksiyonlar
- Stomatit
- Diare
- Bulantı ve kusma
- Alopesi
- Kardiyotoksisite ve periferik ödem

Akut myelositer lösemili hastalarda idarubisin ile yapılan faz I-II çalışmalarında, 7-12 mg/m²/gün dozunda üç yada beş günlük tedavilerin %15-25 tam remisyon oranları ile sonuçlandığı ve diğer kemoterapötiklerle kombine edilerek daha önce tedavi almamış olgulara tatbik edildiğinde ise bu oranın %80'lere çıktığı ifade edilmektedir. Bu esnada prospektif faz III randomize çalışmalar yapılarak, daunorubisin yerine idarubisin alan hastalarda daha yüksek tam remisyon oranlarına ve daha uzun remisyon sürelerine ulaşıldığı görölmüştür^{46,47}.

İdarubisinin, AML'li hastaların remisyon indüksiyonu için iyi seğim olduğu genel kabul görmektedir^{21,42,44,45}.

2. 8. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, surrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlar ile bunların sentez suretiyle elde edilen aynı yapıdaki analoglarıdır⁴⁸. Akut lösemi tedavisi için hazırlanan tüm protokollerin merkezinde yer almakla birlikte etkisinin antineoplastik mekanizması tam olarak açıklanamamıştır^{49,50}.

Pediyatrik hematoloji ve onkolojide, kortikosteroidlerin kullanım endikasyonu taşıdığı durumlar şunlardır ;

- Hematoblastozlar
- Malign lenfoma
- Steroid hormona duyarlı tümörler
- Hiperkalsemi
- Radyoterapi ve beyin metazastaları
- Ağrı tedavisinde
- Palyatif tedavide

Kemik iliğinin sitotoksik etkilerden korunması, hematopoezin süratle yeniden başlaması, immun supresyonun sağlanması, genel durumun düzeltilmesi, iştahın uyarılıp psişik stimulan etkilerinden faydalanılması amacıyla akut lösemi tedavisinde kortikosteroidler geniş kullanım alanı bulmaktadır^{51,52}.

Ayrıca kortikosteroidlerin sitostatik ve lenfolitik etkisinden de yararlanılmaktadır. Tedavi esnasında glikoz transportunun önlenmesi, lipid sentezinin azalması, yağ asitleri oksidasyonunun redüksiyonu, aminoasit taşınmasının yavaşlaması, DNA-RNA ve protein sentezlerinin gerilemesi ile metabolizmanın artması hücreyi sitostaza götüren mekanizmalardır. Kortikosteroidler, bu etkilerini neoplastik lenfoid hücrelerdeki sitoplazmik steroid reseptöre bağlanarak ve lenfosit ile çevre hücrelerden menşе alan İL I-II gibi hücre gelişim faktörlerini engelleyerek gerçekleştirmektedir^{48,52,53}.

Her ne kadar kortikosteroid tatbikinden yaklaşık iki ile dört gün sonra lenfosit ve lenfoblastlarda apoptozise yol açan mekanizmanın, tam olarak açıklanamamış olsa da kortikosteroid tarafından aktive edilen bir endonükleaza bağlı hücre çekirdek alterasyonları olduğu düşünülmektedir^{49,52}. Sitostaz fazının reversibl olması nedeniyle, ancak yüksek doz steroid uygulanmasının lösemik hücrelerdeki apoptozisi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca akut miyeloblastik lösemi ve miyelodisplastik sendromlu çocuklardaki ekstramedüller

infiltrasyon boyutlarındaki azalmanın, yüksek doz steroid uygulamasının indüklediği apoptozis ile açıklanabileceği düşünülmüştür^{49,51,52,54,55}

Son yıllarda, kortikosteroidlerin etkinliğini artırmaya yönelik çabaların bir parçası olarak yüksek doz metil prednizolon (YDMP), akut lösemi tedavi protokollerinde önemli yer almaya başlamıştır. Hatta diğer antilösemik ilaçların kullanılmayıp sadece YDMP tedavisi verilen AML'li hastaların klinik ve hematolojik bulgularında belirgin iyileşme görülmüştür^{53,56-58}. Kısa süreli (3-5 gün) yüksek doz metil prednizolon (20-30 mg/kg/gün) uygulanmasının, tedavi süreci ve sonrasındaki lökopenik süreyi belirgin olarak azalttığı görülmüştür. Yüksek doz metil prednizolon tedavisi, granülosit koloni stimülan faktörün dolaşımdaki konsantrasyonunu ve etkinliğini artırmaktadır. Ayrıca miyeloid lösemik hücrelerden salınan ve normal progenitör hücrelerin çoğalmasını engelleyen lösemi-ilişkili inhibitörün oluşumunu engellediği ortaya konulmuştur. Bunun yanısıra YDMP'un, miyeloid lösemik hücrelerin granülosit ve makrofajlara dönüşümünü indüklediğini gösteren morfolojik kanıtlar mevcuttur^{50,53,54,56,57}. Kısa süreli YDMP'un, akut lösemilerde normal miyelopoezi sağlamakta çok etkin olduğu ve lösemik blastların kortikosteroidlere invitro duyarlılığı ile hastalığın relaps riski arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır^{50,53,56}. Ayrıca daha önceki tedavi protokollerinde YDMP'un yer almadığı relaps olmuş hastalarda, YDMP tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir⁵⁷.

Metil prednizolonun koagülasyon parametreleri üzerine olan etkisi araştırılmış ve sadece faktör VIII ile vWf seviyelerinde artma ve fibrinojen düzeylerinde azalma olabileceği ileri sürülmüştür⁵⁴.

2. 9. GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLAN FAKTÖR

Granülosit koloni stimülan faktör, monosit, fibroblast ve endotelial hücrelerde üretilen glikoprotein yapısında bir sitokindir. G-CSF, kemik iliğinde miyeloid öncül hücre maturasyon sürecini hücre bölünmesindeki G ve O fazlarını kısaltarak nötrofil üretim ve salınımını artırmaktadır. Doza bağımlı olarak kemik iliğindeki miyeloid seri elemanlarının olgunlaşmasında azalmaya yol açan G-CSF, ayrıca olgun nörofillerin kemotaksis, fagositoz ve antimikrobisidal aktivite fonksiyonlarını da artırmaktadır⁵⁹⁻⁶¹.

Rekombinant insan G-CSF (rhG-CSF)'i olan filgastrim başta kemoterapiye bağılı miyelosupresyon, idiopatik kronik nötropeni ve miyelodisplastik sendrom olmak üzere 1-70 µg/kg/gün arasında değişen dozlarda kullanılmaktadır^{59,61}. Subkutan ya da intravenöz yolla uygulanan rhG-CSF'in dolaşımdaki yarılanma süresi yaklaşık 3-4 saat kadar olup karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ayrıca rhG-CSF ile klinikte uygulanan diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim ortaya konulamamıştır⁵⁹.

Sağlıklı kişilere 4-6 günlük rhG-CSF uygulanması neticesinde doz bağımlı olarak belirgin sola kayma gösteren nötrofil artışı gözlenmiştir. Tek doz rhG-CSF uygulanması sonrasında ise tatbikin yaklaşık 12. saatinde görülen geçici lökopeniyi yaklaşık 2-3 gün normal değerlerin üstünde seyreden nötrofil sayısındaki artış takip etmektedir⁵⁹. Ayrıca çalışmalarda, 3-4 gün boyunca 10 µg/kg/gün dozunda rhG-CSF uygulanmasından sonra yapılan ölçümler sonucunda nötrofil ve monosit sayısının ortalama sekiz, lenfosit sayısının iki kat arttığı gözlenirken hemoglobin düzeyinde hafif, trombosit sayısında ise istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmalar saptanmıştır^{59,61}.

Rekombinant insan G-CSF, ANLL tedavisinde kullanılmakta olup kemoterapi sonrası gelişen nötropeninin süresini kısalttığı gösterilmiştir. rhG-CSF'in aynı zamanda bu hastalarda tedavi sonrası gelişen ciddi enfeksiyonlarda ateş süresini ve antibiyotik kullanımına olan gereksinimi azalttığı bildirilmiştir⁶⁰.

Çalışmalarda granülosit koloni stimülan faktör uygulamasının koagülasyon sistemi üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir. Ayrıca G-CSF'ün uygulanması sürecinde hiperkoagülasyon ile ilişkili klinik bulgu ya da trombotik bir komplikasyon geliştiği bildirilmemiştir⁶¹. G-CSF'in biyokimyasal parametreler üzerinde oluşturduğu

değişiklikler alkalin fosfataz, laktat dehidrogenaz, ürik asit seviyelerinde artış olurken serum potasyum ve kolesterol düzeylerinde ise azalma olmasıdır⁵⁹.

Kemik ağrıları, miyalji, baş ağrısı, halsizlik, kusma, anksiyete, anoreksi, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, cilt döküntüleri, kilo alımı ve ateş kısa dönemde doza bağımlı olarak ortaya çıkan yan etkilerdir. G-CSF kullanımına bağılı olarak uzun dönemde görülen yan etkiler ise AML ve miyelodisplastik sendrom gelişimine yatkınlık ile osteopenidir^{59,60}.

2. 10. ETOPOSİT (VP 16)

Podofilotoksin türevi semisentetik bir molekül olan etoposid, DNA sentezini inhibe ederek hücrelerin mitozu girmelerine engel olmakla birlikte aynı zamanda tubuline bağlanarak mitozu metafazda durdurabilmektedir. Başta akut lösemi ve lenfomalar olmak üzere nöroblastom, rabdomyosarkom, Ewing's sarkom, germ hücreli tümör ile beyin tümörü gibi çocukluk çağı malignitelerinin tedavisinde etoposid geniş kullanım alanı bulmaktadır^{19-21,62}.

Suda eriyebilirliği zayıf olan etoposidin, intravenöz tatbikinden önce %5 dekstroz ya da %0,9'luk serum fizyolojik ile 0,4 mg/dl olacak şekilde dilue edilmesi ve hipotansif etkisinden kaçınmak için ilacın 30-60 dakikalık sürede uygulanması önerilmektedir. Oral biyoyararlanımı zayıf olan molekül, büyük çapta metabolize edilip metabolitleri başlıca renal yolla atılmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmekle birlikte karaciğer disfonksiyonu olanlarda benzer bir yaklaşım gerekmemektedir. Çocukluk çağında ortalama 26 ml/dakika/m²'lik klirens sahip olan etoposidin BOS'a geçişi de zayıf bulunmuştur²⁰. Sistemik dolaşımda büyük oranda albümine bağlı olarak bulunan etoposidin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir^{19,20,62}.

Antitümör aktivitesinin doz bağımlı olduğu bilinen etoposidin yine doza bağımlı olarak ortaya çıkan en büyük yan etkisi miyelosupresyondur. Saç dökülmesi, bulantı, kusma, flebit, mukozit ve hafif periferik nöropati ilacın bilinen diğer yan etkileri olup doz bağımlı olmayan hipersensitivite reaksiyonlarıyla klinisyenler sıkça karşılaşabilmektedir^{19,20,21}.

Kemoterapi protokollerinde geniş kullanım alanı bulmasına karşın etoposide bağlı olarak koagülasyon parametrelerinde değişiklik meydana geldiği veya tromboembolik komplikasyonlar geliştiği bildirilmemiştir⁶².

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Hematoloji Bilim Dalı'nda Nisan 1999-Nisan 2000 tarihleri arasında yeni akut non-lenfoblastik lösemi tanısı alan ve indüksiyon tedavisine dirençli olduğu ya da relaps geliştiği saptanan akut lenfoblastik lösemili toplam 12 hasta alındı. Hastalara lösemi tanısı klinik bulgular, rutin hematolojik-biyokimyasal ölçümler, periferik yayma incelemesi, kemik iliği aspirasyonu preparatlarının morfolojik, histokimyasal (Sudan, PAS, peroksidaz boyaları) ve immunfenotiplendirme ile değerlendirilmesi sonucu konuldu. Yeni ANLL tanısı alan 8 ve refrakter ya da relaps olduğu saptanan 4 ALL'li hastaya toplam 28 kür metil prednizolon, Ara-C, etoposid, idarubisinden oluşan MAVİ protokol tedavisi verildi. Bu 12 hastanın, tekrarlayan kürleri esnasında numuneler alınmaya başladıktan sonra kan ürünleri aldığı veya infeksiyon geliştiği saptanan üç kürü çalışma dışı bırakıldı.

Tablo VII. Mavi protokol uygulama şeması

0. saat	12. saat	24. saat	36. saat
İdarubisin 12 mg/m ²	Ara-C 1,5 mg/m ²	İdarubisin 12 mg/m ²	Ara-C 1,5 mg/m ²

↓

84. saat	72. saat	60. saat	48. saat
Ara-C 1,5 mg/m ²	Ara-C 1,5 mg/m ²	Ara-C 1,5 mg/m ²	Ara-C 1,5 mg/m ²

↓

86. saat	5-9. gün	10-15. gün	21. gün
Metil Prednizolon 100mg/kg	Metil Prednizolon 100mg/kg	G-CSF 10/μg/kg	Etoposid 8 mg/kg

Tüm hastaların tedavi öncesinde anamnezleri alınarak yaş, cinsiyet, French-American-British sınıflamasına göre lösemi tipi, tedavi dönemi ve mevcutsa relaps bulguları kaydedildi. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak enfeksiyon bulgusu olanların tedavileri ertelendi. Tedavi öncesinde hastaların tam kan sayımları yapılarak periferik yayma bulguları değerlendirildi. Aynı zamanda serum BUN, kreatinin, ALT, AST, total protein, albümin ile total ve direkt bilirubin düzeylerine bakıldı. Total nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'ün üstünde, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal düzeyde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedaviden bir hafta önce ve sonrasındaki dönemde başka bir medikal tedavi ve kan ürünü verilmedi.

Hastalara tedaviden 24 saat önce başlayıp tedavi esnasında da devam edecek şekilde $3000 \text{ ml}/\text{m}^2$ 'den intravenöz sıvı tedavisi verildi. Olgulara 500 cc %5 Dekstroz içinde iki saatlik sürede intravenöz infüzyonla toplam altı doz Ara-C, $1500 \text{ mg}/\text{m}^2/12$ saat olacak şekilde uygulandı. Sitozin arabinosid ile kombine olarak ilk gün içinde iki doz $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den idarubisin, bir saatlik intravenöz infüzyonla tatbik edildi. Takiben hastalara 86. saatte $100 \text{ mg}/\text{kg}$ metil prednizolon intravenöz bir kez ve 5-9. günlerde $100 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ dozunda metil prednizolon oral olarak verildi. Tedavinin 10 ile 15'inci günlerinde $10 \text{ µg}/\text{kg}/\text{gün}$ olacak şekilde G-CSF toplam altı doz uygulandı.

Tedavi sonrası hastalar kanama, enfeksiyon, nörolojik sistem bulguları, idrar çıkarımı ve gelişebilecek diğer muhtemel komplikasyonlar açısından takibe alındı. Kusması olan hastalara antiemetik ilaçlar uygulandı. Enfeksiyon tespit edilen hastaların kültürleri alınarak gerekli antibiyotik tedavisi başlandı ve bu olgular çalışma dışında bırakıldı.

Hastalardan tedavi öncesinde, tedavinin 24. saatinde, metil prednizolon uygulanması öncesi ve sonrasıyla 15. günde olmak üzere toplam beş defa PT, PTT, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, protein C, protein S, antitrombin III, doku plazminojen aktivatörüne (t-PA) bakılması amacıyla venöz ponksiyon yöntemiyle kan örnekleri alındı. Her olguda 1.8 ml kan, 0.2 ml %3.2 (0.109 M) trisodyum sitrat içeren tüplere (EDTA'lı tüp) alınıp 3000 rpm.'de 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Koagülasyon testleri ile antikoagülan proteinlerin tayini için alınan plazma örnekleri çalışılana dek -70°C 'de saklandı. Aynı günlerde tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek

fonksiyon testlerini değerlendirmek amacıyla kan örnekleri alındı ve tedavi sonrası gerekli görölen durumlarda ileri incelemeler yapıldı.

Bekletmenin uygun koşullarda gerçekleşip gerçekleşmediğini görebilmek amacıyla (internal standart) çalışmaya, kan örnekleri aynı yöntemlerle alınıp korunan ve benzer yaş, cinsiyet dağılımına sahip tümü A Rh+ kan grubundan 10 sağlıklı çocuk dahil edildi. Ayrıca bekletmenin koagülasyon proteinlerinin aktivitesi üzerine etkisi olup olmadığını ortaya koyabilmek için aynı sağlıklı çocuklara ait kan örnekleri bekletilmeden çalışılarak korunan numune değerleri ile karşılaştırıldı.

Tedaviye bağlı toksisiteyi değerlendirmede WHO'nun önerdiği akut ve subakut toksik etki değerlendirme cetveli kullanıldı⁶².

Hastanemiz hematoloji laboratuvarında değerlendirilen tetkiklerden PT, PTT, fibrinojen, protein C, protein S koagülometrik; fibrin yıkım ürünleri latex; AT III türbülometrik, t-PA ise ELISA yöntemiyle çalışıldı. Koagülasyon proteinlerinin ölçümleri için Diagnostica-Stago firmasının STA Compact adlı cihazı kullanıldı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında standart yöntemlerle ölçüldü.

Protrombin zamanının değerlendirilmesinde, Diagnostica-Stago firmasının STA-Neoplastine Cl Plus kiti kullanıldı. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, yine aynı firmanın STA-C.K. Prest kiti kullanılarak çalışıldı. Bu kitlerin prospektüslerinde PT için verilen normal değerler 11-17 saniye iken PTT için 26-37 saniyedir.

Plazma fibrinojeni, Clauss yöntemiyle STA-Fibrinogen kiti kullanılarak çalışıldı. Bu yöntemle sağlıklı kişilerde verilen normal değerler 146-380 mg/dl arasındadır.

Fibrin yıkım ürünleri, latex yöntemi (Diagnostica Stago Labs, Asnieres/Seine, France) ile değerlendirildi. Bu testte 500 ng/ml'nin altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir.

Protein C değerleri, Staclot protein C (Diagnostica Stago Labs, Asnieres/Seine, France) kiti kullanılarak elde edildi. Kite ait prospektüste verilen normal değerler %70-130 arasında değişmektedir.

Protein S tayini için, Staclot protein S (Diagnostica Stago Labs, Asnieres/Seine, France) kiti kullanıldı. Bu testte, %65-140 arasında değişen değerler normal kabul edilmektedir.

Antitrombin III ölçümü, STA-Stachrom AT III kiti kullanılarak sentetik kromojenik substrat metoduyla yapıldı. Bu testte elde edilen %80-120 arasındaki değerler normal kabul edilmektedir.

Doku plazminojen aktivatörü düzeyleri, Asserachrom t-PA kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Bu kite ait prospektüste verilen normal değerler 1-12 ng/ml arasındadır.

Çalışmaya alınan hastaların istatistiksel analiz sonuçları, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı kullanılarak elde edildi. Gruplar arası koagülasyon, hematolojik, biyokimyasal parametre verileri karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. Gruplar arası cinsiyet ve gruplar arası FYÜ değerlerini karşılaştırmada ise anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilerek Kİ-Kare testinden yararlanıldı. Her bir grubun tedavi öncesi, 24. saat, metil prednizolon öncesi, metil prednizolon sonrası ile 14. günlerde yapılan örnekleme düzeylerini zamana göre karşılaştırırken Friedman testi kullanıldı ve bu test sonucunda anlamlı fark elde edilenlere daha ileri tetkik amacıyla Wilcoxon Sum W testi uygulandı. Friedman testinde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ ve Wilcoxon Sum W testinde $p < 0,005$ olarak kabul edildi. Ayrıca gruplar arası ilişki olup olmadığını araştırmada Spermian Correlation Coefficients testinden faydalanıldı. Verilerin ortalama değerleri Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterildi.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalında yeni tanı ANLL'li ve dirençli ya da relaps olduğu saptanan ALL'li 12 hastaya verilen toplam 25 kür MAVİ protokol tedavisinin koagülasyon proteinleri üzerine olan etkisi araştırıldı.

Tedavi alan 12 hastanın 5'i kız (%41,5), 7'si erkek (%58,5) idi. Hastaların tedavi uygulandığı andaki yaşları 4 ile 16 yaş arasında (ortalama $9,54 \pm 0,7$ yaş) değişiyordu.

ANLL tanısı alan 8 hastanın 3'ü (%38) AML M1 ve 2'si AML M5 (%26) iken birer hasta AML M2 (%12), AML M3 (%12), AML M4 (%12) tipinde idi. Bu hastalardan 5'i (%62,5) ilk kür tedaviden sonra remisyona girdi. Ardından bu 5 hastanın birine 3, ikisine 2 ve diğerine 1 olmak üzere 8 kür daha konsolidasyon amaçlı MAVİ protokol tedavisi uygulandı. Üç hasta (%37,5), toplam 5 kür tedavi uygulanmasına rağmen remisyona girmedi.

Relaps olduğu saptanan 4 akut lenfoblastik lösemili hastanın 2'si ALL L1, 2'si ALL L2 tipinde idi. Bu hastalara toplam 7 kür MAVİ protokol tedavisi uygulandı. İki hasta (%50) ilk kürden sonra remisyona girdi. Bu hastalardan biri bir, diğeri ise iki kür daha konsolidasyon amaçlı MAVİ protokol tedavisi aldı. İki hasta (%50) ise remisyona girmedi.

Hastaların tedavi öncesi yapılan fizik muayenesinde sırasıyla peteşi 9 hastada (%75), splenomegali 6 hastada (%50), hepatomegali 5 hastada (%41) ve lenfadenopati 4 hastada (%33) mevcut idi.

Tüm hastaların hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre hemoglobin, beyaz küre, total nötrofil, trombosit değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği görüldü ($p < 0,05$). Tedavi süresince bakılan tüm hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$) beyaz küre, total nötrofil, trombositlerin sadece 24. saat, metil prednizolon öncesi ile metil prednizolon sonrası bakılan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).

İlk kez tedavi alan hastaların tedavi süresince bakılan tüm hematolojik parametrelerinde, tedavi öncesine göre anlamlı azalmanın olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Hastaların hemoglobin değerlerinin tedavi süresince yapılan örneklemelerde istatistiksel azalma gösterdiği saptandı ($p < 0,05$). Beyaz küre, total nötrofil, trombosit değerlerinde ise,

24. saatten başlayıp metil prednizolon sonrasına kadar devam eden düşüş gözlemlendi ($p<0,05$). Beyaz küre, total nötrofil, trombosit için metil prednizolon sonrası ile 14. günlerdeki değerler arası değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak tedavi verilen hastalara ait hemoglobin değerlerinin, tedavi süresince yapılan ölçümlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği ve aynı anlamlı azalmanın tedavi süresince yapılan örneklemeler arasında da mevcut olduğu görüldü ($p<0,05$). Tedavi öncesi beyaz küre, total nötrofil, trombosit değerleri ile tedavi süresince elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalmanın olduğu saptandı ($p<0,05$). Bu parametrelerin 24. saat, metil prednizolon öncesi ile metil prednizolon sonrası bakılan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu ($p<0,05$) ve aynı değişimin metil prednizolon sonrası ile 14. günde yapılan ölçümler arasında bulunmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastaların, tedavi öncesi ve 24. saatte beyaz küre sayıları remisyonda olan hastalara göre daha yüksek ($p<0,05$) iken, trombosit sayıları ise daha düşük ($p<0,05$) olarak bulundu. Hemoglobinin 14. gün değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Tedavi alan tüm hastaların tedavi öncesi, 24. saat, metil prednizolon öncesi ve metil prednizolon sonrası ile 14. günlerdeki beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin, trombosit sayıları tablo VIII 'de, ilk kez ve remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi alan hastaların hematolojik parametreleri tablo IX-X'da gösterilmiştir.

Tablo VIII: Tüm hastaların beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin, trombosit değerleri

Parametre	Tedavi Öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
Hb (gr/dl)	10,7 ± 0,2	10,0 ± 0,2	8,6 ± 0,2	7,5 ± 0,2	6,3 ± 0,2
BK (mm ³)	18803 ± 4737	12142 ± 3134	2052 ± 883	555 ± 276	667 ± 262
TN (mm ³)	4908 ± 686	3282 ± 436	1191 ± 163	354 ± 91	374 ± 111
Tro (mm ³)	197984 ± 27920	160500 ± 18843	97588 ± 11725	40152 ± 7554	323098 ± 11606

Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, TN: total nötrofil, Tro: trombosit

Tablo IX: İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastaların beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin, trombosit değerleri

Parametre	Tedavi Öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
Hb (gr/dl)	11,1 ± 0,3	10,6 ± 0,2	8,8 ± 0,3	7,8 ± 0,3	6,7 ± 0,2
BK (mm ³)	29448 ± 8986	19372 ± 5910	2891 ± 1706	647 ± 747	824 ± 167
TN (mm ³)	4730 ± 1088,1	3162 ± 745,0	1347 ± 166,2	402 ± 146,2	379 ± 38,4
Tro (mm ³)	121833 ± 27325	106983 ± 21127	75775 ± 15545	45058 ± 12246	21300 ± 6620

Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, TN: total nötrofil, Tro: trombosit

Tablo X: Remisyonda olan hastaların beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin, trombosit değerleri

Parametre	Tedavi Öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
Hb (gr/dl)	10,6 ± 0,4	10,06 ± 0,3	8,52 ± 0,2	7,17 ± 0,2	5,85 ± 0,2
BK (mm ³)	8976 ± 1104	5455 ± 702	1213 ± 428	463 ± 132	510 ± 180
TN (mm ³)	5072 ± 896	3394 ± 510	1035 ± 278	307 ± 84	370 ± 124
Tro (mm ³)	268276 ± 38841	209900 ± 23755	118092 ± 15852	35623 ± 9445	35642 ± 21512

Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, TN: total nötrofil, Tro: trombosit

Çalışmaya alınan hastalarımızda yapılan örneklemelerdeki aynı yöntemlerle alınıp korunan sağlıklı çocuklara ait koagülasyon protein değerleriyle, aynı hastalara ait bekletilmeden çalışılan numune değerleri arasında istatistiksel olarak anlam taşıyan bir farklılık saptanmadı. Bu sonuç hastalardan örnek alınması ile çalışılması arasında geçen süre zarfında numunelerin iyi korunduğunu ve bekletmenin koagülasyon proteinlerinin aktivitesi üzerine belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların, tedavi öncesi protein C, protein S, FYÜ ve t-PA değerleriyle kontrol grubu olarak alınan çocukların bu koagülasyon proteinleri arasında belirgin farklılığın olduğu görüldü ($p < 0,001$). Protokolün uygulanması esnasında sadece

protein C seviyeleri, tedavi öncesine göre metil prednizolon tedavisi öncesi dönemde azalma gösterdi ($p<0,05$) ve bu dönemden sonra yapılan ölçümlerde seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi fibrin yıkım ürünleri ve t-PA düzeyleri normal sınırların üzerinde olup tedavi süresince plazma seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ya da azalma görülmedi ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastaların protein S düzeyleri yapılan tüm örneklemelerde normal sınırların altında idi ve tedavi süresince bu seviyelerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$). Plazma antitrombin III, PT, PTT ve fibrinojen seviyeleri tedavi öncesi ve süresince normal idi.

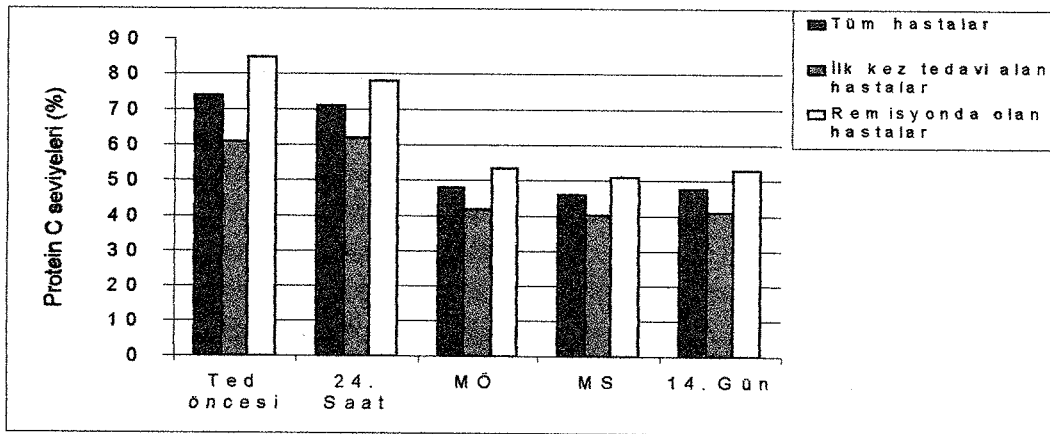
İlk kez tedavi alan hastaların tedavi öncesi protein C, protein S, FYÜ ve t-PA seviyeleriyle kontrol grubu düzeyleri arasında belirgin farklılığın olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Bu hastalara ait protein C seviyeleri, tedavi öncesine göre metil prednizolon öncesi dönemde azaldı ($p<0,05$) ve sonraki tedavi süresince aynı düşük seviyelerde kaldı. Protein S normal sınırların altında, t-PA ve FYÜ normal sınırların üstünde iken tedavi süresince bu parametrelerin seviyelerinde değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Antitrombin III, PT, PTT ve fibrinojen değerleri normal sınırlar içerisinde olup tedavi süresince ölçülen düzeyleri benzer seviyelerde bulundu.

İlk kez tedavi alan hastalardaki kadar belirgin olmasa da, remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak tedavi verilen hastaların tedavi öncesi protein C, protein S, FYÜ ve t-PA seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, belirgin farklılığın olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Protein C değerleri, tedavi öncesine göre metil prednizolon öncesi dönemde azalma gösterdi ($p<0,05$) ve ardından tedavi süresince seviyelerinde değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). İlk kürden sonra remisyona girdiği saptanan yeni tanı iki ANLL'li hastanın birisine iki, diğerine ise üç kür daha konsolidasyon amaçlı olarak tedavi uygulandı. Konsolidasyon amaçlı iki kür tedavi uygulanan hastanın, tanı anındaki protein C seviyesi %67 iken ilk kür bittikten 32 gün sonra tatbik edilen ikinci kür öncesinde protein C seviyesi %77 ve ikinci kürden 39 gün sonra başlanan üçüncü kür öncesinde ölçülen düzeyi ise %74 olarak bulundu. Konsolidasyon amaçlı olarak üç kür tedavi alan hastanın ise tanı anındaki protein C düzeyi %51 iken bu molekülün ilk kür bittikten 35 gün sonra başlanan ikinci kür öncesinde ölçülen düzeyi %115, ikinci kür bittikten 42 gün sonraki üçüncü kür öncesinde ölçülen düzeyi %58 ve 43 gün sonraki dördüncü kür öncesinde kaydedilen düzeyi %62 idi. Relaps geliştiği saptanan ALL'li hastaların birisinde ilk anda bakılan protein C seviyesi %81 iken remisyona girdiği görüldükten 39 gün sonra

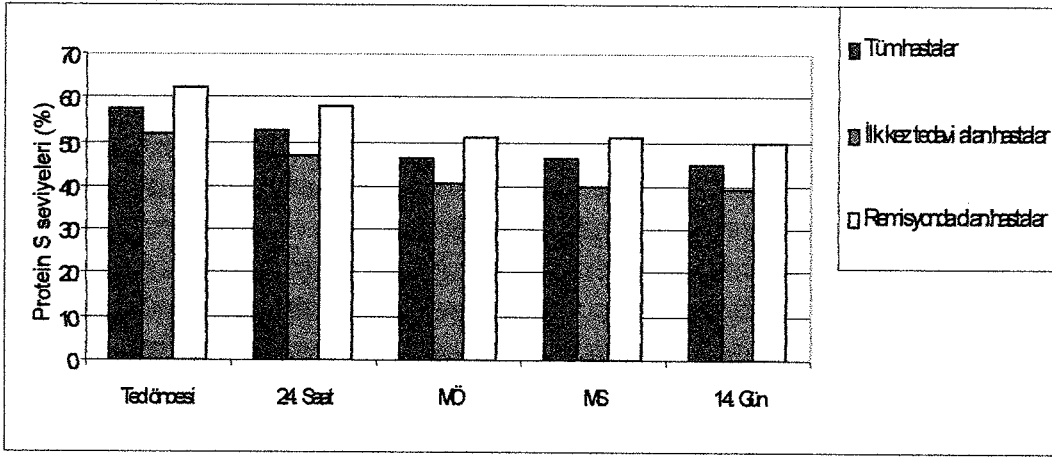
konsolidasyon amaçlı olarak aldığı ikinci kür öncesinde ölçülen seviyesinin %83, ikinci kürden 44 gün sonra aldığı üçüncü kür öncesinde ölçülen düzeyinin ise %71 olduğu görüldü. Tedavi öncesinde protein S değerleri normal sınırların altındaydı ve tedavi süresince seviyelerinde farklılık görülmedi. Doku plazminojen aktivatör ve FYÜ seviyeleri tedavi öncesinde ve sürecinde normal sınırların üstünde seyretti. Tedavi öncesinde antitrombin III, PT, PTT ve fibrinojen düzeyleri normal sınırların içerisinde olup tedavi sonuna dek yaklaşık aynı seviyelerde kaldı ($p>0,05$).

İlk kez tedavi alanlar ile remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastalar karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde protein C ve t-PA, tedavinin 14. gününde ise t-PA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). İlk kez tedavi alan hastaların tüm fibrin yıkım ürün değerleri, remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastaların değerlerinden daha yüksekti ($p<0,05$). Her iki grup arasında antitrombin III, PT, PTT ve fibrinojen düzeyleri açısından fark bulunmadı ($p<0,05$).

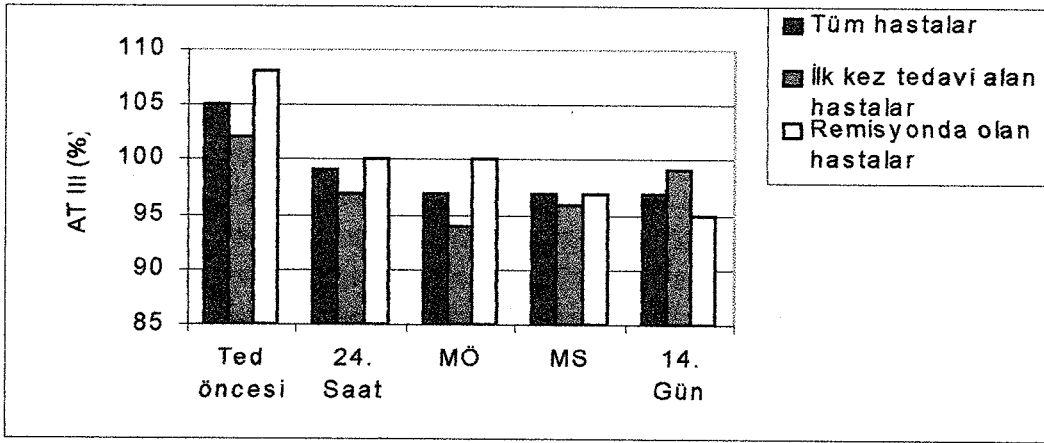
Tüm hastaların koagülasyon protein seviyeleri tablo XI'de, ilk kez tedavi alan ve remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastaların koagülasyon parametreleri ise tablo XII-XIII'de gösterilmiştir. Ayrıca her gruptaki hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ek tablo XVI, XVII ve XVIII'de sunulmuştur. Tüm olgu ve gruplara ait koagülasyon protein seviyeleri ile bunlar arasındaki farklar grafik 1-6'da gösterilmiştir.



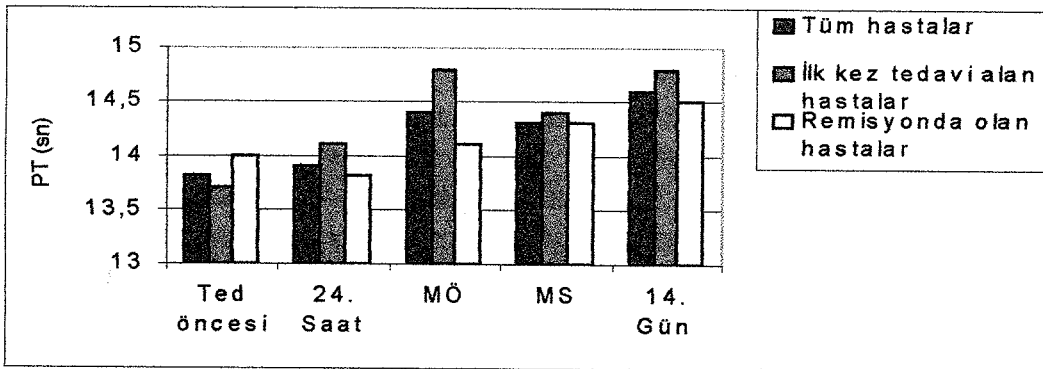
Grafik 1: İlk kez tedavi alan ve remisyondaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların protein C seviyeleri



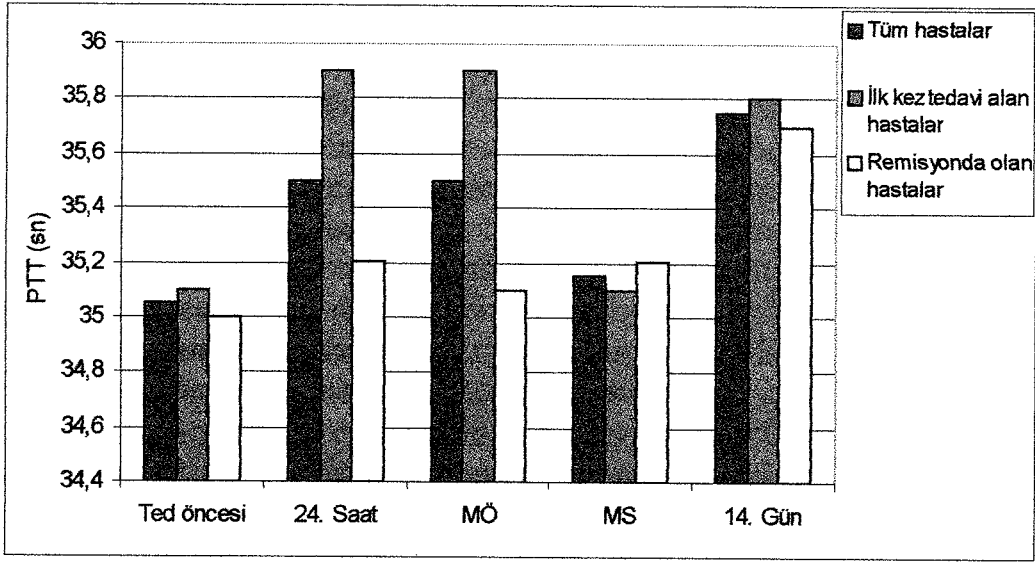
Grafik 2: İlk kez tedavi alan ve remisyonunda olan hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların protein S seviyeleri



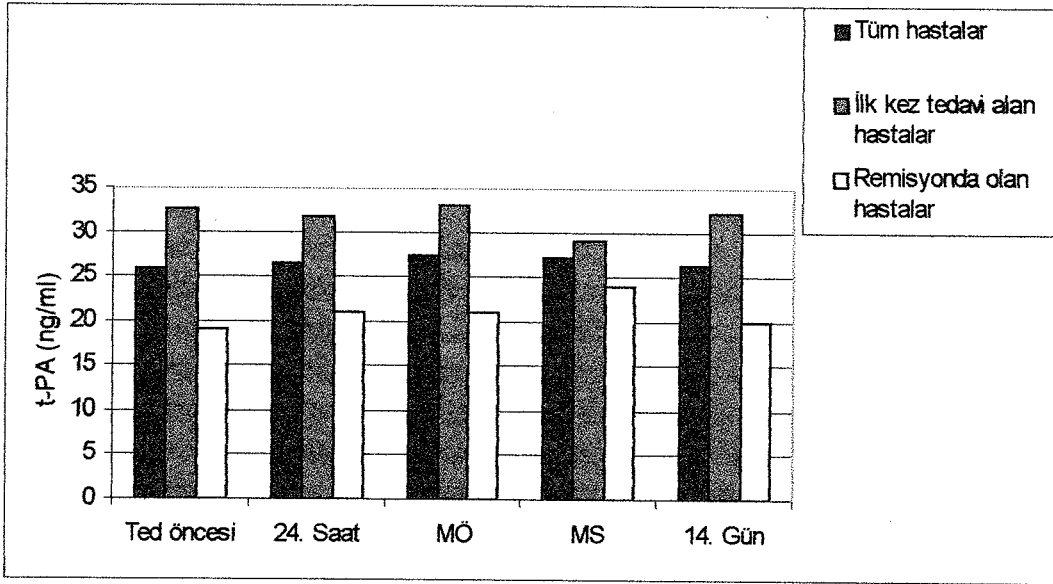
Grafik 3: İlk kez tedavi alan ve remisyonunda olan hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların AT III seviyeleri



Grafik 4: İlk kez tedavi alan ve remisyonunda olan hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların PT değerleri



Grafik 5: İlk kez tedavi alan ve remisyondaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların PTT değerleri



Grafik 6: İlk kez tedavi alan ve remisyondaki hastalar ile çalışmaya alınan tüm olguların t-PA değerleri

Tablo XI: Tüm hastaların ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi

Parametre	Kontrol	Bekletilmiş Kontrol	Tedavi öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
PC (%70-130)	109,2 ± 5,1	105,0 ± 6,3	74,0 ± 4,5	70,9 ± 4,2	48,1 ± 2,8	46,1 ± 4,9	47,6 ± 4,3
PS (%65-140)	97,1 ± 3,8	92,0 ± 4,5	57,5 ± 4,9	52,8 ± 5,2	46,4 ± 3,4	46,2 ± 3,3	44,8 ± 2,9
ATIII (%80-120)	106,5 ± 3,9	108,0 ± 3,3	105,5 ± 3,0	99,2 ± 3,0	97,5 ± 2,9	97,1 ± 2,8	97,4 ± 3,4
FİB (146-380) mg/dl	291,4 ± 20,0	288,0 ± 22,5	285,1 ± 19,6	297,1 ± 23,2	280,8 ± 17,8	298,4 ± 24,7	310,8 ± 31,8
FYÜ (0-500 ng/ml)	% 100 (0-500)	% 100 (0-500)	%81 500-1000 %19 0-500	%77 500-1000 %23 0-500	%77 500-1000 %23 0-500	%84 500-1000 %16 0-500	%88 500-1000 %12 0-500
PT (11-17 sn)	13,5 ± 0,5	13,7 ± 0,7	13,8 ± 0,5	13,9 ± 0,4	14,4 ± 0,4	14,3 ± 0,5	14,6 ± 0,6
PTT (26-37 sn)	34,1 ± 0,7	34,7 ± 1,1	35,1 ± 0,3	35,5 ± 0,6	35,5 ± 0,7	35,1 ± 0,8	35,7 ± 0,7
t-PA (1-12 ng/ml)	7,1 ± 2,1	6,4 ± 2,5	25,8 ± 2,2	26,6 ± 3,5	27,3 ± 3,2	27,2 ± 1,5	26,3 ± 2,1

PC: Protein C, PS: Protein S, ATIII: Antitrombin III, FIB: Fibrinojen, FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü

Tablo XII: İlk kez tedavisi verilen hastaların ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi

Parametre	Kontrol değerleri	Bekletilmiş Kontrol	Tedavi öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
PC (%70-130)	109,2 ± 5,1	105,0 ± 6,3	61,1 ± 4,2	62,0 ± 5,2	42,3 ± 3,4	40,3 ± 5,3	41,1 ± 4,6
PS (%65-140)	97,1 ± 3,8	92,0 ± 4,5	52,4 ± 7	47,2 ± 6,9	40,6 ± 4,4	40,0 ± 4,5	39,0 ± 3,7
ATIII (%80-120)	106,5 ± 3,9	108,0 ± 3,3	102,1 ± 4,9	97,4 ± 4,7	94,1 ± 3,4	96,0 ± 3,2	99,0 ± 3,5
FİB (146-380) mg/dl	291,4 ± 20,0	288,0 ± 22,5	274,2 ± 26,9	294,3 ± 31,6	278,5 ± 19,7	288,1 ± 37,1	301,0 ± 37,4
FYÜ (0-500 ng/ml)	% 100 (0-500)	% 100 (0-500)	%92 500-1000 %8 >1000	%92,6 500-1000 %16 >1000	%92 500-1000 %16 >1000	%92 500-1000 %8 >1000	%100 500-1000
PT (11-17 sn)	13,5 ± 0,5	13,7 ± 0,7	13,7 ± 0,7	14,1 ± 0,6	14,8 ± 0,4	14,4 ± 0,6	14,8 ± 0,9
PTT (26-37 sn)	34,1 ± 0,7	34,7 ± 1,1	35,1 ± 0,5	35,9 ± 0,8	35,9 ± 1,2	35,1 ± 1,4	35,8 ± 0,9
t-PA (1-12 ng/ml)	7,1 ± 2,1	6,4 ± 2,5	32,7 ± 3,2	31,9 ± 6,2	33,1 ± 5,7	29,0 ± 2,4	32,0 ± 2,3

PC: Protein C, PS: Protein S, ATIII: Antitrombin III, FİB: Fibrinojen, FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü

Tablo XIII: Remisyondaki hastaların ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi

Parametre	Kontrol	Bekletilmiş Kontrol	Tedavi öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
PC (%70-130)	109,2 ± 5,1	105,0 ± 6,3	85,0 ± 6,4	78,1 ± 5,9	53,4 ± 4,0	51,0 ± 7,1	53,0 ± 7,1
PS (%65-140)	97,1 ± 3,8	92,0 ± 4,5	62,4 ± 7,0	58,5 ± 7,8	51,2 ± 4,8	51,0 ± 4,4	50,1 ± 4,0
ATIII (%80-120)	106,5 ± 3,9	108,0 ± 3,3	108,9 ± 3,7	100,1 ± 4,1	100,2 ± 4,6	97,4 ± 4,7	95,5 ± 5,8
FİB (146-380) mg/dl	291,4 ± 20,0	288,0 ± 22,5	295,1 ± 29,2	299,3 ± 35,1	283,1 ± 29,8	307,5 ± 34,1	319,1 ± 52,3
FYÜ (0-500 ng/ml)	% 100 (0-500)	% 100 (0-500)	%70 500-1000 %30 0-500	% 70 500-1000 % 30 0-500	%70 500-1000 %30 0-500	%76 500-1000 %24 0-500	%76 500-1000 %24 0-500
PT (11-17 sn)	13,5 ± 0,5	13,7 ± 0,74	14,0 ± 0,7	13,8 ± 0,7	14,1 ± 0,6	14,3 ± 0,9	14,5 ± 0,7
PTT (26-37 sn)	34,1 ± 0,7	34,7 ± 1,1	35,0 ± 0,4	35,2 ± 0,7	35,1 ± 0,7	35,2 ± 1,1	35,7 ± 0,7
t-PA (1-12 ng/ml)	7,1 ± 2,1	6,4 ± 2,5	19,2 ± 2,9	21,0 ± 3,3	21,1 ± 2,7	24,1 ± 1,9	20,0 ± 2,7

PC: Protein C, PS: Protein S, ATIII: Antitrombin III, FİB: Fibrinojen, FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü

Çalışmaya alınan tüm hastalarda tedavi süresince çalışılan biyokimyasal parametrelerden sadece BUN, total protein, albümin ile total ve direkt bilirübin değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Total protein düzeylerinde tedavi öncesine göre, metil prednizolon sonrası dönemde ve albümin seviyelerinde ise metil prednizolon öncesinde başlayarak tedavinin 14. gününe kadar devam eden azalma olduğu saptandı ($p<0,05$). Tedavi öncesine göre total bilirübin değerlerinde metil prednizolon öncesi dönemde, direkt bilirübin seviyelerinde ise metil prednizolon sonrası dönemde başlayan artışın olduğu görüldü ($p<0,05$). Metil prednizolon öncesi ve sonrası BUN değerleri tedavi öncesine göre yüksek olarak bulundu ($p<0,05$).

İlk kez tedavi alan grubun metil prednizolon sonrası ve 14. gün total protein seviyelerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,05$). Albümin değerlerinde ise metil prednizolon öncesi dönemde başlayan düşüşün tedavi süresince devam ettiği gözlemlendi ($p<0,05$). Tedavi öncesine göre, tedavinin 14. gününde bakılan total ve direkt bilirübin seviyelerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı kemoterapi alan hastaların total protein ve albümin düzeyleri, tedavi sürecinde tedavi öncesine göre ilk kez tedavi alan hastaların değerlerine benzer düşüşler gösterdi ($p<0,05$). Total bilirübin seviyelerinde tedavi öncesine göre metil prednizolon öncesi, metil prednizolon sonrası, 14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu ve direkt bilirübin seviyelerindeki artışın ise metil prednizolon sonrası dönemden itibaren anlam kazandığı görüldü ($p<0,05$). İlk kez tedavi alan ve remisyonda olup konsolidasyon amaçlı kemoterapi uygulanan hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında, sadece metil prednizolon sonrası dönemde bakılan direkt bilirübin seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tüm hastaların biyokimyasal parametreleri tablo XIV'de, ilk kez tedavi alan ve remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastaların biyokimyasal parametreleri ise tablo XV-XVI'da gösterilmiştir.

Tablo XIV: Tüm hastaların tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
BUN *	9,4 ± 0,8	9,5 ± 1,0	14,1 ± 1,2	13,7 ± 0,8	11,8 ± 1,4
Kreatinin*	0,48 ± 0,1	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,02	0,48 ± 0,02	0,5 ± 0,02
T.Protein **	6,66 ± 0,1	6,46 ± 0,11	6 ± 0,11	5,78 ± 0,1	5,52 ± 0,1
Albümin**	3,9 ± 0,08	3,83 ± 0,07	3,53 ± 0,07	3,3 ± 0,08	3,07 ± 0,01
T. Bilirübin*	0,38 ± 0,01	0,46 ± 0,04	0,61 ± 0,06	0,68 ± 0,07	0,86 ± 0,1
D.Bilirübin*	0,08 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,18 ± 0,04	0,29 ± 0,1
AST***	29,5 ± 2,3	30,7 ± 2,2	34 ± 3	33,7 ± 4,43	27,5 ± 3,3
ALT***	23,6 ± 2,8	27,81 ± 3	35,1 ± 4,8	37,4 ± 4,4	30,1 ± 4

* mg/dl

** g/dl

***U/l

Tablo XV: İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
BUN *	9,5 ± 1,0	10,3 ± 1,2	13,6 ± 1,96	13,6 ± 1,32	10,9 ± 2,3
Kreatinin*	0,47 ± 0,04	0,47 ± 0,02	0,45 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,47 ± 0,03
T.Protein **	6,68 ± 0,17	6,46 ± 0,17	6,22 ± 0,15	5,91 ± 0,18	5,66 ± 0,16
Albümin**	3,82 ± 0,09	3,81 ± 0,08	3,63 ± 0,09	3,38 ± 0,1	3,12 ± 0,1
T. Bilirübin*	0,39 ± 0,05	0,41 ± 0,05	0,53 ± 0,08	0,55 ± 0,09	0,83 ± 0,19
D.Bilirübin*	0,1 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,14 ± 0,04	0,12 ± 0,03	0,28 ± 0,08
AST***	31 ± 6,2	31 ± 3,1	32 ± 3,2	37 ± 7,4	29 ± 5,8
ALT***	21 ± 4,2	24 ± 4,5	32 ± 5,6	34 ± 6,3	29 ± 5,9

* mg/dl

** g/dl

***U/l

Tablo XVI: Remisyonda olan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sürecindeki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	24. saat	Metil prednizolon öncesi	Metil prednizolon sonrası	14. gün
BUN *	9,3 ± 1,3	8,8 ± 1,6	14,3±1,5	13,8 ± 1,2	12,6 ± 1,9
Kreatinin*	0,48±0,04	0,46±0,02	0,46±0,02	0,49±0,04	0,53±0,03
T.Protein **	6,65±0,16	6,46±0,15	5,81±0,14	5,66±0,1	5,38±0,14
Albümin**	3,98±0,13	3,85±0,13	3,43±0,1	3,22±0,12	3,03±0,11
T. Bilirübin*	0,38±0,06	0,5±0,06	0,69±0,07	0,79±0,11	0,88±0,16
D.Bilirübin*	0,07±0,01	0,11±0,03	0,12±0,04	0,24±0,06	0,29±0,1
AST***	27 ± 3,5	30 ± 3,2	35 ± 5,1	33 ± 5,3	25 ± 5,2
ALT***	25 ± 4	30 ± 4,1	37,6 ± 7,8	39,6 ± 6,4	30 ± 5,7

* mg/dl

** g/dl

***U/l

Çalışmaya aldığımız tüm hastaların tedavi öncesi ve süresince koagülasyon proteinlerinin biyokimyasal parametreler ile ilişkisi araştırıldığında, tedavi öncesi t-PA ve albümin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Metil prednizolon öncesi ölçülen albümin ile fibrin yıkım ürün değerleri arasında negatif ve total bilirübin ile PT arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca metil prednizolon sonrası PTT ve direkt bilirübin değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.

İlk kez tedavi alan gruptaki olguların tedavi öncesi t-PA ve albümin seviyeleri arasında negatif, 14. gün protein C ve albümin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca 24. saat total protein ile fibrin yıkım ürün değerleri ve 14. gün total protein ile t-PA seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastalarda metil prednizolon sonu protein C düzeyleri ile metil prednizolon sonu AST ve ALT seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı. Metil prednizolon öncesi PT değerleri ile direkt ve total bilirübin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca metil prednizolon öncesi PTT değerleri ile metil prednizolon öncesi AST ve direkt bilirübin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Metil prednizolon sonu PTT değerleri ile metil

prednizolon sonu total ve direkt bilirubin seviyeleri arasında da pozitif korelasyon bulundu. 14. günde ise ölçülen protein C ve total bilirubin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Değerlendirilen diğer biyokimyasal parametreler ile koagülasyon proteinleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Çalışmaya alınan tüm hastalara ait koagülasyon proteinlerinin hematolojik parametreleri ile olan ilişkisi araştırıldığında tedavi öncesi hemoglobin ile t-PA ve fibrin yıkım ürünleriyle trombosit değerleri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca fibrin yıkım ürünleri ile trombosit değerleri arasındaki negatif korelasyonun 24. saatte de devam ettiği saptandı. Metil prednizolon öncesi dönemde protein C, protein S seviyeleri ile beyaz küre ve protein C değerleriyle total nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyonun mevcut olduğu gözlemlendi.

İlk defa tedavi alan hastalara ait koagülasyon proteinlerinin hematolojik parametreleri ile olan ilişkisi araştırıldığında ise tedavi öncesi ve metil prednizolon öncesi bakılan fibrinojen ile total nötrofil seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Ayrıca metil prednizolon öncesi ölçülen t-PA seviyeleri ile total nötrofil ve beyaz küre değerleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Metil prednizolon öncesi protein C seviyeleriyle beyaz küre ve total nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyonun mevcut olduğu görüldü.

Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastalarda, metil prednizolon öncesi protein S değeri ile metil prednizolon öncesi beyaz küre arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca 24. saat ve metil prednizolon öncesi ölçülen t-PA ile hemoglobin değerleri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Tedavi sürecinde hasta gruplarına ait koagülasyon protein değerlerinin, biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri ek tablo I-XV'de gösterilmiştir.

MAVİ protokol tedavisi alan hastalarda idarubisin ile yüksek doz Ara-C tedavisi süresince gelişen toksik etkilerin, WHO'nun önerdiği toksisite sınıflandırmasına göre derecelendirilmesi tablo XVII'de gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisinde uyguladığımız tedavi protokolünün kesilmesini gerektirecek toksik reaksiyona rastlanılmadı. Tedavi verilen hastaların 10'unda kanama (%40), 22'sinde mukozit (%88), 23'ünde bulantı-kusma (%92), 13'ünde diare (%52) ve 15'inde ilaca bağlı ateş (%60) ve 3'ünde konjuktivit (%12) görüldü. Ayrıca

ANLL olgularından birisinde yüksek doz Ara-C tatbiki esnasında jeneralize tonik-klonik tarzda konvülsiyon görüldü. Fizik muayene, biyokimyasal inceleme ile görüntüleme yöntemlerinin anlamlı patolojik bulgu göstermemesinin yanısıra geçirilmiş tromboemboliyi telkin etmemesi olayın Ara-C'nin nörotoksik etkisine bağlı olabileceğini düşündürdü. Daha önce Ara-C'ye bağlı olarak geliştiği bildirilen pulmoner ödem, ototoksisite, kemik-eklem ağrısı, peritonit, pankreatit, vaskülit, perikardit, kardiyomyopati ve anaflaktik reaksiyonlara rastlanılmadı.

World health organization kriterlerine göre grade 3 ve grade 4 toksisite en sık hematolojik parametrelerde görüldü. Karaciğer fonksiyonlarının bir göstergesi olan AST'de 3, ALT değerlerinde ise 5 hastada grade 1 toksisite izlendi. Bilirubin değerleri ise bir hastada grade 2, üç hastada grade 1 toksisiteyi işaret etmektedir. Gastrointestinal sistemde en sık grade 1 ve grade 2 toksisite izlenirken böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili toksisite gözlenmedi.

Tablo XVII: MAVİ protokol tedavisi alan hastalarda, idarubisin ile yüksek doz Ara-C tedavisi süresince gelişen toksik etki ve komplikasyonların WHO kriterlerine göre derecelendirilmesi

	Grade 0 (n)	Grade 1 (n)	Grade 2 (n)	Grade 3 (n)	Grade 4 (n)
Hemoglobin	–	–	1	11	13
Lökosit	–	–	–	1	24
T. Nötrofil	–	–	–	1	24
Trombosit	–	–	–	1	24
Bilirubin	21	3	1	–	–
AST	22	3	–	–	–
ALT	20	5	–	–	–
BUN	25	–	–	–	–
Kreatinin	25	–	–	–	–
Kanama	15	4	4	2	–
Mukozit	3	11	6	3	2
Bulantı-Kusma	2	11	10	2	–
Diare	12	3	6	4	–
İlaca bağlı ateş	10	8	7	–	–

n: kür sayısı

Çalışmaya alınan ANNL'li üç ve ALL'li iki hasta remisyona girmeyerek lösemiye bağlı olarak gelişen çeşitli komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Ayrıca ilk kür MAVI protokol tedavisi sonrasında remisyona girip konsolidasyon amaçlı tedavi alan ANLL'li olgulardan birisi de tedavinin 24. gününde nötropenisinin düzelmemesi ve antibiyotik ile diğer destekleyici yöntemlere yanıt alınamaması sonucunda septik şok nedeniyle kaybedildi.

5. TARTIŞMA

Geniş spektrumlu antibiyotiklerle birlikte destekleyici yöntemler ve kan ürünleri kullanımındaki artış akut lösemi tedavisinde, kombine yüksek dozlarda ilaç uygulanmasını içeren tedavi protokollerinin yer almasını sağlamıştır^{7,25}. Bu yoğun kemoterapi protokolleri ile hastaların tam remisyona girme oranları ve remisyonda kalış sürelerinin arttığı görülmüştür^{1,2,4,7,25}. Bununla beraber kemoterapötiklere bağlı istenmeyen yan etkiler de yüksek oranda görülmeye başlanmış ve tedaviyle ilişkili olarak ortaya çıkan komplikasyonların önlenmesi, azaltılması ve/veya tedavi edilmesi temel amaç haline almıştır.

Tedaviye bağlı oluşan istenmeyen yan etkiler içerisinde en ciddi sonuçlara nötropenik sepsisin ardından kanama ve tromboembolik komplikasyonlar yol açmaktadır. Hemostaz kan damarlarındaki lokal reaksiyonlar, trombosit aktivasyonu ve dolaşımdaki spesifik koagülasyon faktörlerinin etkileşiminden oluşan kompleks bir mekanizma olup akut lösemili hastalarda çoğunlukla etkilenmiştir¹²⁻¹⁴. Hastaların yaklaşık %70-80'inde kanama ve %1-11'inde tromboembolizm geliştiği bildirilmiş olup trombositopeninin yanı sıra koagülasyon ile fibrinolitik sistemde meydana gelen değişiklikler bu komplikasyonlardan sorumlu tutulmuşlardır. Akut lösemili çocuklarda, hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı olarak koagülasyon ve fibrinolitik sistemde çeşitli bozukluklar oluştuğu bilinmektedir^{8,12,14,15}.

L-asparaginaz, sisplatin, nitrozüre ve metotreksat tedavisine bağlı olarak hemostatik sistemde bozukluklar oluştuğu bildirilmiş olmakla birlikte özellikle L-asparaginaz tedavisi sonrasında koagülasyon inhibitör proteinlerindeki düşmenin tromboembolik komplikasyonlara yol açtığını gösteren birçok çalışma mevcuttur^{5,6,8,12,63-65}. Hepatotoksik oldukları bilinen L-asparaginaz ve metotreksatın, protein C, protein S ile AT III üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir^{5,8}. Sonuç olarak, bu iki ajanın vasküler hasarın yol açtığı hepatik kan akımındaki azalma ve karaciğer toksisitesi nedeniyle koagülasyon proteinlerinin sentezini azalttığı ortaya konulmuştur^{8,12,17}. Takip eden çalışmalarda, sitotoksik tedaviye bağlı hücre yıkımı ve blast lizisi sonucu ortaya çıkan nötral proteazların, sistemik koagülasyonu aktive etmesinin de kanama ile tromboembolik komplikasyonların gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir^{18,66}.

Standart doz Ara-C ile yapılan çalışmalarda koagülasyon sisteminin çeşitli derecelerde etkilendiği ve bu etkinin kombine tedaviler süresince artıp daha kompleks hale geldiği ifade edilmektedir^{8,65}. Yüksek doz Ara-C'nin tek başına veya diğer kemoterapötiklerle kombinasyonlarının, çocukluk çağında koagülasyon proteinleri üzerinde oluşturduğu etkiyi belirleyecek çalışma bilebildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır. Çalışmamızda çocukluk çağı lösemilerinde idarubisin, YDMP, G-CSF ile kombine edilen yüksek doz Ara-C tedavisinin, koagülasyon proteinleri üzerine yaptığı değişiklikleri 24-86. saatler ile 10-15. günlerde karşılaştırarak ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızda relaps ya da rezistan ALL ve ANLL tanısıyla ilk defa tedavi alan hastaların tedavi öncesi ortalama protein C, protein S düzeylerinin normal değerlerin altında bulunmasının yanısıra ortalama AT III seviyelerinin kontrol grubu değerlerinin altında olması malignensinin hemostatik parametrelerde yaptığı değişikliklerin bir sonucu olarak görülebilir. Bunun yanısıra, remisyonda olup konsolidasyon amaçlı birden fazla sayıda tedavi alan hastaların tedavi öncesi protein C, protein S ve AT III seviyelerinin ilk kür öncesi değerlere göre yüksek olması bu kanıyı desteklemektedir. Ayrıca, buradan tedavi protokolünün 21. gününde beyaz küre sayısı normale geldikten sonra uygulanan etopositin, remisyonda olup birden fazla kür alan hastaların sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma, akut lösemili hastalarda gelişebilen bir komplikasyon olmakla birlikte hastalarımızın hiçbirisinde YDP'yi telkin eden klinik ve laboratuvar bulgular bulunmadığından mevcut hemostatik değişiklikler YDP oluşumuyla açıklanamaz. Daha önce yapılan çalışmalarda lösemik hücrelerden salınan prokoagülan faktörler, faktörX aktivatörleri, plazminojen aktivatörleri ve elastaz benzeri proteazların koagülasyon sistemini aktive etmesinin hemostazı etkilediği bilinmektedir. Bunun yanısıra koagülasyon aktivatörü ve inhibitörleri sentezinde oluşan değişiklikler de olaya katkı sağlamaktadır^{12,14}.

Çalışmamızda tedavi öncesi tespit edilen protein C ve protein S düzeylerindeki düşüklüğün moleküllerin bozulmuş sentez fonksiyonu ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, tedavi süresince albümin düzeylerinde meydana gelen anlamlı azalma bu düşüncüyü desteklemektedir. Tedavi öncesi AT III seviyelerinin normal sınırlar içerisinde olması bu molekülün karaciğer haricinde endotel hücrelerinde de sentezlenebilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca YDP'da en belirgin olarak etkilendiği ifade edilen AT III'ün normal sınırlar içerisinde olması, tablonun YDP oluşumuyla

açıklanamayacağıının bir kanıtı olabilir^{12,18}. Rodeghiero ile arkadaşları, yetişkin ANLL'li hastalarda yaptıkları çalışmada olguların sadece 1/3'ünde protein C seviyelerinde düşüklük saptamışlar ve bu düşüklüğün karaciğer disfonksiyonuyla ilişkisine dikkati çekmişlerdir¹⁷. Nand ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçları, bu ilişkiyi destekleme birlikte protein C düşüklüğü olan hastaların sayısı daha fazladır¹². Benzer bir çalışmada yetişkin yeni tanı alan ANLL'li hastalarda Troy ve arkadaşları, ortalama protein C değerlerini düşük olarak bulmuşlar fakat daha önceki çalışmalardan farklı olarak AST, ALT seviyeleriyle bu düşüklük arasında ilişki kaydedememişlerdir.¹³ Atlıhan ve arkadaşları akut lösemili çocuk hastaların %73'ünde protein C düzeylerini düşük bulmuşlar ve karaciğer disfonksiyonu ile protein C seviyeleri arasında ilişki olmadığına dair Troy'un öne sürdüğü bulguları desteklemişlerdir. Ayrıca yeni tanı alan hastaların tedavi öncesi ortalama protein C değerini $52,15 \pm 30,93$ ve remisyona giren hastalarının ise $94,5 \pm 20,99$ olarak bildirmişlerdir. Atlıhan ve arkadaşları tüm hastaların AT III düzeylerini normal sınırlar içerisinde bulmuşlardır¹⁴. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların %52'sinde tedavi öncesi protein C seviyeleri normal değerlerin altında bulunmakta iken remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi alan hastalara ait ortalama protein C değerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Rodeghiero'nun bulgularının aksine çalışmaya aldığımız tüm olguların tedavi öncesi AT III düzeylerinin normal olması, Atlıhan ile Sureda'nın yaptıkları geniş serili çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermektedir^{14,18}. Tedavi öncesi protein C düzeyleri düşük bulunan hastaların karaciğer disfonksiyonu gösterme oranı, düşük bulunmayanlara göre farklılık göstermemektedir. Bu nedenle moleküllerin sentez bozukluğunun yanısıra lösemik hücrelerden salınan spesifik proteazların prokoagülan ve fibrinolitik aktivite göstermesi sonucunda mevcut tablonun ortaya çıktığı düşünülebilir. Remisyona giren hastalarımızın protein C seviyelerindeki artmanın yanısıra hastalarımızın tümünde tedavi öncesi t-PA değerlerinin yüksek olması bu düşünceyi desteklemektedir.

Akut lösemili hastalarda protein S ile yapılan çalışmalar daha kısıtlı sayıdadır. Troy ve arkadaşları yetişkin ANLL'li hastalarda tedavi öncesi ortalama protein S değerini $119,5$ olarak bulmuş olup, bu değer bizim çalışmamızdaki ortalama protein S değerinin ($57,7 \pm 57$) çok üstündedir¹³. Çalışmamızda tedavi öncesi protein S değerlerinin daha düşük seviyelerde bulunması, olguların çocukluk döneminde olması nedeniyle protein C düşüklüğü yapan benzer mekanizmaların artmış aktivitesiyle ilişkilendirilebilir¹³. Troy ve arkadaşları, tedavi öncesi protein S değerlerini ANLL hastalarda ALL'li hastalara göre

daha düşük bulmuşlardır¹³. Çalışmamızda yer alan ALL'li hasta sayısı az olmakla birlikte ANLL ve ALL'li hastaların tedavi öncesi ortalama protein S değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Çalışmamızda tedavi protokolünün birinci günü bakılan protein C, protein S, AT III, fibrinojen, t-PA, PT ile PTT değerlerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve FYÜ'deki yüksekliğin devam ettiği görüldü. Her ne kadar koagülasyon testlerinde belirgin bir değişiklik görülmemiş olsa da idarubisin ve Ara-C'den oluşan ilk gün tedavisinin miyelosupresif etkisi hematolojik parametrelere yansımaktadır.

Metil prednizolon uygulamasından önce 84. saatte alınan örneklerde, protein C'nin koagülasyon testleri arasında en belirgin olarak etkilenen parametre olduğu görülmektedir. İlk etkilenen parametrenin protein C olması, bu molekülün yarılanma ömrünün diğerlerine oranla daha kısa olmasıyla açıklanabilir. Reddy ve arkadaşları ANLL yetişkin hastalara yüksek doz Ara-C ile daunomisin tedavisi uyguladıktan sonra protein C seviyelerini izlediklerinde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da üçüncü günde başlayan plazma düzeylerindeki azalmanın yedinci günde en belirgin hale geldiğini ve molekülün 30. günde tedavi öncesi değerlere döndüğünü göstermişlerdir¹⁵. Çalışmamızda ise 84. saatte en belirgin hale gelen protein C değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı azalmanın 15. güne dek sürdüğü görülmektedir. Rodeghiero ve arkadaşlarından farklı şekilde Reddy ve arkadaşları, protein C düzeylerindeki azalma ile karaciğer disfonksiyonu arasında ilişki olmadığını ve molekül düzeylerindeki düşüşün prokoagulan aktiviteyi içeren beyaz küre sayısı ile orantılı olduğunu ileri sürmektedir¹⁵. Çalışmamızda Reddy ile uyumlu olarak ilk defa tedavi alan hastalara metil prednizolon uygulanması öncesi protein C seviyelerinin beyaz küre sayısı ve ek olarak da nötrofil sayısı ile orantılı olduğu görülmektedir. Remisyonda olan hastalarda, tedavinin aynı döneminde benzer bir korelasyonun kurulamıyor olmasından yola çıkılarak protein C seviyelerindeki ilk azalmalardan blast, nötrofil ve diğer hücrelerden salınan proteazların sorumlu olduğu sonucuna varılabilir. Ancak remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastalarda metil prednizolon sonu dönemde karaciğer hasarının göstergesi olarak AST, ALT, bilirübin seviyelerinde bir artışın bulunduğu ve bu artışın protein C düzeyleri ile korelasyon içinde olduğu görülmektedir. Metil prednizolon öncesi dönemde yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlam kazanan protein C seviyelerindeki azalmanın devamında hepatotoksisitenin katkısı olduğu düşünülebilir. Ayrıca 14. günde belirginleşen protein C ile albümin düzeyleri

arasındaki pozitif korelasyon, karaciğer hasarına bağlı olarak sentez fonksiyonunun etkilendiğini göstermekte olup bu düşünceyi teyit etmektedir. Protrombin zamanı ve PTT'nin AST, ALT ve bilirubin seviyeleri ile orantılı bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da uzama göstermesi, bu dönemin gelişebilecek komplikasyonlar açısından artmış risk taşıdığını ifade etmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri ile protein C seviyeleri arasındaki ilişkinin remisyondaki hastalarda belirgin hale gelmesi, tekrarlayan kürler sonrası artmış toksisite ile açıklanabilir. Ayrıca, L-Asparaginaz tedavisi sonrasında yaklaşık bir hafta kadar olduğu bilinen protein C seviyelerindeki düşüklüğün, bizim tedavi protokolü sonrasında daha uzun sürdüğü görülmektedir. Metil prednizolon ve G-CSF uygulamalarından sonra bu molekülün plazma seviyelerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu, metil prednizolon ve G-CSF'in protein C ve protein S düzeylerine etkisi olmadığını ortaya koyan yazarların sonuçlarıyla uyumludur^{5,54,55,63}

Çalışmamızda ortalama protein S değerlerinin, tedavi sürecinde istatistiksel olarak anlamlı taşımaya da azalma göstermesi ve normal sınırların altında seyretmesi, bu molekülün protein C düzeyleri kadar olmasa da etkilendiğini göstermektedir. Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde L-Asparaginaz tedavisi uygulanan hastaların protein S seviyelerinde, protein C'ye oranla daha geç ve daha hafif düzeyde azalma olduğu bildirilmektedir^{5,6,12,63}. Büyük bir kısmı karaciğer hücrelerinde sentezlenen koagülasyon proteinlerinden bazılarının hangi mekanizmayla diğerlerine oranla daha fazla etkilendiği net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak, metil prednizolon öncesi protein S seviyelerinin beyaz küre sayısı ile pozitif korelasyon göstermesi, bu aşamada protein C düzeylerini etkileyen benzer mekanizmaların rol aldığını göstermektedir. Ayrıca, Ara-C ile idarubisin tedavisinin yanısıra uyguladığımız protokolün yoğunluğu ve süresi, hastalarımızdaki protein S seviyelerindeki azalmayı açıklamada katkıda bulunabilir.

Tedavi öncesi ANLL ve ALL'li hastalarda etkilenmediği saptanan AT III düzeylerinin, tedavi süresince de anlamlı değişiklikler göstermediği görülmektedir. Tedavi protokolünün uygulandığı süre zarfında hiçbir hastamızın AT III seviyelerinde anlamlı düşüşler görülmemesi, koagülasyon ve fibrinolitik sistemde oluşan değişikliklerin YDP gelişimiyle açıklanamayacağını ifade edebilir. L-Asparaginaz tedavisinin koagülasyon proteinlerinin sentezini etkilediği ve diğer moleküllere oranla bu etkisinin en fazla AT III molekülüne üzerine olduğu bilinmektedir. Ayrıca AT III seviye düşüklüğünün birkaç hafta veya ay sürdüğü ve trombotik-hemorajik komplikasyon oluşturma insidansının %1-2

olduğu bildirilmektedir^{5,6,12,63}. Marra ve arkadaşları, yetişkin ANLL'li hastalarda yaptıkları çalışmada yüksek doz Ara-C tedavisi alan olguların %75'inde hafif ve geçici hepatotoksisite saptamışlardır. Ardından, tek başına uygulanan yüksek doz Ara-C tedavisinin hafif karaciğer hasarı oluşturmakla birlikte AT III sentezini etkilemediğini göstermişlerdir⁶⁵. Çalışmamızda olguların %25'inde grade 1 karaciğer toksisitesi gelişmesine rağmen tedavi sürecinde hiçbir hastamızda AT III eksikliği görülmemiş olması Marra ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Cofrancesco ve arkadaşları, yüksek doz Ara-C ile idarubisin uygulayarak tedavi ettikleri yetişkin ANLL'li hastaların AT III seviyelerinde, çalışmamızla benzer şekilde tedavi süresince değişiklik saptamamışlardır⁶⁶.

Çalışmaya aldığımız hastaların, tedavi öncesi ve sürecinde bakılan fibrinojen değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Önceki çalışmalarda, L-Asparaginaz tedavisi sonrasında bakılan fibrinojen düzeylerinin azalmış olması, molekülün yetersiz üretim ve artmış tüketimine bağlanmıştır^{5,12}. Tedavi protokolümüzde yer alan ilaçların L-Asparaginaza oranla daha az karaciğer toksisitesi göstermesi nedeniyle değişmeyen fibrinojen düzeylerinde, sentez fonksiyonunun daha az etkilenmesinin rolü olduğu düşünülebilir. Daha hafif ve daha az oranda karaciğer hasarı gösteren yüksek doz Ara-C tedavisi esnasında, α_2 -antiplazminin plazmini nötralize etme kapasitesinin değişmemesi fibrinojeni artmış tüketimden koruyan mekanizmalardan biri olabilir. Ayrıca proliferatif fazdaki ANLL hastalarında, blast hücrelerinden salınan proteolitik materyalin α_2 -antiplazmin seviyelerinde azalma oluşturması nedeniyle kanamaya eğilim gözlendiği bilinmektedir⁶⁶. Uygulanan kemoterapi sonrasında α_2 -antiplazmin seviyelerinde azalma görüldüğü bildirilmiş olup, bu olayın ortaya çıkan hemorajik komplikasyonların ve fibrinojen düzeylerindeki azalmaların açıklanmasına katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir⁶⁶. Çalışmamız sonuçlarıyla uyumlu şekilde Marra ve arkadaşları ile Reddy ve arkadaşlarının, yetişkin ANLL'li hastalarda yaptıkları çalışmada da yüksek doz Ara-C tedavisi sırasında fibrinojen seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir^{15,65}.

Özellikle ilk kez tedavi uygulamak üzere çalışmaya aldığımız hastalarda daha belirgin olmak üzere tüm hastaların, tedavi öncesi fibrin yıkım ürün değerleri artmış olup tedavi sürecinde de aynı yüksek seviyelerde kalmıştır. L-Asparaginaz ve yüksek doz metotreksat tedavisi alan hastalarda FYÜ düzeylerinde anlamlı artışların görüldüğü bildirilmektedir^{5,12,88}. Ayrıca, fibrin yıkım ürün değerlerindeki artışın trombosit

fonksiyonlarında değişikliklere yol açtığı ve buna bağlı olarak kanamaya eğilimin arttığı ifade edilmektedir¹⁵.

Fibrin yıkım ürün değerlerine benzer şekilde t-PA seviyeleri, çalışmaya aldığımız hastalarda tedavi öncesinde artmış olup, tedavi süresince de anlamlı değişiklikler göstermemektedir. L-Asparaginaz ve metotreksatin, t-PA seviyelerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir¹⁵. Çalışmamızda olduğu gibi akut lösemili hastaların tedavi öncesi ve sürecindeki t-PA değerlerinin yüksek seyretmesi, daha önce kabul edilenin aksine bu molekülün endotel hücrelerinden çok lökositlerin granüllerinden salındığının ifadesi olabilir.

Tedavi öncesinde, yüksek FYÜ ve t-PA değerleri ile normal sınırlar içerisindeki fibrinojen seviyelerini birlikte ele alındığında ise çalışmaya aldığımız hastalarda fibrinolitik aktivitenin YDP'daki kadar ciddi boyutlara ulaşmasa da artmış olduğu görülmektedir. Her bir parametrenin tedavi öncesi değerleri, tedavi süresince bakılan değerlerle karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı farklılığın oluşmadığı görülmektedir. Bu nedenle, uyguladığımız tedavi protokolünün hastalarımızdaki fibrinolitik aktiviteyi belirgin bir şekilde etkilemediği öngörülebilir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ortalama PT ve PTT değerleri, normal sınırlar içerisinde olup çalışma sürecinde istatistiksel olarak anlam taşımayan hafif artışlar göstermekle birlikte normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Troy ve arkadaşları ile Atlıhan ve arkadaşlarının ANLL'li hastalarda yaptıkları iki ayrı çalışmada, tedavi öncesi PT-PTT değerlerinin, YDP gelişmedikçe normal sınırlar içerisinde kaldığı görülmüş olup çalışma sonuçlarımız yazarların vardıkları sonuçlarla uyum göstermektedir^{13,14}. Reddy ve arkadaşları, yüksek doz Ara-C ile daunomisin tedavisi alan ANLL'li yetişkin hastaların PT-PTT değerlerinde uzama olmadığını göstermişlerdir¹⁵. Marra ve arkadaşlarının, yüksek doz Ara-C uygulanan yetişkin ANLL'li hastalarda yaptığı çalışmada ise ortalama PT-PTT değerlerinin normal sınırlar içerisinde kaldığı görülmüştür⁶⁵. Bu çalışmaların sonuçları idarubisin, YDMP, G-CSF ile kombine yüksek doz Ara-C tedavisinin PT-PTT değerleri üzerine belirgin bir etkisi olmadığı şeklindeki düşüncayı desteklemektedir. Bu bulgular koagülasyon sistemi inhibitörlerinden protein C ile protein S değerlerindeki azalmanın, koagülasyon sisteminin göstergesi olarak sıkça kullanılan PT-PTT değerlerini etkileyecek kadar fazla olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca hastalarımızdaki hemostatik

anormalliklerin genellikle subklinik seyrettiği görülmekte olup PT, PTT, fibrinojen gibi rutin ölçümlerin yanısıra daha duyarlı plazma belirleyicilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Uyguladığımız tedavi protokolü, transaminaz ile bilirübin seviyelerinde artma şeklinde kendini ortaya koyan geçici ve hafif karaciğer hasarına yol açmaktadır. Lösemik hücrelerden salınan prokoagülan materyalin tetiklediği koagülasyon sistemi aktivasyonunun yanısıra uyguladığımız tedavi protokolünün neden olduğu hepatotoksisite, çocukluk çağı akut lösemi olgularında hemostatik dengeyi etkilemektedir. Ancak hastalarımızın %40'ında kanama görülmekle birlikte hiçbir olguda tromboembolik komplikasyon gelişmemiştir. Hastalarımızda tedavi öncesi ve sonrası protein C ve protein S düzeylerinin, heterozigot çocukların seviyelerinde oluşu tromboemboli riskini azaltan nedenlerden biri olarak gösterilebilir. Ancak uyguladığımız tedavi protokolünün yoğunluğunun yanısıra uzun bir süreçte tatbik edilen kemoterapötik kombinasyonundan oluşması nedeniyle hastalarımız beslenme problemleri, immobilizasyon, uzamış kemik iliği supresyonu ve buna bağlı ciddi enfeksiyon ya da YDP gelişimi gibi sorunlarla karşı karşıya kalabilmektedir. Bu klinik problemlerle karşılaşan hastalar, tromboembolik ve hemorajik komplikasyon gelişimine dair artmış risk gösterebilmektedir. Dolayısıyla idarubisin, YDMP, G-CSF ile kombine yüksek doz Ara-C tedavisi alan hastalarda rutin koagülasyon testleriyle ortaya konulamayan subklinik hemostatik anormalliklerin belirlenmesi önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Akut non-lenfoblastik lösemi tanısı alan ve indüksiyon tedavisine dirençli olduğu ya da relaps geliştiği saptanan ALL'li çocuklarda idarubisin, YDMP, G-CSF ile kombine yüksek doz Ara-C tedavisinin koagülasyon proteinleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmada tüm hastaların tedavi öncesi PT, PTT, fibrinojen ve AT III değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu.
- 2- İlk kez MAVİ protokol alan hastaların tedavi öncesi protein C değerleri ile remisyonda olup konsolidasyon amaçlı (birden fazla) MAVİ protokol uygulanan hastaların protein C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,01$).
- 3- Hastaların tümünde tedavi öncesine göre tedavi süresince ölçülen PT-PTT, fibrinojen, FYÜ, t-PA ve AT III seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
- 4- Metil prednizolon öncesi, metil prednizolon sonrası ile 14. günlerdeki protein C düzeyleri, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekte idi ($p<0,01$). Çalışmaya alınan hastaların protein S düzeyleri yapılan tüm örneklemelerde normal sınırların altında olup tedavi süresince bu seviyelerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$).
- 5- Çalışmaya alınan tüm hastalarda tedavi süresince çalışılan biyokimyasal parametrelerden BUN, total protein, albümin ile total ve direkt bilirübin değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).
- 6- Her iki grupta yapılan ölçümlerde normal sınırların üstünde seyretmekle birlikte ilk kez tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve süresince bakılan FYÜ ile t-PA değerleriyle, remisyonda olup konsolidasyon amaçlı (birden fazla) tedavi uygulanan hastaların FYÜ ile t-PA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,01$).
- 7- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı tedavi verilen hastalarda metil prednizolon sonu protein C düzeyleri ile metil prednizolon sonu AST ve ALT seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı. Metil prednizolon öncesi PT değerleriyle direkt ve total bilirübin seviyesi, PTT değerleriyle ise direkt bilirübin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca metil prednizolon sonu PTT değerleri ile metil prednizolon sonu total bilirübin seviyeleri arasında da pozitif korelasyon bulundu.

- 8- İlk kez tedavi alan hastalarda metil prednizolon öncesi protein C seviyesi ile beyaz küre ve total nötrofil sayısı arasında, ayrıca metil prednizolon sonu protein S düzeyleriyle metil prednizolon sonu beyaz küre arasında pozitif korelasyonun mevcut olduğu görüldü.
- 9- Tüm hastaların hematolojik parametreleri incelendiğinde tedavi öncesine göre beyaz küre, total nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği görüldü ($p<0,05$).
- 10- İlk kez tedavi alan ve remisyonunda olup konsolidasyon amaçlı olarak tedavi verilen hastaların metil prednizolon sonrası ile 14. günlerde yapılan beyaz küre, total nötrofil ve trombosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
- 11- Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisinde tatbik ettiğimiz tedavinin kesilmesini gerektirecek toksik reaksiyona rastlanılmadı. WHO kriterlerine göre grade 3 ve grade 4 toksisite en sık hematolojik parametrelerde görüldü. Tedavi verilen hastaların 10'unda kanama (%40), 22'sinde mukozit (%88), 23'ünde bulantı-kusma (%92), 13'ünde diare (%52) ve 15'inde ilaca bağlı ateş (%60) ve 3'ünde konjuktivit (%12) gelişti.

7. KAYNAKLAR

- 1- WG Peters, LP Colly, R Willemze. High-dose cytosine arabinoside: Pharmacological and clinical aspects. In: WG Peters (ed) High-dose cytosine arabinoside: Clinical and experimental aspects (1th ed.). CIP-DATA Koninklijke Bibliotheek, Den Haag, 1988: 9-27.
- 2- Cole N, Gibson BE. High dose Ara-C in the treatment of AML. *Blood Rev* 1997; 11: 39-45.
- 3- Balis FM, Holcenberg JS, Pohlack DG. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Pohlack DG (ed.) Principles and practice of pediatric oncology (2th ed). JB Lippincott Company, Philadelphia, 1997: 242-252.
- 4- Burke GA, Estlin ES, Lewis SP. The role of pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in the planning of protocols for the treatment of childhood cancer. *Cancer Treat Review* 1999; 25:13-27.
- 5- Lesley GM, Jacqueline MH, Patsy AV, Ronald DB, et al. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J of Pediatr Hematol/Oncol* 1994; 16(2): 120-126.
- 6- John RP, Norma KC, Richard EL, et al. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1980; 46: 1548-1554.
- 7- Hamon MD, Donohue SM, Franklin IM. High dose chemotherapy in hematological malignancy. *J Clin Pharma and Therapeu* 1987; 12: 203-211.
- 8- Fareed J, Hoppenstedt D, Bick R, Bacher P. Drug-induced alterations of hemostasis and fibrinolysis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6: 1229-1245.
- 9- Nand S, Messmore H. Hemostasis in malignancy. *Am J Hematol* 1990; 35: 45-55
- 10- Bick RL, Strauss JF, Frenkel EP. Paraneoplastic syndrome: Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(4): 875-908.
- 11- Andrew IS. The hypercoagulable states *Rev. Ann Intern Med* 1985; 102: 814-828.
- 12- Nand S, Fisher SG, Ravi S, Fisher IR. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: Incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. *J Clin Oncol* 1987; 12(5): 1998-2003.
- 13- Troy K, Essex D, Rand J, Lema M, Cuttner J. Protein C and S levels in acute leukemia. *Am J Hematol* 1991; 37: 159-162.

- 14- Atlıhan F, Karakaş Z, Batun S. Protein C and antitrombin III in children with acute leukemia. *Turk J Pediatr* 1993; 35: 45-51.
- 15- Reddy VB, Kowal-Vern A, Hoppensteadt DA, Kumar A, et al. Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 397-403.
- 16- Bick RL. Hypercoagulability and thrombosis. *Med Clin North Am* 1994; 78: 635-665.
- 17- Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S, Barbui T, et al. Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antitrombin III in acute leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 965-969.
- 18- Sureda A, Frade LJG, Torrado MC, Larana JG, et al. A continuous spectrum of hypercoagulability exists in acute nonlymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 1992; 88: 100-104.
- 19- Büyükpamukçu M. Kemoterapinin gelişimi ve kemoterapötik ilaçların genel özellikleri. In Büyükpamukçu M.(ed) *Antikanser kemoterapi*. Ankara Hacettepe yayınları. *Katkı pediatri dergisi* 1988; 9(1-2): 23-29.
- 20- Smith OP, Hann IM, Eden OB. Acute myeloid leukemia. In: Pinkerton CR, Plowman PN (eds) *Pediatric oncology (2th ed)*. London, Chapman & Hall, 1997: 237-258.
- 21- BlumRH, DeLap RJ, Trump DL. Antibiotic and antimetabolit agents. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM (eds) *Current cancer therapeutics (2th ed)*. Philadelphia, Current Medicine Company, 1996; 37-115.
- 22- Rustum YM, Raymakens RA. 1- β -Arabinofuranosylcytosine in therapy of leukemia: preclinical and clinical overview. *Pharmac Ther* 1992; 56: 307-321.
- 23- Nakamura T, Tagauji R, Kamiya K, Kawai Y, et al. Intracellular pharmacodynamics of Ara-C and flowsitometric analysis of cell cycle progression in leukemia chemotherapy. *Leukemia* 1997; 11 (Suppl 3): 548-551.
- 24- Berkoviç D, Fler EA, Breass S, Pfortner J, Schleyer E, Hiddemann W. The influence of ARA-C on the metabolism of phosphatidylcholine in human leukemic HL 60 and Raji cells. *Leukemia* 1997;11:2079-2086.
- 25- Hiddeman W. Cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: The role and place of high-dose regimens. *Ann Hematol* 1991; 62: 119-128.
- 26- Tripodi A, Mannuccio PM. Markers of activated coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1996; 42: 664-669.

- 27- Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 19: 800-806.
- 28- Corrigan JJ. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) *Textbook of pediatrics* (15th ed). WB Saunders Company, Philadelphia, 1996; 1421-1438.
- 29- Caselle J. Disorders of coagulation. In: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). *Principles and practice of pediatrics*. Philadelphia, JB Lippincott Company 1990; 1550-1553.
- 30- Kara KM, Beverly L. Oncologic emergencies. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(4): 809-857.
- 31- Goad KE, Gralnick HR. Hematologic complications of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10 (2): 457-476.
- 32- Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132 (4): 850-855.
- 33- Parker RI. Etiology and treatment of acquired coagulopathies in the critically ill adult and child. *Critical Care Clin* 1997; 13 (3): 591-609.
- 34- Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84 (5): 437-45.
- 35- Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119: 819-827.
- 36- Lawrence HC, Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: The protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1288-1304.
- 37- Griffin JH, Mosher DF, Zimmerman TS, Kleiss AJ. Protein C, an antithrombotic protein is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation. *Blood* 1982;60: 261-264.
- 38- Feffer SE, Carosino LS, Fox RL. Acquired protein C deficiency in patients with breast cancer receiving cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. *Cancer* 1989;63:1303-1307.
- 39- D'Angelo A, D'Angelo SV, Esmon CT, Philip CC. Acquired deficiency of protein S. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-1454.

- 40- Johnston PG, Takimoto JL, Grem JH, et al. Antimetabolites. In: Pinedo HM, Longo DL, Chabner BA (eds) *Cancer chemotherapy and biological response modifiers* (17th ed). Elsevier Science BV, Amsterdam, 1997: 24-39.
- 41- Speth PA, Minderman H, Haanen C. Idarubicin and daunorubicin: Preclinical and clinical pharmacokinetic studies. *Sem Oncol* 1989; 16(1 Suppl 2): 2-9.
- 42- Rassam SMB, Turker A, Powles RL, et al. Idarubicin for remission induction of acute myeloid leukemia: United Kingdom multicenter experience. *Sem Oncol* 1993; 20(6 Suppl 8): 13-19.
- 43- Pacilio C, Florio S, Pagnini U, Claduo PP, et al. Modification of membran fluidity and depolaritation by some antrasiklines in different cell lines. *Anticancer Res* 1998; 18(6A): 4027-34.
- 44- Petti MC, Mandelli F. Idarubicin in acute leukemias: Experience of the Italian group GINEMA. *Sem Oncol* 1989; 16(1 Suppl 2): 10-15.
- 45- Idarubicin in the therapy of acute myeloid leukemia: Final analysis in 57 previously untreated patients. *Sem Oncol* 1993; 20(6 Suppl 8): 27-33.
- 46- Vogler WR, Velez-Garcia E, Omura G, Raney M. A phase-three trial comparing daunorubicin or idarubicin combined with cytosine arabinoside in acute myelogenous leukemia. *Sem Oncol* 1993; 16 (1 Suppl 2): 21-24.
- 47- Estey EH, Kantarjian H, Keating M. Idarubicin plus continous-infusion high-dose cytarabine as treatment for patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Sem Oncol* 1993; 20(6 Suppl 8): 1-5.
- 48- Kayaalp O. Kortikosteroidler ve ACTH. Kayaalp O (ed.) *Tıbbi farmakoloji*. Ankara, Nüve matbası 1983; 8: 1991-2025.
- 49- Burke GA, Estlin EJ, Lowis SP. The role of pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in the planning of protocols for the treatment of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 13-27.
- 50- Hicsönmez G, Onat N, Albayrak D, et al. Accelaration of leukocyte recovery by administration of short-course high-dose methylprednisolone in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8: 193-197.
- 51- Kaiser H, Kley H. Kan hastalıklarında steroidin yeri. Doğan SY(ed.) *Kortizon tedavisi* (1th ed) Ankara. Başkent ofset 1993: 307-330.

- 52- Gaynon PS, Lustig RH. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood: Molecular, cellular, and clinical considerations. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17(1): 1-12.
- 53- Hicsönmez G, Karadeniz N, Prozorova ZV, et al. High remission rate in acute myeloblastic leukemia in children treated with high-dose methylprednisolone. *Eur J Haematol* 1992; 48: 215-220.
- 54- Hicsönmez G, Gümrük F, Zamani PV, et al. High-dose methylprednisolone for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Eur J Haematol* 1997; 58: 26-31.
- 55- Schuler D, Szende B, Borsi JD, et al. Apoptosis as a possible way of destruction of lymphoblasts after glucocorticoid treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 641-649.
- 56- Hicsönmez G, Özsoylu S. High-dose methylprednisolone for children with acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1990; 35: 288-289.
- 57- Hicsönmez G, Özsoylu S, Tuncer M. Differentiation of myeloid leukemic cells induced by high-dose methylprednisolone in patients with acute myeloblastic leukemia and its therapeutic potential. *Leukemia Res* 1991; 15(7): 537-541.
- 58- Cohen IJ. Oral megadose methylprednisolone administration in hematologic disorders. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 563-564.
- 59- Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Körbling M. *Blood* 1996; 88(8): 2819-2825.
- 60- Terpstra W, Löwenberg B. Application of myeloid growth factors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 315-327.
- 61- Falanga A, Marchetti M, Evansgelista V, et al. Neutrophil activation and hemostatic changes in healthy donors receiving G-CSF. *Blood* 1999; 99(8): 2506-2514.
- 62- Liang R, Archimbaud E, Amadori S, O'Brien S, et al. Etoposide in leukemia. Kayaku N (ed.) Etoposide chemotherapy regimens. Tokyo, 1993: 56-64.
- 63- Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P. Increased endogenous trombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: Risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antitrombin III deficiency. *Blood* 1994; 83(2): 386-391.
- 64- Shapiro AD, Clarke SL, Christian JM, et al. Thrombosis in children receiving L-Asparaginase. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15(4): 400-405.

- 65- Marra R, Pagano L, DeStefano V, et al. Antitrombin III during high-dose cytosine arabinoside therapy with or without Asparaginase. *Acta Haematol* 1986; 75: 96-99.
- 66- Cofrancesco E, Pogliani E, Salvatore M. et al. Alpha-2-Antiplasmin in acute nonlymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 1989; 81: 122-125.

8. EK TABLOLAR

Ek Tablo I- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait tedavi öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	TÖ PC	TÖ PS	TÖATIII	TÖ PT	TÖ PTT	TÖ t-PA	TÖ FİB	TÖ FYÜ
TÖ BUN	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,27
TÖ KRE	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,09
TÖ PRO	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,3	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,24
TÖ ALB	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,09	P<0,05 R: -0,48	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,17
TÖ TBİL	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: -0,3	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,01
TÖ DBİL	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,31	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: 0,1	P>0,05 R: -0,05
TÖ AST	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,24
TÖ ALT	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,07
TÖ HB	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,25	P<0,05 R: 0,42	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,07
TÖ BK	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: 0,21
TÖ TNÖ	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,38
TÖ PLT	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: -0,51	P>0,05 R: 0,11	P<0,01 R: -0,67

Ek Tablo II- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait tedavi öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	TÖ PC	TÖ PS	TÖATIII	TÖ PT	TÖ PTT	TÖ t-PA	TÖ FİB	TÖ FYÜ
TÖ BUN	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,40	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,46
TÖ KRE	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: 0,27
TÖ PRO	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,53	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: 0,39
TÖ ALB	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,42	P>0,05 R: 0,16	P<0,05 R: -0,78	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,04
TÖ TBİL	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,51	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: 0,53	P>0,05 R: 0,02
TÖ DBİL	P>0,05 R: -0,58	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,3	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: -0,41
TÖ AST	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: -0,51	P>0,05 R: 0,46
TÖ ALT	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,49	P>0,05 R: -0,3	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,45	P>0,05 R: -0,04
TÖ HB	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,29	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,12
TÖ BK	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,44	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,35	P>0,05 R: 0,26
TÖ TNÖ	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,06	P<0,01 R: 0,71	P>0,05 R: -0,51
TÖ PLT	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: 0,52	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,40	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: 0,46	P>0,05 R: -0,46

Ek Tablo III- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait tedavi öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	TÖ PC	TÖ PS	TÖATIII	TÖ PT	TÖ PTT	TÖ t-PA	TÖ FİB	TÖ FYÜ
TÖ BUN	P>0,05 R: -0,39	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,01
TÖ KRE	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,27
TÖ PRO	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,07
TÖ ALB	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,15
TÖ TBİL	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,48	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,38
TÖ DBİL	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: -0,35	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,42	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: 0,01
TÖ AST	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: -0,49	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,07
TÖ ALT	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,57	P>0,05 R: -0,47	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,07
TÖ HB	P>0,05 R: 0,31	P>0,05 R: 0,50	P>0,05 R: 0,50	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,44
TÖ BK	P>0,05 R: 0,53	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: 0,30	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,01
TÖ TNÖ	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: 0,54	P>0,05 R: -0,53	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: -0,23
TÖ PLT	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: 0,58	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,40	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,29

Ek Tablo IV- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait 24. saat koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	24 PC	24 PS	24 ATIII	24 PT	24 PTT	24 t-PA	24 FİB	24 FYÜ
24 BUN	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,04
24 KRE	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,24
24 PRO	P>0,05 R: 0,2	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,23
24 ALB	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: -0,35	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,11
24 TBİL	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: -0,12
24 DBİL	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,35	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: 0,27
24 AST	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: -0,39	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,37
24 ALT	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: 0,1	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,04
24 HB	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,15
24 BK	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,16
24 TNÖ	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: -0,12
24 PLT	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,35	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,03	P<0,05 R: -0,43

Ek TabloV- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait 24. saat koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	24 PC	24 PS	24 ATIII	24 PT	24 PTT	24 t-PA	24 FİB	24 FYÜ
24 BUN	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,19
24 KRE	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,54	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,1
24 PRO	P>0,05 R: 0,41	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,16	P<0,05 R: 0,68
24 ALB	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,42	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,5	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,17
24 TBİL	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: 0,2	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: -0,02
24 DBİL	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: 0,27
24 AST	P>0,05 R: -0,42	P>0,05R: -0,42	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,41
24 ALT	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: 0,45	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,24
24 HB	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: -0,5	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: -0,39	P>0,05 R: -0,07
24 BK	P>0,05 R: 0,57	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: -0,38	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,52	P>0,05 R: -0,26
24 TNÖ	P>0,05 R: 0,35	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,31
24 PLT	P>0,05 R: -0,2	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,47	P>0,05 R: -0,17	P<0,05 R: -0,75

Ek Tablo VI- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait 24. saat koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	24 PC	24 PS	24 ATIII	24 PT	24 PTT	24 t-PA	24 FİB	24 FYÜ
24 BUN	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: 0,30	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: -0,45
24 KRE	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: -0,53
24 PRO	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,11
24 ALB	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,43	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,05
24 TBİL	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,46	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,02
24 DBİL	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,41
24 AST	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,40
24 ALT	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,34
24 HB	P>0,05 R: 0,53	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: 0,01	P<0,05 R: -0,54	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: 0,28
24 BK	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,49	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,39
24 TNÖ	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: -0,52	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,34
24 PLT	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: 0,17

Ek Tablo VII- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait metil prednizolon öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	MÖ PC	MÖ PS	MÖATIII	MÖ PT	MÖ PTT	MÖ t-PA	MÖ FİB	MÖ FYÜ
MÖ BUN	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,12
MÖ KRE	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,17	P>0,03 R: 0,34	P>0,05 R: 0,07
MÖ PRO	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: 0,28
MÖ ALB	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: 0,2	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,03	P<0,05 R: -0,57
MÖ TBİL	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,1	P>0,05 R: 0,06	P<0,05 R: 0,54	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: -0,05
MÖ DBİL	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,12
MÖ AST	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,12
MÖ ALT	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,3	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,2	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: 0,00
MÖ HB	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: 0,35	P>0,05 R: -0,11
MÖ BK	P<0,05 R: 0,58	P<0,05 R: 0,54	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,06
MÖ TNÖ	P<0,05 R: 0,57	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,00
MÖ PLT	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: -0,27

Ek Tablo VIII- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait metil prednizolon öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	MÖ PC	MÖ PS	MÖ ATIII	MÖ PT	MÖ PTT	MÖ t-PA	MÖ FİB	MÖ FYÜ
MÖ BUN	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,35	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,12
MÖ KRE	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,18	P<0,05 R: -0,58	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: -0,02
MÖ PRO	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,35
MÖ ALB	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: 0,1	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,31
MÖ TBİL	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,57	P>0,05 R: -0,01
MÖ DBİL	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,18
MÖ AST	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: -0,43	P>0,05 R: 0,40	P>0,05 R: 0,50	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,23
MÖ ALT	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,53	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: -0,21
MÖ HB	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,28
MÖ BK	P<0,05 R: 0,64	P>0,05 R: 0,08	P>0,01 R: -0,70	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: -0,43	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: -0,17
MÖ TNÖ	P<0,05 R: 0,57	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,08	P<0,01 R: -0,70	P<0,05 R: 0,65	P>0,05 R: -0,38
MÖ PLT	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,00	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,61	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: -0,29

Ek Tablo IX- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait metil prednizolon öncesi koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	MÖ PC	MÖ PS	MÖATIII	MÖ PT	MÖ PTT	MÖ t-PA	MÖ FİB	MÖ FYÜ
MÖ BUN	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,50	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,04
MÖ KRE	P>0,05 R: -0,42	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: 0,45	P>0,05 R: 0,09
MÖ PRO	P>0,05 R: -0,53	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: -0,35	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,22
MÖ ALB	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,54	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: 0,22	P<0,05 R: 0,71
MÖ TBİL	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,10	P<0,01 R: 0,79	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: 0,13
MÖ DBİL	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,23	P<0,05 R: 0,78	P<0,05 R: 0,60	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,30	P>0,05 R: 0,21
MÖ AST	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: 0,47	P<0,05 R: 0,56	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: -0,17
MÖ ALT	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,39	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,31	P>0,05 R: 0,31	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,54	P>0,05 R: 0,08
MÖ HB	P>0,05 R: 0,31	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: -0,05	P<0,05 R: -0,56	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,24
MÖ BK	P>0,05 R: 0,01	P<0,05 R: 0,59	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: -0,40	P>0,05 R: -0,13
MÖ TNÖ	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,40	P>0,05 R: 0,01
MÖ PLT	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,50	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,41	P>0,05 R: -0,13

Ek Tablo X- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait metil prednizolon sonrası koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	MS PC	MS PS	MSATIII	MS PT	MS PTT	MS t-PA	MS FİB	MS FYÜ
MS BUN	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: 0,22
MS KRE	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,2	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: 0,14
MS PRO	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,04
MS ALB	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,07
MS TBİL	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,2	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: -0,05
MS DBİL	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,00	P>0,05 R: 0,02	P<0,05 R: 0,49	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,03
MS AST	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: 0,17
MS ALT	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,04
MS HB	P>0,05 R: 0,3	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,04
MS BK	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,3
MS TNÖ	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: 0,08
MS PLT	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,09

Ek Tablo XI - İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait metil prednizolon sonrası koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	MS PC	MS PS	MSATIII	MS PT	MS PTT	MS t-PA	MS FİB	MS FYÜ
MS BUN	P<0,05 R: -0,62	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: 0,06
MS KRE	P>0,05 R: -0,49	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,23
MS PRO	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,05
MS ALB	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,51	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: 0,30	P>0,05 R: -0,12
MS TBİL	P>0,05 R: -0,52	P>0,05 R: -0,46	P>0,05 R: 0,42	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,21
MS DBİL	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: -0,08
MS AST	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: -0,04
MS ALT	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: 0,34	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: -0,08
MS HB	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: 0,41	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,29	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,11
MS BK	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,51	P>0,05 R: 0,44	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,26
MS TNÖ	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: 0,42	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,49	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: -0,32
MS PLT	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,24

Ek Tablo XII- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait metil prednizolon sonrası koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	MS PC	MS PS	MSATHI	MS PT	MS PTT	MS t-PA	MS FİB	MS FYÜ
MS BUN	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,44	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,34
MS KRE	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,12	P>0,05 R: 0,19
MS PRO	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,19
MS ALB	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,54	P>0,05 R: -0,10
MS TBİL	P>0,05 R: 0,45	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,01	P<0,01 R: 70	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,41	P>0,05 R: 0,45
MS DBİL	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: 0,44	P>0,05 R: -0,25	P>0,05 R: 0,22	P<0,01 R: 0,66	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,35	P>0,05 R: 0,54
MS AST	P<0,05 R: -0,76	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,50	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,44
MS ALT	P<0,05 R: -0,75	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,19
MS HB	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,33	P>0,05 R: -0,46
MS BK	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,47	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: 0,38
MS TNÖ	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: -0,48	P>0,05 R: -0,44	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,23
MS PLT	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: -0,40	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,46

Ek Tablo XIII- MAVİ protokol tedavisi alan tüm hastalara ait 14. gün koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	14 PC	14 PS	14 ATIII	14 PT	14 PTT	14 t-PA	14 FİB	14 FYÜ
14 BUN	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: -0,18
14 KRE	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: -0,2	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,16
14 PRO	P>0,05 R: -0,3	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: 0,34	P<0,05 R: -0,50	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: -0,18	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,32
14 ALB	P>0,05 R: -0,53	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,28	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: 0,19	P>0,05 R: 0,02
14 TBİL	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,1	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,05
14 DBİL	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,01
14 AST	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,13
14 ALT	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: -0,14
14 HB	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: 0,46	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: 0,29
14 BK	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,08	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,15
14 TNÖ	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,12
14 PLT	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,39	P>0,05 R: -0,38	P>0,05 R: -0,29	P>0,05 R: 0,03

Ek Tablo XIV- İlk kez MAVİ protokol tedavisi alan hastalara ait 14. gün koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	14 PC	14 PS	14 ATIII	14 PT	14 PTT	14 t-PA	14 FİB	14 FYÜ
14 BUN	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,01	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: -0,50	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: 0,02
14 KRE	P>0,05 R: 0,15	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: 0,50	P>0,05 R: 0,09
14 PRO	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: 0,14	P>0,05 R: -0,06	P>0,05 R: -0,23	P<0,05 R: -0,67	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: 0,14
14 ALB	P<0,05 R: 0,62	P>0,05 R: -0,07	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: -0,00	P>0,05 R: 0,21
14 TBİL	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,39	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: -0,09
14 DBİL	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: 0,42	P>0,05 R: 0,32	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: -0,12
14 AST	P>0,05 R: -0,32	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,07	P>0,05 R: -0,36	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: -0,41	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: -0,18
14 ALT	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,04	P>0,05 R: -0,46	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: 0,09
14 HB	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,37	P>0,05 R: 0,13	P>0,05 R: -0,24	P>0,05 R: 0,47	P>0,05 R: -0,16	P>0,05 R: -0,21
14 BK	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,37	P>0,05 R: -0,13	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: -0,31
14 TNÖ	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,21	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: -0,15	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: -0,41
14 PLT	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,31	P>0,05 R: -0,46	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,02	P>0,05 R: -0,34

Ek Tablo XV- Remisyonda olup konsolidasyon amaçlı olarak MAVİ protokol tedavisi verilen hastalara ait 14. gün koagülasyon protein değerlerinin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile olan korelasyon ilişkileri

	14 PC	14 PS	14 ATIII	14 PT	14 PTT	14 t-PA	14 FİB	14 FYÜ
14 BUN	P>0,05 R: 0,26	P>0,05 R: -0,12	P>0,05 R: -0,03	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: 0,29	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: -0,53	P>0,05 R: -0,20
14 KRE	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: -0,09	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: 0,18	P>0,05 R: 0,16	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: -0,50	P>0,05 R: 0,06
14 PRO	P>0,05 R: -0,26	P>0,05 R: 0,24	P>0,05 R: 0,36	P>0,05 R: -0,54	P>0,05 R: -0,44	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: 0,09	P>0,05 R: 0,33
14 ALB	P>0,05 R: -0,45	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,06	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,27	P>0,05 R: 0,38	P>0,05 R: -0,18
14 TBİL	P<0,05 R: -0,57	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,42	P>0,05 R: 0,00	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: -0,21	P>0,05 R: 0,01	P>0,05 R: -0,04
14 DBİL	P>0,05 R: -0,47	P>0,05 R: 0,04	P>0,05 R: 0,03	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,43	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,14	P>0,05 R: 0,01
14 AST	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,05	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,42	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: 0,54	P>0,05 R: 0,08
14 ALT	P>0,05 R: 0,20	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: -0,22	P>0,05 R: 0,39	P>0,05 R: 0,10	P>0,05 R: 0,11	P>0,05 R: -0,10	P>0,05 R: -0,24
14 HB	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,17	P>0,05 R: 0,48	P>0,05 R: 0,22	P>0,05 R: 0,34	P<0,05 R: 0,59	P>0,05 R: -0,20	P>0,05 R: 0,12
14 BK	P>0,05 R: -0,30	P>0,05 R: -0,02	P>0,05 R: 0,23	P>0,05 R: -0,38	P<0,05 R: -0,59	P>0,05 R: -0,53	P>0,05 R: -0,19	P>0,05 R: 0,01
14 TNÖ	P>0,05 R: -0,28	P>0,05 R: 0,05	P>0,05 R: 0,27	P>0,05 R: 0,25	P>0,05 R: -0,31	P>0,05 R: -0,23	P>0,05 R: 0,08	P>0,05 R: -0,18
14 PLT	P>0,05 R: -0,34	P>0,05 R: -0,33	P>0,05 R: -0,17	P>0,05 R: -0,11	P>0,05 R: -0,53	P>0,05 R: -0,43	P>0,05 R: -0,42	P>0,05 R: 0,22

Ek Tablo XVI: Tüm hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	TÖ-24. saat	TÖ-MÖ	TÖ-MS	TÖ-14. gün	24. saat-MÖ	24. saat-MS	24. saat-14. gün	MÖ-MS	MÖ-14. gün	MS-14. gün
PC	P>0,05	P=0,0001	P=0,0001	P=0,0003	P=0,0002	P=0,0002	P=0,0004	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PS	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
ATIII	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
FIB	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
FYÜ	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PT	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PTT	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
t-PA	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

PC: Protein C, PS: Protein S, ATIII: Antitrombin III, FIB: Fibrinojen, FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü. TÖ: Tedavi öncesi, MÖ: Metil prednizolon öncesi, MS: Metil prednizolon sonrası

Ek Tablo XVII: İlk kez tedavisi verilen hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	TÖ-24. saat	TÖ-MÖ	TÖ-MS	TÖ-14. gün	24. saat-MÖ	24. saat-MS	24. saat-14. gün	MÖ-MS	MÖ-14. gün	MS-14. gün
PC	P>0,05	P=0,003	P=0,003	P=0,004	P=0,003	P=0,003	P=0,004	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PS	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
ATIII	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
FİB	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
FYÜ	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PT	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PTT	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
t-PA	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

PC: Protein C, PS: Protein S, ATIII: Antitrombin III, FİB: Fibrinojen, FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü, TÖ: Tedavi öncesi, MÖ: Metil prednizolon öncesi, MS: Metil prednizolon sonrası

Ek Tablo XVIII: Remisyonadaki hastaların zamana göre ortalama serum koagülasyon protein değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	TÖ-24. saat	TÖ-MÖ	TÖ-MS	TÖ-14. gün	24. saat-MÖ	24. saat-MS	24. saat-14. gün	MÖ-MS	MÖ-14. gün	MS-14. gün
PC	P>0,05	P=0,002	P=0,008	P=0,021	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PS	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
ATIII	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
FİB	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
FYÜ	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PT	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
PTT	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
t-PA	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

PC: Protein C, PS: Protein S, ATIII: Antitrombin III, FIB: Fibrinojen, FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü, TÖ: Tedavi öncesi, MÖ: Metil prednizolon öncesi, MS: Metil prednizolon sonrası

