

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA

VENÖZ TROMBOEMBOLİ SIKLIĞI VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

DR. BETÜL ESLEM MERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA
VENÖZ TROMBOEMBOLİ SIKLIĞI VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

DR. BETÜL ESLEM MERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. ATAKAN TEKİNALP

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gÖsteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Atakan TEKİNALP'e;

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım baŐta İç Hastalıkları A.B.D. BaŐkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma;

Birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum bütÖn çalışma arkadaşlarıma;

Nasıl iyi bir hekim olunacağını kendilerinden öğrendiğim, bugÖnlere gelmemi sağlayan anneme ve babama, sevgisini hep yanımda hissettiğim kardeŐlerime;

Her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olan sevgili eŐim Muhammed MERT'e ve varlıklarıyla beni dÖnyanın en mutlu insanı yapan oğullarım Ömer ve Kerem'e;

Sonsuz saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Akut Lösemi Hastalarında Venöz Tromboemboli Sıklığı ve Risk Değerlendirmesi

Dr. Betül Eslem MERT, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Hematolojik malignitelerde daha çok sitopenilere bağlı kanama ve enfeksiyon komplikasyonları üzerinde durulmuştur. Venöz tromboemboli (VTE) kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyon olsa da akut lösemilerin VTE ile ilişkisi hakkında yeterli çalışma yoktur. Akut lösemili hastalarda VTE sıklığını ve VTE'ye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 01.07.2018- 01.07.2023 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalında, akut lösemi tanısı ile yatışı yapılan akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı sırasıyla 82 ve 3 hasta olmak üzere toplam 85 hasta dahil edildi. Hastaların her bir yatışındaki tromboflebit, pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu varlığı ve hasta bilgileri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik veri tabanından, hasta dosyalarından ve epikrizlerinden geriye dönük incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 166 farklı yatışı olan AML ve ALL tanılı toplam 85 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 22'sinde (%25,8), yatışların ise 24'ünde (%14,5) VTE mevcuttu. En sık tromboemboli çeşidi tromboflebit olup 19 (%86,3) hastada kaydedildi. VTE zamanı medyan 21 (4-63) gün bulundu. Yatış süresi, VTE (+) hastalarda medyan 50 gün, VTE (-) hastalarda ise 25,5 gün olarak bulundu ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Obezite, VTE (+) hastaların %45,8'inde mevcutken, VTE (-) hastaların %22,5'inde bulundu ($p = 0,023$), bu fark istatistiki olarak anlamlıdır. Lökosit sayısı, VTE (+) hastalarda medyan $5,795 \times 10^3/\mu\text{L}$, VTE (-) hastalarda ise $1,245 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,008$). Nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları VTE (+) ve (-) hastalar arasında bakıldığında VTE (-) lerde anlamlı olarak düşük bulundu sırasıyla; ($p = 0,018$, $p = 0,018$, $p = 0,010$). Ürik asit düzeyleri VTE (+) hastalarda medyan 3,15 mg/dL, VTE (-) hastalarda ise 4,8 mg/dL olarak ölçülmüş ve bu fark çok anlamlıdır ($p < 0,001$). Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) değerlerinde anlamlı farklar gözlemlendi. Ca, VTE (+) hastalarda $8,3242 \pm 0,69295$ mg/dL, VTE (-) hastalarda ise $8,7375 \pm 0,66913$ mg/dL olarak bulundu ve bu fark anlamlıdır ($p = 0,006$). P ise VTE (+) hastalarda $3,1017 \pm 1,24854$ mg/dL, VTE (-) hastalarda ise $3,7053 \pm 0,91418$ mg/dL olarak ölçüldü ve anlamlı bir fark gösterildi ($p = 0,031$). Total protein ve albumin değerleri arasında VTE (+) ve VTE (-) hastalarda ise anlamlı fark bulundu (sırasıyla; $p = 0,026$, $p = 0,001$). CRP ise VTE (+) ve VTE (-) hastalarda sırasıyla ise medyan 56 mg/L ve 20,565 mg/L bulundu, bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p = 0,005$).

Sonuç: Çalışmamızda akut lösemilerdeki VTE sıklığı ve risk faktörleri değerlendirilmiş olup hastanede yatış süresi ve obezitenin VTE için risk faktörü oluşturduğu, lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit sayılarındaki düşüklüklerin VTE gelişimi için anlamlı olduğu bulundu. Ürik asit, Ca, P, total protein, albümin, CRP seviyelerinde VTE gelişen ve gelişmeyen gruplardaki seviye farklılıkları anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: akut lösemi, akut myeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, venöz tromboemboli, tromboflebit

ABSTRACT

Frequency and Risk Assessment of Venous Thromboembolism in Acute Leukemia Patients

Dr. Betül Eslem MERT, Specialization Thesis, Konya, 2025

Objective: In hematologic malignancies, bleeding and infection complications due to cytopenias have been emphasized. Although venous thromboembolism (VTE) is a common complication in cancer patients, there are not enough studies on the relationship between acute leukemia and VTE. We aimed to determine the frequency of VTE and the risk factors causing VTE in patients with acute leukemia.

Method: Between 01.07.2018-01.07.2023, a total of 85 patients, 82 and 3 patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL), respectively, who were hospitalized with the diagnosis of acute leukemia in the Department of Adult Hematology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, were included in the study. The presence of thrombophlebitis, pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis during each hospitalization and patient information were retrospectively analyzed from Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital electronic database, patient files and epicrisis.

Results: A total of 85 patients diagnosed with AML and ALL with 166 different hospitalizations were included in the study. VTE was present in 22 (25.8%) of these patients and 24 (14.5%) of the hospitalizations. The most common type of thromboembolism was thrombophlebitis, recorded in 19 (86.3%) patients. The median time to VTE was 21 (4-63) days. The median length of hospitalization was 50 days in VTE (+) patients and 25.5 days in VTE (-) patients, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). Obesity was present in 45.8% of VTE (+) patients and 22.5% of VTE (-) patients ($p = 0.023$), this difference was statistically significant. The median leukocyte count was $5,795 \times 10^3/\mu\text{L}$ in VTE (+) patients and $1,245 \times 10^3/\mu\text{L}$ in VTE (-) patients and this difference was statistically significant ($p = 0.008$). Neutrophil, lymphocyte and monocyte counts were significantly lower in VTE (+) and (-) patients ($p = 0.018$, $p = 0.018$, $p = 0.010$). Uric acid levels were measured as median 3.15 mg/dL in VTE (+) patients and 4.8 mg/dL in VTE (-) patients and this difference was very significant ($p < 0.001$). Significant differences were observed in calcium (Ca) and phosphorus (P) values. Ca was 8.3242 ± 0.69295 mg/dL in VTE (+) patients and 8.7375 ± 0.66913 mg/dL in VTE (-) patients and this difference was significant ($p = 0.006$). P was 3.1017 ± 1.24854 mg/dL in VTE (+) patients and 3.7053 ± 0.91418 mg/dL in VTE (-) patients, showing a significant difference ($p = 0.031$). There was a significant difference between total protein and albumin values in VTE (+) and VTE (-) patients ($p = 0.026$, $p = 0.001$, respectively). CRP was median 56 mg/L and 20.565 mg/L in VTE (+) and VTE (-) patients, respectively, and this difference was statistically significant ($p = 0.005$).

Conclusion: In our study, the frequency and risk factors for VTE in acute leukemias were evaluated and it was found that length of hospitalization and obesity were risk factors for VTE and low leukocyte, neutrophil, lymphocyte and monocyte counts were significant for the development of VTE. The differences in the levels

of uric acid, Ca, P, total protein, albumin and CRP in the groups with and without VTE were found to be significant.

Keywords: acute leukemia, acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, venous thromboembolism, thrombophlebitis

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| TEŞEKKÜR..... | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER..... | ix |
| KISALTMALAR | xi |
| TABLolar..... | xiii |
| ŞEKİLLER | xiv |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Akut Lösemiler | 3 |
| 2.1.1. Akut myeloid lösemi | 3 |
| 2.1.1.1. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.1.2. Etyoloji..... | 4 |
| 2.1.1.3. Tanı | 4 |
| 2.1.1.4. Sınıflandırma | 5 |
| 2.1.1.5. Klinik özellikler..... | 6 |
| 2.1.1.6. Laboratuvar | 6 |
| 2.1.1.7. Tedavi..... | 6 |
| 2.1.1.7.1. Remisyon indüksiyonu tedavisi..... | 6 |
| 2.1.1.7.2. Post-remisyon tedavileri | 7 |
| 2.1.2. Akut lenfoblastik lösemi | 7 |
| 2.1.2.1. Epidemiyoloji | 7 |
| 2.1.2.2. Etyoloji..... | 8 |
| 2.1.2.3. Tanı | 8 |
| 2.1.2.4. Sınıflandırma | 8 |
| 2.1.2.5. Klinik özellikler..... | 9 |
| 2.1.2.6. Laboratuvar | 9 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.2.7. Tedavi..... | 9 |
| 2.1.2.7.1. Remisyon indüksiyon tedavisi..... | 9 |
| 2.1.2.7.2. Konsolidasyon terapisi..... | 10 |
| 2.1.2.7.3. İdame tedavisi | 10 |
| 2.1.2.7.4. MSS'ye yönelik tedavi | 10 |
| 2.2. Venöz Tromboemboli..... | 10 |
| 2.2.1. Epidemiyoloji | 11 |
| 2.2.2. Risk faktörleri | 11 |
| 2.2.3. Patofizyoloji..... | 12 |
| 2.2.4. Klinik | 13 |
| 2.2.5. Tanı..... | 13 |
| 2.2.6. Tedavi..... | 14 |
| 2.3. Akut Lösemi ve Venöz Tromboemboli..... | 15 |
| 2.3.1. Trombotik olay patogenezi | 15 |
| 2.3.1.1. Protrombotik faktörler..... | 16 |
| 2.3.1.2. Tedaviler..... | 16 |
| 2.3.1.3. Enfeksiyöz komplikasyonlar | 17 |
| 2.3.1.4. Komorbid Faktörler | 17 |
| 2.3.2. Tromboembolik olay insidansı..... | 18 |
| 2.3.3. Hematolojik kanserlerde tromboz tedavisi..... | 18 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 20 |
| 3.1. Hasta Seçimi..... | 20 |
| 3.2. Verilerin Toplanması..... | 20 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 21 |
| 4. BULGULAR | 22 |
| 5. TARTIŞMA..... | 30 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 37 |
| 7. KAYNAKLAR | 38 |

KISALTMALAR

| | |
|------------|--|
| AL | : Akut Lösemi |
| ALL | : Akut Lenfoid Lösemi |
| ALP | : Alkalen Fosfataz |
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| AML | : Akut Myeloid Lösemi |
| APL | : Akut Promiyelositer Lösemi |
| aPTT | : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| AST | : Aspartat Aminotransferaz |
| ATRA | : All-Trans-Retinoik Asit |
| CRP | : C-reaktif Protein |
| Ca | : Kalsiyum |
| DF | : Doku Faktörü |
| DMAH | : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| DVT | : Derin Ven Trombozu |
| GGT | : Gama Glutamil Transferaz |
| HIDAC | : Yüksek Doz Arabinozid-C |
| HIT | : Heparinin İndüklediği Trombositopeni |
| HT | : Hipertansiyon |
| HTLV-I | : İnsan T-lenfotropik Virüs Tip I |
| Hyper-CVAD | : Hiperfraksiyone Siklofosamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon |
| IL-1b | : İnterlökin 1b |
| INR | : International Normalized Ratio (Uluslararası Normleştirilmiş Oran) |
| K | : Potasyum |
| KP | : Kanser Prokoagülanı |
| LDH | : Laktat Dehidrogenaz |
| Mg | : Magnezyum |
| MDS | : Miyelodisplastik Sendrom |
| MI | : Miyokard İnfarktüsü |
| MP | : Mikropartikül |
| MPV | : Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi) |
| MSS | : Merkezi Sinir Sistemi |
| Na | : Sodyum |
| NHL | : Non-Hodgkin Lenfoma |
| ÜA | : Ürik Asit |
| P | : Fosfor |

| | | |
|-------|---|---------------------------------------|
| PLT | : | Platelet |
| PTE | : | Pulmoner Tromboemboli |
| RDUS | : | Renkli Doppler Ultrasonografi |
| SVK | : | Santral Venöz Kateter |
| SVO | : | Serebrovasküler Olay |
| TNF-a | : | Tümör Nekroz Faktörü-alfa |
| USG | : | Ultrasonografi |
| VTE | : | Venöz Tromboemboli |
| VWF | : | Von Willebrand Faktör |
| WBC | : | White Blood Cell (Beyaz Küre-Lökosit) |
| 6-MP | : | 6-Merkaptopürin |

TABLÖLAR

| | |
|---|----|
| TABLO 1: AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİDE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASI (2022) [17]..... | 5 |
| TABLO 2: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASI (2022) [37] | 8 |
| TABLO 3: VTE KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ [53] | 12 |
| TABLO 4: HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ (N:85) | 22 |
| TABLO 5: YATIŞTAKİ KLİNİK ÖZELLİKLER VE BULGULAR (N:166)..... | 23 |
| TABLO 6: YATIŞTAKİ LABORATUVAR BULGULAR (N:166)..... | 25 |
| TABLO 7: VTE (+) VE (-) HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI | 27 |
| TABLO 8: VTE (+) VE (-) HASTALARIN YATIŞTAKİ LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI | 28 |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| ŞEKİL 1: HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE DİFERANSİASYONU [6]..... | 3 |
| ŞEKİL 2: VİRCHOW'UN ÜÇLÜSÜ, VENÖZ TROMBOZ RİSKİNE KATKIDA BULUNAN ÜÇ GENİŞ FAKTÖR KATEGORİSİNİ TANIMLAR: HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER, ENDOTEL HASARI VE HİPERKOAGÜLABİLİTE. VTE, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM [52] | 11 |
| ŞEKİL 3: KANSERLE İLİŞKİLİ VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN PATOGENEZİ. KANSER HÜCRELERİ ÇEŞİTLİ PROTEİNLERİ İFADE EDER VE SERBEST BIRAKIR. BUNLAR LÖKOSİTOZ VE TROMBOSİTOZU İNDÜKLER VE TROMBÜS OLUŞUMUYLA SONUÇLANAN PIHTILAŞMAYI AKTİVE EDER [57]. | 13 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserin en sık görülen komplikasyonlarından biri trombozdur ve kanser hastalarında ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kanser hastalarında tromboz riski normal popülasyona göre 7 kat fazladır [1]. Kanser, tümör prokoagülanlarının salınması da dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla hiperkoagülasyona neden olur. Bu mekanizmalar arasında doğal antikoagülanların azaltılmış seviyeleri, fibrinolitik aktivitede azalma, artan pıhtılaşma faktörleri, artan trombosit aktivasyonu, müsin ve sitokin kaynaklı endotel hücre doku faktörü ekspresyonu sayılabilir [2].

Uzun süredir hematolojik maligniteli hastalarda tromboz riskinin, solid organ malignitesi olan hastalara göre daha düşük olduğu düşünüldü ve bu hastalarda daha çok trombositopeni ve nötropeni görülmesi nedeniyle kanama ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlar üzerinde duruldu. Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda ise hematolojik maligniteli hastalarda solid organ malignitesi olan hastalara benzer şekilde hatta daha yüksek oranda tromboz riski olabileceği gösterildi. Hematolojik maligniteler arasında, Multipl Miyelomda (%5), Non- Hodgkin lenfomada (%4,8) ve Hodgkin lenfomada (%4,6) venöz tromboembolizmin (VTE) görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur [1]. Akut lösemili hastalarda ise tromboz riski ve VTE'nin hastalığın prognozu üzerindeki etkisi hakkında daha az bilgi vardır [3]. Ancak akut lösemiler de çeşitli mekanizmalar nedeniyle tromboza yatkınlığın olduğu bilinmektedir [2].

Tanı anında semptomatik tromboz insidansı bütün akut myeloid lösemi (AML) hastalarında yaklaşık %1.4 olup, lösemi tedavisi ile birlikte bu oran %10,6'ya kadar çıkabilir. Akut löseminin türleri tromboz gelişimi ve kanama riski açısından farklılıklar gösterir. AML'nin akut promyelositer lösemi (APL) alt tipinde ise VTE görülme riski yaklaşık %9,6 olup diğer AML alt tiplerine oranla daha fazladır. Bu oranlardaki farklılık hem lösemi alt tiplerinin progenetik farklılığından hem de hastaya verilen farklı tedavi rejimlerinden dolayı ortaya çıkmaktadır [4]. Örneğin Akut Lenfoid Lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan L-asparajinazın antikoagülan ve trombolitik sistemde meydana getirdiği bozulma, tromboz riskini %2-10'a kadar yükseltmektedir [4].

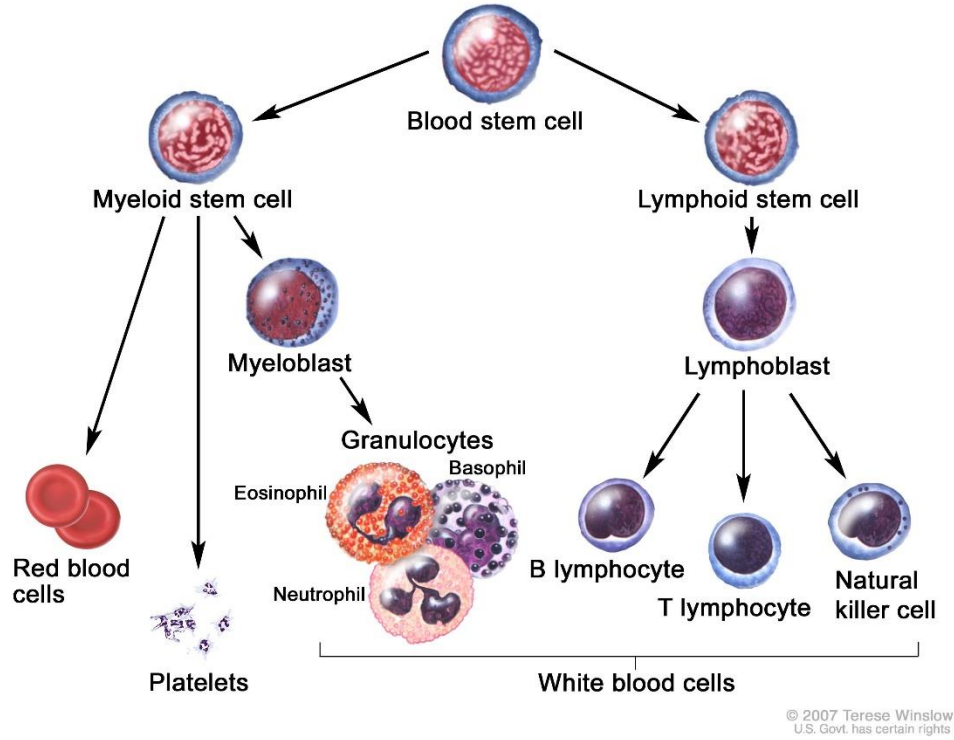
Çalışmamızda akut lösemi tanısı ile NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hematoloji servisimize tedavi amacı ile yatırılmış olan ALL ve AML tanılı hastaların demografik özellikleri, laboratuvar

bulguları, klinik özellikleri, genetik özellikleri, aldığı tedaviler, tromboemboli gelişimi, antikoagulan kullanımını değerlendirildi. Hasta popülasyonu, 5 yıllık takip süresinin sağlanması amacıyla, Temmuz 2018- Temmuz 2023 tarihleri arasında AML veya ALL tanısıyla yatan hastalardan seçilmiştir. Çalışmamızda akut lösemi hastalarında venöz tromboemboli (VTE) sıklığını ve VTE gelişimine predispozan faktörleri tespit etmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler, hematopoetik progenitör hücrelerdeki genetik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanan klonal hastalıklardır. Olgun hücelere dönüşemeyen kendi kendini yenileme kapasitesine sahip ve spontan apoptozisi azalmış lösemik hücreler kemik iliğinde artarak normal hematopoezin azalmasına neden olur. Bu anormal hematopoez nedeniyle anemi, enfeksiyonlar ve kanama gibi klinik belirtiler meydana gelir [5]. Akut lösemiler köken aldığı hücre tipine göre ALL ve AML olmak üzere ikiye ayrılır.



Şekil 1: Hematopoetik kök hücre diferansiyasyonu [6].

2.1.1. Akut myeloid lösemi

Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliğinde klonal olarak artan myeloblastların periferik kan ve/veya diğer dokularda da görülmesi ile kendini gösteren heterojen hematolojik bir malignitedir [7]. Miyeloblastlardaki çoğalma, olgunlaşmanın ve farklılaşmanın duraksaması kemik iliğinde olgun ve sağlıklı kan hücrelerinin azalmasına neden olur [8].

2.1.1.1. Epidemiyoloji

AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup yaşa uyarlanmış insidansı popülasyonda 3.6/100.000'dir. Tanı anında medyan yaş 68 olup yaş ile birlikte insidansı artar. Yeni tanı AML olgularının %70'i 55 yaş üstüdür [7]. AML insidansı, hemen hemen her yaşta erkeklerde kadınlardan daha yüksektir [9]. Tüm lösemi türleri arasında lösemiden kaynaklı ölümler en sık AML'de (%62) görülür. AML hastalarında 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %24'tür [10].

2.1.1.2. Etyoloji

Çevresel faktörler (kemoterapi öyküsü, iyonize radyasyon maruziyeti, kimyasal maddeler vb.) ve genetik özellikler AML'nin moleküler patogenezi hakkında bize yol gösterir. Buna karşın bu risk faktörlerine de novo AML'li hastaların büyük çoğunluğunun sahip olmadığı gösterilmiştir. Öte yandan hematolojik hastalıklar da AML'ye transforme olabilir, bunlar arasında en yaygın MDS'dir. Diğerleri arasında myeloproliferatif sendromlar ve aplastik anemi vardır [11].

Nadiren de olsa AML'nin tümör süpresör gen kaybı veya mutasyonu ve/veya Down Sendromu, Fanconi anemisi, LiFraumeni sendromu, Bloom sendromu, CEBPA, DDX41, RUNX1'in ailesel mutasyonları gibi DNA tamir geni mutasyonları ile ilişkisi bulunmuştur. Çoğu AML vakası için altta yatan somatik mutasyonların sebebi ise henüz bilinmemektedir [5].

2.1.1.3. Tanı

Tanı, tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi, kemik iliği aspirasyonu, akım sitometri ile immünofenotipleme ve bazı durumlarda da sitogenetik ve kemik iliği biyopsisi ile konur [12, 13]. Tanı yaklaşımı ve tedaviye yanıtın izlenmesi, kemik iliği veya periferik kan hücrelerinin morfolojik ve immünofenotipik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi ile gerçekleştirilir [14].

AML tanısında, partiküllü bir kemik iliği aspirasyon yaymasında en az 500 hücre sayılmalıdır. Blastlar kemik iliği aspiratının toplam hücrelerinin en az yüzde 20'sini oluşturmalıdır. Periferik kanda ise yüzde 20 veya daha fazla blast varlığı AML için tanı koydurucudur. Blast oranından bağımsız t(8;21), inv(16), t(16;16) veya t(15;17) gibi belirli genetik anormalliklerin olması, tek başına miyeloid sarkom varlığı AML tanısını koydurur [15, 16].

2.1.1.4. Sınıflandırma

AML'nin güncel sınıflaması, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler özellikler göz önüne alınarak 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır.

Tablo 1: Akut Myeloblastik Lösemide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (2022) [17].

| AML ile Birliktelik Gösteren Genetik Anomaliler |
|---|
| RUNX1::RUNX1T1 füzyonu ile olan AML |
| CBFB::MYH11 füzyonu ile olan AML |
| PML::RARA füzyonu ile olan APL |
| KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte olan AML |
| DEK::NUP214 füzyonu ile olan AML |
| MECOM yeniden düzenlenmesi ile birlikte olan AML |
| RBM15::MRTFA füzyonu ile olan AML |
| BCR::ABL1 füzyonu ile olan AML |
| NUP98 yeniden düzenlenmesi ile birlikte olan AML |
| Diğer nadir tanımlanmış genetik değişimler ile olan AML |
| NPM1 mutasyonu ile olan AML |
| CEBPA mutasyonu ile olan AML |

| Myelodisplazi ile İlişkili AML'yi Tanımlayan Sitogenetik Anomaliler |
|--|
| Kompleks karyotip (≥ 3 anormallik) |
| 5q delesyonu, kaybı veya 5q dengesiz translokasyonu |
| Monozomi 7, 7q delesyonu, kaybı veya 7q dengesiz translokasyonu |
| 11q delesyonu |
| 12p delesyonu, kaybı veya 12p dengesiz translokasyonu |
| Monozomi 13 veya 13q delesyonu |
| 17p delesyonu, kaybı veya 17p dengesiz translokasyonu |
| İzokromozom 17q |
| idic(X)(q13) |

| Myelodisplazi ile İlişkili AML'yi Tanımlayan Mutasyonlar |
|---|
| ASXL1 |
| BCOR |
| EZH2 |
| SF3B1 |
| SRSF2 |
| STAG2 |
| U2AF1 |
| ZRSR2 |

| Morfolojik Farklılaşmaya Göre |
|--------------------------------------|
| Minimal farklılaşma gösteren AML |
| Farklılaşmamış AML |
| Farklılaşmış AML |
| Akut Myelomonositik Lösemi |
| Akut Monoblastik/Monositik Lösemi |
| Saf Eritroid Lösemi |
| Akut Megakaryoblastik Lösemi |
| Akut Bazofilik Lösemi |

| Myeloid Sarkom |
|-----------------------|
|-----------------------|

2.1.1.5. Klinik özellikler

Hastalar genellikle halsizlik, yorgunluk, artmış enfeksiyonlar ve ateş, diş eti kanaması, burun kanaması, ekimoz gibi sitopeniler nedeniyle ortaya çıkan semptomlarla başvururlar [18]. Hastalık infiltratif ise kemik ve eklem ağrısı, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati görülebilmektedir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna bağlı olarak inme ve nöbet görülebilir [19]. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve kanama özellikle APL'de ortaya çıkabilir. Miyeloid öncül hücrelerin ekstramedüller proliferasyonu sonucu ortaya çıkan granülositik sarkom kemik iliğinde blast artışı ile birliktelik gösterebilir [20].

2.1.1.6. Labaratuvar

AML hastalarında biyokimya tahlilleri ve tam kan sayımında anormal hematopoezin sonucu olarak lökositoz, lökopeni, trombositopeni, anemi, retikülositopeni görülebilmektedir [21]. Artan hücre yıkımı nedeniyle ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış beklenir [21]. Tümör lizis sendromu nedeniyle hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve hiperpotasemi gelişebilir. Tümör lizis sendromu açısından hastalar tanı ve tedavi sürecinde yakın takip edilmelidir [21].

2.1.1.7. Tedavi

Tedavinin esasını remisyonun sağlanması için yapılacak sitoredüktif kemoterapiler oluşturur [21]. Sitotoksik ilaç tedavisi iki aşamadan oluşur; bunlar remisyon indüksiyon tedavisi ve sağlanan remisyonun sürdürülebilmesi için gereken post-remisyon tedavisidir. Tedavi planı yapılırken hastaların performans durumu gözetilmeli ve risk değerlendirmeleri yapılmalıdır [8]. AML'nin özel bir tipi olan APL tedavisinde bir retinoik asid türevi olan ATRA (all trans retinoik asit) özgül etkisinden dolayı başarıyla kullanılır [8].

2.1.1.7.1. Remisyon indüksiyonu tedavisi

İndüksiyon tedavisinin amacı, normal kemik iliği fonksiyonunu sağlayıp tam remisyon elde etmektir [22].

Başlangıç tedavisinde genellikle ilk 3 gün boyunca günlük uygulanan daunorubisin ile 7 gün boyunca devamlı sitarabin infüzyonu vardır. Bu tedavi genellikle 3+7 olarak adlandırılır [23].

Hastaliksız sağkalım süresi remisyon- indüksiyon tedavisi ile tam remisyonu geç olan hastalarda daha kısa olmaktadır. İlk remisyon- indüksiyon tedavisiyle tam remisyon sağlanamayan hastalarda tam remisyon oranı daha düşük olmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli sitogenetik anormallikleri olan veya sekonder AML'li hastalarda ikinci indüksiyon tedavisini yinelemek yerine başka tedaviler veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli tercih edilmelidir [8].

2.1.1.7.2. Post-remisyon tedavileri

Hastalığın nüksünü önlemek post-remisyon tedavisinin temel amacıdır.

Post-remisyon tedaviler; konsolidasyon tedavisi, otolog hematopoietik kök hücre nakli, allojenik hematopoietik kök hücre nakli ve idame tedavisinden oluşur [8]. Risk grubuna göre ve uygun verici var ise allojenik kök hücre nakli tercih edilebilir.

Konsolidasyon tedavisi hemen hemen remisyon giren tüm hastalara uygulanır. Bu amaçla farklı tedavi protokolleri kullanılmıştır. Bu tedavi, indüksiyon tedavisinde uygulananın aynısı olabileceği gibi daha düşük ya da daha yüksek dozlar kullanılabilir. Bu tedavilerden hastaliksız sağkalım oranı en yüksek olan yüksek doz arabinozid-C (HIDAC) tedavisidir [24].

2.1.2. Akut lenfoblastik lösemi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) lenfoblastların anormal bir şekilde çoğalmasıyla ortaya çıkan hematolojik bir malignitedir [25, 26].

Akut lenfoblastik lösemide lenfoblastların olgunlaşma ve farklılaşma fonksiyonu kaybolmuş ve çoğalma hızı artmıştır. Bu artış AML'de olduğu gibi kemik iliğinde normal eritrosit, trombosit ve lökositlerin yapımını engeller.

Lenfoblastlar, kemik iliğinde, periferik kanda ve lenf düğümü, dalak, karaciğer ve MSS gibi ekstramedüller bölgelerde birikir [27].

2.1.2.1. Epidemiyoloji

ALL, bimodal dağılım gösterir. İlk pik 4- 5 yaşlarında, ikinci pik 50 yaşlarında görülür [25]. ALL çocukluk çağı malignitelerinin en sık görülen tipidir, erişkin popülasyonda ise hematolojik malignitelerinin ancak %15'ini oluşturur. Erişkin yaş grubunda insidansı 1-5/100.000 arası değişmektedir [28]. Erkek/Kadın oranı yaklaşık 1.2:1'dir [29]. Çocuk hastalarda 5 yıllık sağkalım %80 iken erişkin hastalarda %40 civarındadır [26]. Tanı anında medyan yaş

14 olup hastaların %60'ı 20 yaşından daha erken tanı almaktadır. Hastaların %25'i 45 yaş civarı ve %11'i 65 yaş ve üstünde tanı almaktadır [30].

2.1.2.2. Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte birçok genetik ve çevresel faktör ile ilişkilendirilmiştir. Kemoterapi öyküsü, kimyasal ajanlar, radyasyon ve pestisit maruziyeti gibi çevresel faktörler en önemli etyolojik nedenlerdendir. Down sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi telanjiektazi ve Shwachman sendromu gibi bazı genetik sendromlarda da ALL sıklığı artmıştır [31, 32]. Diğer nedenler arasında Epstein-Barr Virüsü ve İnsan T-Lenfotropik Virus-I (HTLV-1) de sayılabilir [33, 34].

2.1.2.3. Tanı

Tanı AML'deki gibidir. Tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi, kemik iliği aspirasyonu, akım sitometri ile immüfenotipleme ve bazı durumlarda da sitogenetik ve kemik iliği biyopsisi ile konur. Tanı koymak için kemik iliği aspirasyon yaymasında en az 500 hücre sayılmalıdır. %20 veya daha fazla lenfoblast varlığı ALL için tanı koydurucudur. Akım sitometri, immüfenotipleme ve sitogenetik testlerle daha fazla bilgi edinilmesi de değerlendirme açısından önemlidir [35].

Kemik iliği tutulumu olmadan ekstramedüller tutulum nadir olsa da bu durumlarda tutulan organın biyopsisi de tanıya götürülebilir [36].

2.1.2.4. Sınıflandırma

ALL'nin güncel sınıflaması, immüfenotip, sitogenetik, moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak 2022'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır.

Tablo 2: Akut Lenfoblastik Lösemide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (2022) [37].

B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü tanımlanmamış
Yüksek hiperdiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Hipodiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
(iAMP21) ile olan B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
[BCR-ABL1] füzyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL-benzeri
KMT2A yeniden düzenlenmesi ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
[ETV6-RUNX1] füzyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
[TCF3-PBX1] füzyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
[IL3-IGH] füzyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Diğer tanımlanmış genetik anormallikler ile olan B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, [ETV6-RUNX1] benzeri
TCF3-HLF füzyonu ile olan B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

2.1.2.5. Klinik özellikler

ALL hastaları kanama, peteşi, purpura, yorgunluk, iştahsızlık, halsizlik, kemik ağrısı, solukluk ve ateş şikayetleri ile karşımıza gelebilir. Bu semptomlar medüller tutulumla ilişkilidir [35].

‘B semptomları’ (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri), kolay kanama ya da morarma, halsizlik, tekrarlayan enfeksiyon sık görülen semptomlardır.

Mediastinal kitle varlığında nefes darlığı ve bası bulguları olabilir. Lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali diğer lösemi gruplarına göre daha az yaygın olmakla birlikte ALL’de de görülebilmektedir [38]. MSS tulumu ve meningeal infiltrasyona bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği, kusma, ense sertliği, fokal nörolojik bulgular görülebilir [38].

2.1.2.6. Laboratuvar

Anemi en sık ve en erken görülen bulgudur. Anemi normokrom normositer özelliğindedir. Trombosit sayısı genellikle başlangıçtan beri düşüktür. Lökositöz veya lökopeni görülebilir. Vakaların %20’sinde lökopeni bildirilmektedir [39].

Lösemik hücrelerin turn-over’ı hızlıdır, bu pürin metabolizmasında artışa neden olur. Bunun sonucunda hiperürisemi gelişebilir [39]. Özellikle blast yükünün fazla olduğu hastalarda tümör lizis sendromu gelişimi açısından ürik asit, potasyum ve fosfor değerlerinin takibi önemlidir [30].

Artan hücre yıkımı nedeniyle yüksek serum LDH düzeyleri görülebilir. Tanı anında lösemik hücrelerin karaciğer infiltrasyonu nedeniyle sıklıkla karaciğer enzimlerinde de yükseklik görülebilir [40].

2.1.2.7. Tedavi

Erişkin ALL de tedavi genellikle 4 basamaktan oluşur. Bunlar remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, idame tedavisi ve MSS profilaksisi olarak özetlenebilir [41].

2.1.2.7.1. Remisyon indüksiyon tedavisi

Hastalık yükünü ortadan kaldırmayı, lösemik blastları yok ederek normal hematopoezi geri getirmeyi ve tam remisyon elde etmeyi amaçlar. İndüksiyon, genellikle bir glukokortikoid, vinkristin, siklofosamid, L-asparajinaz ve bir antrasiklin (daunorubisin veya doksorubisin)

içeren kemoterapinin kombinasyonuna dayanmaktadır [42]. Remisyon indüksiyonu protokolleri içinde en önemlilerden biri Hyper-CVAD (hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon) kemoterapi rejimidir [42].

2.1.2.7.2. Konsolidasyon terapisi

Pekiştirme (konsolidasyon) tedavisi, remisyon-indüksiyon tedavisi ile normal hematopoez gelişikten sonra verilir ve amacı rezidüel lösemik hücreleri yok etmektir [25].

Sıklıkla yüksek doz metotreksat ve başlangıç indüksiyon rejimine benzer olarak 6-merkaptopürin (6-MP), yüksek doz L-asparajinaz ve vinkristin, steroid içeren protokoller 20-30 haftalık sürelerle verilmektedir [35].

2.1.2.7.3. İdame tedavisi

İdame tedavinin amacı nüksü önlemek ve uzun süreli remisyon sağlamaktır [25]. İdame tedavisi ALL için genellikle 6-MP ve metotreksat'ı içerir ve ortalama 2-3 yıl devam eder. Bazı protokollerde idame tedavisi vinkristin ve prednizolon ile güçlendirilmiştir [41].

2.1.2.7.4. MSS'ye yönelik tedavi

Lenfoblastlar Merkezi Sinir Sistemi'ni, infiltre edebilir bu nedenle MSS profilaksisi, MSS hastalığını ve/veya MSS nüksünü önlemek amacıyla tedavi rejimlerine yerleştirilmiştir.

MSS hastalığının kontrolü tedavinin önemli bir unsurudur. Fraksiyonel profilaktik kranial ışınlama (12-24 Gy) uzun süredir standarttır ancak geç nörobilişsel patolojiler, endokrinopati, sekonder kanserler ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle başlangıçta çocuklarda ve daha sonra yetişkin hastalarda profilaktik kranial ışınlamadan kaçınılmaya başlanmıştır [43]. Yeni tanı alan bütün hastalarda kranial ışınlama yerine metotreksat, hidrokortizon ve sitarabinden oluşan üçlü intratekal kemoterapi daha yaygındır. MSS ve hematolojik nüksler birbiriyle yarışan olaylar olduğundan, yüksek doz metotreksat, yoğun asparajinaz ve deksametazondan oluşan sistemik kemoterapinin yanı sıra risk bazlı erken yoğun intratekal kemoterapinin, MSS nüksünün önlenmesinde önemli rolleri vardır [43].

2.2. Venöz Tromboemboli

Venöz tromboembolizm (VTE) edinilmiş ve kalıtsal yatkınlıklar ile klinik risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle oluşan çoklu etmenli karmaşık bir klinik tablodur [44].

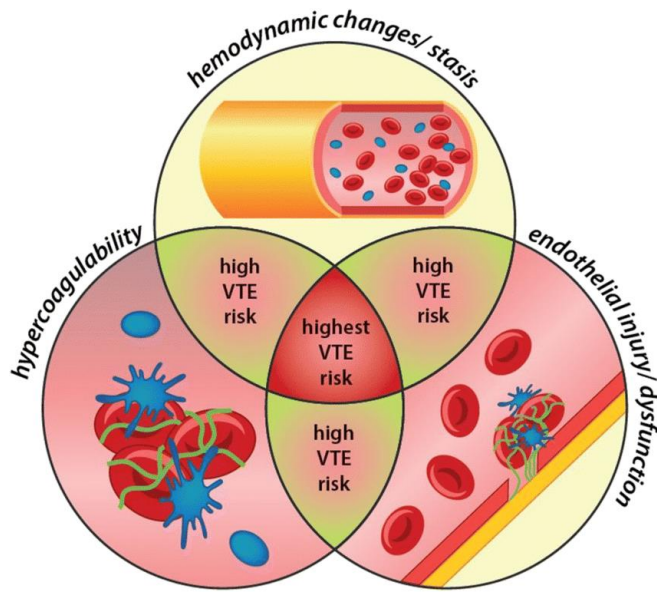
VTE sıklıkla derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoer tromboemboli (PTE) ile ortaya çıkar. Genellikle bacak venlerinde görülse de mezenterik, serebral ve üst ekstremitte venlerinde de görülebilmektedir [45].

2.2.1. Epidemiyoloji

VTE'nin yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır [46]. Risk yaşla beraber artar, olguların büyük çoğunluğu 65 yaş ve üstüdür [47, 48]. Görülme sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda aynı yaş grubu erkeklere göre daha fazla olsa da 45 yaş ve üzerinde, erkeklerde daha sık görülmektedir [49].

2.2.2. Risk faktörleri

1856 yılında Virchow tarafından damar içi pıhtılaşmaya yol açan 3 faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler “1. Damar endotel hasarı, 2. Hiperkoagülabilite, 3. Staz” dır [50]. VTE tanısı alan birçok hastada bu faktörlerden en az biri bulunmaktadır [51].



Şekil 2: Virchow'un üçlüsü, venöz tromboz riskine katkıda bulunan üç geniş faktör kategorisini tanımlar: hemodinamik değişiklikler, endotel hasarı ve hiperkoagülabilite. VTE, venöz tromboembolizm [52].

VTE'nin risk faktörleri, genetik ve kazanılmış faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 3).

Tablo 3: VTE klinik risk faktörleri [53].

| Genetik faktörler | Kazanılmış faktörler |
|------------------------------|--|
| Faktör V Leiden | Yaş |
| Protein C eksikliği | Obezite |
| Protein S eksikliği | Gebelik/ lohusalık |
| Antitrombin III eksikliği | Uzun süreli seyahat |
| Protrombin G20210A mutasyonu | Majör cerrahi |
| Hiperhomosisteinemi | İmmobilizasyon |
| Faktör VIII artışı | Kanser/ Kemoterapi |
| Konjenital disfibrinojenemi | Oks kullanımı/ Hrt tedavisi |
| Antikardiyolipin antikorları | Santral venöz kateter |
| Plazminojen eksikliği | Önemli medikal hastalıklar (Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, inme, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nefrotik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar vb.) |
| Faktör VII eksikliği | |
| Faktör IX artışı | |

2.2.3. Patofizyoloji

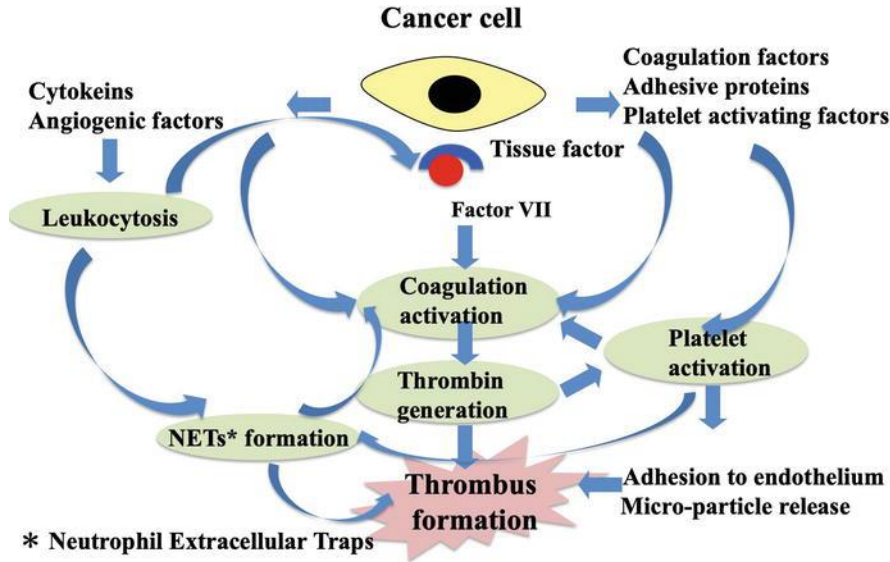
Venöz tromboembolizm patofizyolojisi staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarından oluşan Virchow Triadı ile açıklanır. Zaman içinde inflamatuvar moleküllerin ve immün hücrelerin de tromboz oluşumunda etkili olan ana etmenler oldukları görülmüştür [54].

Patofizyolojik mekanizmaların çoğu, kanserle ilişkili olmayan VTE ile aynı olsa da kanserle ilişkili VTE'ye özgü bazı mekanizmalar vardır. Malignitelerde koagülasyon kaskadı ve trombositler daha aktif hale gelir, trombositoz ve lökositoz görülebilir. Ayrıca doku faktörü (DF) ve podoplanin gibi trombozu kolaylaştırabilecek bazı proteinlerin ekspresyonu da artar. VTE yaşayan malign hastalarda IL-6 gibi sitokinlerin de arttığı gösterilmiştir [55, 56].

Önceki çalışmalarda lökositozun VTE ile ilişkili olduğu ve hem nötrofil hem de monosit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [55]. Yine yapılan çalışmalarda, lösemik hücreler tarafından salgılanan sitokinler (tümör nekroz faktörü-alfa [TNF-alfa] ve interlökin 1b [IL1b]) ile blastlar ve endotel hücreleri üzerinde bulunan reseptörler arasındaki etkileşimin pıhtılaşma kaskadında aktivasyona ve trombotik komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir [57].

Trombosit reseptörü C-tipi lesitin reseptörü için bir ligand olan podoplanin, trombosit aktivasyonunu tetikler ve tümör hücreleri, inflamatuvar makrofajlar ve kanser ilişkili fibroblastlar tarafından eksprese edilir [55]. Nötrofiller, eritrositleri ve trombositleri içine alarak

ve doku faktörüne (DF) bağlanarak pıhtılaşmanın aktivasyonuna neden olan nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (NET'ler) oluşumuyla trombozu arttırabilir [58].



Şekil 3: Kanserle ilişkili venöz tromboembolizmin patogenezi. Kanser hücreleri çeşitli proteinleri ifade eder ve serbest bırakır. Bunlar lökositoz ve trombositozu indükler ve trombüs oluşumuyla sonuçlanan pıhtılaşmayı aktive eder [58].

2.2.4. Klinik

Kanserli hastalarda VTE, etkilediği organa veya vücut bölümüne bağlı olarak çeşitli semptomlara neden olabilir. Derin ven trombozunda en sık görülen belirti ve bulgular ağrı, şişlik ve eritemdir [55]. PTE’de ise nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük görülür ancak bu hastalarda şok, aritmi, senkop gibi şiddetli bulgularla da karşılaşılabilir [59]. Karın ağrısı, baş ağrısı ve görme kaybı sırasıyla mezenterik ven trombozu, serebral ven trombozu ve retinal ven tıkanıklığı durumunda en sık görülen yakınmalardır [60].

2.2.5. Tanı

VTE şüpheli tüm hastalarda ayrıntılı öykü, fizik muayene ile birlikte tanısal görüntüleme ve rutin laboratuvar testleri gözden geçirilmelidir [61].

Ultrasonografi (USG), doppler seçeneği ile birlikte (RDUS) semptomatik DVT'li hastaların teşhisinde fazla tercih edilen, oldukça yüksek duyarlılığı (%96) ve özgüllüğü (%98) bulunan tanı yöntemidir [62]. Bilindiği gibi PTE genellikle DVT'nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar ve bu hastalarda RDUS, DVT'nin erken tespitinde, tedavi planlanmasında ve takibinde kullanılarak tedavi başarısını arttırmaktadır [63].

Kontrastlı venografi, kontrast içermesi ve RDUS'un yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle eskisi kadar kullanılmamaktadır [64].

Fibrin yıkım ürünlerinden birisi olan D-dimer VTE olaylarında yükselir. Tanıda RDUS'u destekler niteliktedir [61]. Ancak D-Dimer düzeyinin yüksek olması her zaman anlamlı kabul edilmemektedir. Malignite, enfeksiyon, kısa süre önce geçirilmiş cerrahi girişim, travma ve gebelikte VTE olmaksızın D-dimerde artış görülebilir [53].

Arter kan gazı (AKG) kullanımı kolay, ucuz ve kritik hastalarda hastalık etyolojisinin ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde çok önemli role sahiptir. Akut PTE'de asit baz dengesi, oksijenizasyon ve ventilasyonu değerlendirmek için kullanılan AKG hastalığın şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yol göstericidir. PTE gelişen hastalarda genelde AKG'da hipoksemi, hipokapni alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış ve respiratuar alkaloz saptanmaktadır [65, 66].

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) pulmoner arterdeki trombüsle beraber mediastinal yapılar, akciğer parankimi, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmektedir [67]. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüktedir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar bulgularıyla PTE şüphesi olan olgularda planlanmalıdır. Düşük ve orta klinik olasılıklı PTE olgularında BTPA'nın negatif olması durumunda ileri tetkik yapmaya gerek yoktur [68].

2.2.6. Tedavi

Günümüzde DVT tanısı alan hastanın tedavi seçenekleri arasında antikoagülasyon, trombolitik ve cerrahi tedavi olmakla üzere başlıca üç tedavi şekli öne çıkmaktadır.

Heparin, DVT tanısı konan hastada mevcut trombüsün progresyonunu ve retrombozu engelleyerek PTE gelişim riskini düşürür. Ancak, heparinin oluşmuş trombüse etkisi yoktur. Heparin tedavisi ile trombüsün tam lizisi ancak %10 oranında görülür. Yine heparin tedavisinin

posttromboflebitik sendrom ve kronik venöz yetmezliğin önlenmesi üzerine etkisi çok azdır [69]. Klasik heparin yerine kullanım, yönetim ve takip kolaylığı nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) tercih edilebilmektedir. Trombosit fonksiyonlarını bozmadıkları için kanama riski daha düşüktür. Vücut ağırlığına göre doz ayarlanır ve monitörizasyona ihtiyaç duyulmaksızın subkutan uygulama ile özellikle evde izlenebilecek olgularda kolaylık sağlar. Etki süreleri uzun olduğundan günde 1-2 kez uygulama ile istenen antikoagülan etki sağlanabilir [70, 71].

Trombolitik tedavinin semptomların daha hızla düzelmesi, PTE'nin önlenmesi, normal venöz dolaşımı sağlaması, venöz valvüler fonksiyonları koruması ve posttromboflebitik sendromu önlemesi gibi antikoagülan tedaviye göre avantajları vardır [72]. Ancak tromboz progresyonunu ve retrombozu engellemez. Bu yüzden trombolitik tedavi sonrasında mutlaka antikoagülasyona devam edilmesi gerekir. Kanama riskini arttırdığı için trombolitik tedavi rutin kullanımda önerilmez. PTE olgularında trombolitik tedavi kateter aracılı uygulanabilir. Pulmoner embolide mortalite riskini azaltmaktadır [73, 74].

Cerrahi tedavide başlıca amaç trombotik materyalin uzaklaştırılarak PTE'nin önlenmesidir (Embolektomi). Retromboz oranı yüksek olduğu için trombektomi mutlaka heparinizasyon ya da antikoagülasyon ile beraber yapılır [75]. Günümüzde antikoagülasyon tedavilerle etkin sonuçlar alınması VTE olgularında cerrahi müdahale ihtiyacını oldukça azaltmıştır.

2.3. Akut Lösemi ve Venöz Tromboemboli

Uzun bir süre VTE riskinin solid organ maligniteli hastalara göre hematolojik maligniteli hastalarda daha düşük olduğu düşünülmüştür. Bu hastalarda trombotik komplikasyonlardan daha çok kanama ve enfeksiyon üzerinde durulmuştur. Ancak, güncel çalışmalar, hematolojik malign hastalıklarda da solid organ malignitelerine benzer şekilde tromboembolik olay insidansının olduğunu, hatta daha yüksek olduğunu göstermiştir [76, 77].

2.3.1. Trombotik olay patogenezi

Akut lösemilerde tromboembolik hastalık patogenezi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Önemli bazı mekanizmalar;

1) Protrombotik faktörlerin lösemik hücreler tarafından üretilmesi (doku faktörü (DF), kanser prokoagülanı (KP) ve inflamatuvar sitokinler gibi)

- 2) Tedavide kullanılan ilaçlar
- 3) Enfeksiyöz komplikasyonlar
- 4) Komorbid faktörlerdir [76].

2.3.1.1. Protrombotik faktörler

Akut lösemilerde protrombotik faktörler olarak hiperlökositoz, fibrinolitik ve proteolitik faktörlerin ve inflamatuvar sitokinlerin salınması, lösemik hücrelerin hücre yüzeyinde doku faktörünün aşırı ekspresyonu yoluyla protrombotik bir etki oluşturması sayılabilir [78].

Kanser prokoagülanı (KP); embriyonik dokular ve malign hücrelerden kaynaklanan bir sistein proteazdır. Aktivitesi K vitamini bağımlıdır ve Faktör-VII yokluğunda direkt olarak Faktör-X'u aktive edebilir [79, 80]. Birçok ilerlemiş kanser vakasında ve APL'de artmış KP düzeyleri bildirilmiştir. Lösemik promiyelositler blast sayısı ile ilişkili olarak yüksek prokoagülan aktivite gösterirler ve trombin oluşumuna eden olurlar. APL'deki prokoagülan durum, kısmen dolaşımdaki promiyelosit kaynaklı doku faktörüne kısmen de prokoagülan özellikteki mikropartiküllere (MP) bağlıdır [81].

Son zamanlarda doku faktörlerinin ve MP'nin özellikle kanser hastalarındaki trombotik komplikasyonların patogenezindeki rolü aydınlatılmıştır. Akut lösemilerde artmış doku faktörü taşıyan MP düzeyleri bildirilmiştir [82, 83]. MP, malign hücrelerden, endotelial hücrelerden, trombositlerden köken alan, boyutları 100-1000 nm arasında değişen membran parçalarıdır. DF taşıyan MP'ler, hücrelerin ve trombositlerin p-selektin aracılığıyla nötrofil ve monositlere bağlanmasını sağlar. Böylece, hipotez olarak MP'ler direkt ve indirekt olarak koagülasyon sistemi aktivasyonunda rol oynar [84].

2.3.1.2. Tedaviler

L-Asparajinaz ve steroidler: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) remisyon indüksiyon tedavisi sırasında sık kullanılan L-Asparajinaz ve steroidlerin, özellikle antitrombin ve plazminojen olmak üzere doğal antikoagülanları baskıladığı, von Willebrand faktör (vWF) komplekslerini ve Faktör-VII düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir [81]. Medline'da 'akut lösemi' ve 'tromboz' terimlerini kullanan bir araştırma, 1973'ten 2004'e kadar yayınlanmış 132 makaleyi listelemiş, bunların %55'i ALL hastası olup, ALL hastalarında yaşanan trombozun çoğunlukla L-asparajinaz tedavisi sırasında ortaya çıktığı kaydedilmiştir [85].

All-trans-retinoik asit (ATRA): Akut promiyelositik lösemi tedavisinde kullanılan ATRA'nın doku faktörü ve kanser prokoagülanı ekspresyonunu azalttığı, böylece blast hücrelerinin prokoagülan aktivitesini, fibrinolitik ve proteolitik aktivitelerini, inflamatuvar ve anjiojenik sitokinleri azalttığı gösterilmiştir [85, 86]. Hematolojik hastalıklarda ATRA'nın neden olduğu hipertrigliseridemi ve hiperkoagülasyonun venöz ve arteriyal tromboembolik olaylara katkıda bulunduğu bildirilmektedir. ATRA tedavisi esnasında miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO) ve VTE gibi tromboembolik olaylar geliştiği rapor edilmektedir [76].

Önceki paragrafta bahsedilen araştırmada hastaların %23'ü APL olup, APL tedavisinde kullanılan ATRA'nın promiyelositlerin farklılaşmasını hızlandırarak APL ilişkili DİK gelişimini azalttığı görülmüştür [85].

2.3.1.3. Enfeksiyöz komplikasyonlar

Lösemilerde hem gram negatif hem de gram pozitif enfeksiyon gelişimine yatkınlık mevcuttur. Enfeksiyonlar ayrıca mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Gram negatif bakteri kaynaklı endotoksinler; DF, TNF- α ve IL1b salınımına neden olabilir. Gram pozitif mikroorganizmalar ise Faktör-XII'yi direkt aktive eden bakteriyel mukopolisakkaridler salgılar [87]. Bu şekilde enfektif ajanlar lösemilerde tromboemboli gelişimini kolaylaştırabilirler.

2.3.1.4. Komorbid Faktörler

İleri yaş, hastaneye yatış ile ilişkili immobilite ve özellikle santral venöz kateter varlığı tromboz gelişimine katkıda bulunan önemli komorbid faktörlerdir. Ayrıca, aktive protein C direnci gibi herediter trombofilik durumlar ya da antifosfolipid sendromu gibi kazanılmış trombofili varlığı da VTE gelişimine zemin hazırlayacaktır [76, 88].

Kateter ile ilişkili tromboz: Patogenezi multifaktöriyeldir. Risk faktörleri olarak kateter biyokompatibilitesi, kateter ucunun yeri, takıldığı yer, diğer trombofilik durumlar ve kateterle ilişkili enfeksiyonlar sayılabilir [89, 90]. Kateter takılması sırasında venöz endotelin mekanik hasarı veya kemoterapötik ajanların damar duvarı hasarı tromboz gelişiminde önemli rol oynar. Santral venöz kateterlere kıyasla daha kolay takılmaları, daha güvenli olmaları ve maliyet etkin olmaları nedeniyle periferden takılan kateterlerin kullanımı günümüzde daha yaygındır. Bütün bu avantajlara rağmen periferden takılan kateterler kolda meydana gelen DVT ile ilişkili olabilir [91, 92].

2.3.2. Tromboembolik olay insidansı

APL dışı AML’de tromboz hakkında mevcut bilgiler azdır ve bildirilen VTE insidansı %2 ile %13 arasındadır [93].

Akut lösemili hastalarda; lokalize venöz ve arteriyel trombozdan yaygın damar içi pıhtılaşma sendromuna kadar uzanan çok geniş bir yelpazede klinik tablo gözlenebilir. Trombotik komplikasyon gelişme oranı, lösemi tipine (AML veya ALL) ve tedaviye göre %2,1 ile %21,1 arasında değişebilir [77, 94]. AML’li hastalarda en yüksek tromboz insidansı APL’de görülür (%5,1-16). AML’li hastalarda VTE tanısı sağkalımda anlamlı bir değişim ile ilişkili bulunmazken, ALL’li hastalarda VTE gelişimi bir yıl içinde yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [3]. Tanı anında tromboz riski en yüksek olan lösemi tipi APL’dir (%10). Tedavi aşamasında tromboz gelişme riski en yüksek olan lösemi tipi ALL’dir (%11). L-Asparajinaz ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında tromboz oranı çocuklarda %5, erişkinlerde %34’e kadar çıkmaktadır [94].

2.3.3. Hematolojik kanserlerde tromboz tedavisi

Hematolojik maligniteli hastalarda tromboz gelişmesi halinde antikoagülan tedaviye karar vermek zordur; bunun en önemli nedeni trombositopeniye bağlı olarak artan kanama riskidir. Bu nedenle, hasta yönetiminde risk faktörleri ve biyolojik belirteçlere (artmış hemoglobin, trombosit ve lökosit sayıları, yüksek D-dimer, CRP, p-Selektin, DF ve faktör-VIII düzeyleri) dayalı VTE riskinin belirlenmesi ve yüksek riskli hastalarda profilaksi uygulanması önerilir [95].

Literatürde, hematolojik kanserlerdeki tromboembolik olayların tedavisiyle ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmaların çoğu solid organ maligniteli hastalar ile ilişkilidir [96, 97]. Hematolojik maligniteli hastalarda tromboemboli tedavisi kanser olmayan hastalardaki tromboz tedavisine benzer. Başlangıç tedavisi olarak 5-10 gün heparin veya DMAH kullanılır. Daha sonra en az 3-6 ay K vitamini antagonistleri (varfarin) ile uzun dönem tedavi planlanır [98]. Aktif hastalık veya kalıcı risk faktörleri varlığında uzun dönem antikoagülasyon tavsiye edilir. Uzun dönem antikoagülasyonda varfarine alternatif olarak DMAH’lar tercih edilebilir. DMAH kullanımı, trombosit seviyesinin 50.000/mm³ ’nin altına düşmesine yol açan bir komplikasyon olan heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) tablosuna neden olabilir. Bu

durumda DMAH tedavisi geçici bir süre kesilir ve trombosit sayısı yakından takip edilir [99, 100].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 01.12.2023 tarih 187 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmamıza 01.07.2018-01.07.2023 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında, akut lösemi tanısı (Akut Myeloblastik Lösemi ya da Akut Lenfoblastik Lösemi) ile yatışı yapılan 18 yaştan büyük, dışlama kriteri içermeyen hastalar dahil edildi. Erişkin yaş grubu AML ve ALL tanılı sırasıyla 82 ve 3 hasta olmak üzere toplam 85 hastaya ulaşıldı. Hastaların her bir yatışı ayrı ayrı değerlendirildi.

Hasta verileri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik veri tabanından, hasta dosyalarından ve epikrizlerinden geriye dönük incelendi. Çalışmamızda herhangi bir dışlama kriteri olmayıp 18 yaş üstü AML ya da ALL tanılı hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı ve yatış tarihi, cinsiyet ve yaş bilgisi, tanısı, tanıda kemik iliği blast oranı, komorbiditeleri, temel laboratuvar testleri (Total lökosit sayısı, hemoglobin ve trombosit düzeyleri, serum biyokimyası; üre, kreatinin, elektrolitler, ürik asit, laktat dehidrogenaz, transaminazlar, c-reaktif protein, ferritin hemostaz parametreleri; D-dimer, INR, aPTT, fibrinojen), galaktomannan antijeni, uygulanmış olan kemoterapi özelliği (Remisyon-indüksiyon, konsolidasyon ya da re-indüksiyon), verilen kemoterapi protokolü, hastalık durumu (aktif hastalık varlığı ya da remisyon), yatışı süresince VTE geçirip geçirmediği, VTE geçirmişse lokalizasyonu ve hangi görüntüleme ile tespit edildiği, yatışı süresince tromboz profilaksisi alıp almadığı, hastanede kaç gün yattığı ve taburculuk ya da ölüm bilgisi kaydedildi.

Hastalar, VTE geçiren (+) ve geçirmeyen (-) olmak üzere iki gruba ayrılarak epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS IBM programı 23.0 versiyon ile yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılım özelliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı özellikler normal dağılım gösteren veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız Örneklem T testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whiney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi ve Fisher's ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Analizlerin sonucunda $p < 0,05$ olan sonuçlar, anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 166 farklı yatışı olan 85 hasta değerlendirildi. Hastaların 31'i (%36,5) kadın, 54'ü (%63,5) erkekti. Hastaların medyan yaşı 63 (19-90) yıl olup, kadınlarda 64 (19-79), erkeklerde ise 63 (26-90) yıl idi. Hastaların 82'si (%96,5) AML, 3'ü (%8,4) ALL tanılı idi. AML hastalarının 29'u (%35,4) kadın 53'ü (%64,6) erkek; ALL hastalarının 1'i kadın 2'si erkekti. AML hastalarının medyan yaşı 63 (26-90) yıl, ALL hastaları ise 19, 25 ve 44 yaşlarındaydı. AML hastalarının 1'i (%1,2) iyi, 50'si (%61) standart, 31'i (%37,8) kötü hastalık riskine sahipti. ALL hastalarının 1'i (%33,3) iyi, 2'si (%66,7) kötü hastalık riskine sahipti. Hastaların epidemiyolojik özellikleri, tablo-4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların epidemiyolojik özellikleri (N:85)

| | |
|--|------------|
| Yaş, medyan (En büyük-En Küçük) | 63 (19-90) |
| Cinsiyet, n (%) | |
| Kadın | 31 (36,5) |
| Erkek | 54 (63,5) |
| Tanı, n (%) | |
| AML | 82 (96,5) |
| ALL | 3 (8,4) |
| Hastalık Riski-AML, n (%) | |
| İyi | 1 (1,2) |
| Standart | 50 (61) |
| Kötü | 31 (37,8) |
| Hastalık Riski-ALL, n (%) | |
| İyi | 1 (33,3) |
| Kötü | 2 (66,7) |

Yatış sayısına göre tanı dağılımı incelendiğinde, yatışların 152'sinin (%96,1) AML tanılı 82 (%96,5) hastaya, 14'ünün (%8,4) ALL tanılı 3 (%3,5) hastaya ait olduğu kaydedildi. Yatışlardaki klinik özellikler tablo-5'te, laboratuvar bulguları tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 5: Yatıştaki Klinik Özellikler ve Bulgular (N:166)

| Yatış Tanısı, n (%) | |
|-----------------------------------|-------------|
| AML | 152 (%91,6) |
| ALL | 14 (%8,4) |
| Aktif Malignite n (%) | |
| Var | 97 (%58,4) |
| Yok | 69 (%41,6) |
| Aktif KT, n (%) | |
| Alıyor | 155 (93,4) |
| Almıyor | 11 (%6,6) |
| KT Çeşidi, n (%) | |
| Remisyon-indüksiyon | 85 (%51,2) |
| Konsolidasyon | 57 (%34,3) |
| Re-indüksiyon | 13 (7,8) |
| Tromboemboli, n (%) | |
| Var | 24 (%14,5) |
| Yok | 142 (%85,5) |
| Tromboemboli çeşidi, n (%) | |
| Tromboflebit | 21 (87,5) |
| PTE | 2 (8,3) |
| DVT | 1 (4,2) |

| | |
|--------------------------------|-------------|
| Tromboprofilaksi, n (%) | |
| Var | 26 (%15,7) |
| Yok | 124 (%74,7) |

| | |
|-------------------------------|------------|
| Santral Kateter, n (%) | |
| Var | 77 (%46,4) |
| Yok | 89 (%53,6) |

| | |
|--------------------------|-------------|
| Enfeksiyon, n (%) | |
| Var | 113 (%68,1) |
| Yok | 53 (%31,9) |

| | |
|-------------------------|-------------|
| Operasyon, n (%) | |
| Var | 17 (%10,2) |
| Yok | 148 (%89,2) |

| | |
|-----------------------|-------------|
| Diyabet, n (%) | |
| Var | 37 (%22,3) |
| Yok | 129 (%77,7) |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Hipertansiyon, n (%) | |
| Var | 63 (%38) |
| Yok | 103 (%62) |

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Hiperlipidemi, n (%) | |
| Var | 9 (%5,4) |
| Yok | 157 (%94,6) |

| | |
|-----------------------|-------------|
| Obezite, n (%) | |
| Var | 43 (%25,9) |
| Yok | 123 (%74,1) |

| | |
|--------------------------|----------|
| Yatış süresi, gün | 48,8±6,6 |
|--------------------------|----------|

Tablo-6: Yatıştaki Laboratuvar Bulgular (N:166)

| | |
|----------------------------------|----------------------|
| WBC (x10 ³ /µL) | 7,4 (0,38-56,9) |
| Nötrofil (x10 ³ /µL) | 1,45 (0,02-42,9) |
| Lenfosit (x10 ³ /µL) | 1,67 (0-10,1) |
| Monosit (x10 ³ /µL) | 0,715 (0-32,84) |
| Eozinofil (x10 ³ /µL) | 0,01 (0-0,57) |
| Bazofil (x10 ³ /µL) | 0,005 (0-0,12) |
| Hb (g/dL) | 9,28 ± 2,3225 |
| PLT (x10 ³ /µL) | 66 (5-836) |
| Glukoz (mg/dL) | 117,7 (91,4-239,9) |
| Üre (mg/dL) | 30,0045 ± 12,795566 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,8050 (0,44-1,62) |
| Ürik asit (mg/dL) | 5,15 (1-29) |
| Na (mmol/L) | 141 (133-144) |
| K (mmol/L) | 4,0805 ± 0,66854 |
| Ca (mg/dL) | 8,6168 ± 0,68425 |
| P (mg/dL) | 3,3636 ± 0,76685 |
| Mg (mg/dL) | 1,9968 ± 0,18897 |
| LDH (U/L) | 428,8182 ± 260,09515 |
| AST (U/L) | 25,2727 ± 13,9865 |
| ALT (U/L) | 20,35 (6,4-157,9) |
| ALP (U/L) | 54,5 (34-151) |
| GGT (U/L) | 25 (7-102) |
| Total Bilirubin (mg/dL) | 0,44 (0,22-1,85) |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | 0,185 (0,02-0,72) |
| Total Protein (g/L) | 67,1091 ± 9,07109 |
| Albumin (g/L) | 38,9909 ± 6,20414 |
| CRP (mg/L) | 16,52 (1-258) |
| Prokalsitonin (ng/mL) | 0,75 (0,01-2,1) |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 67,18 ± 44,004 |
| Ferritin (µg/L) | 697,35 (125-9302) |
| Fibrinojen (mg/dL) | 370,1364 ± 171,61815 |
| INR | 1,2214 ± 0,18514 |
| aPTT (sn) | 27,1409 ± 6,97940 |
| D-Dimer (µg/mL) | 1,65 (0,07-18,7) |

Çalışmamızda venöz tromboemboli saptanan hasta sayısı 22 (%25,8) olup yatışların 24'ünde (%14,5) tromboemboli kaydedildi. İki hasta, 2 farklı yatışlarında da tromboemboli geçirmişti. En sık tromboemboli çeşiti tromboflebit olup 19 (%86,3) hastada kaydedildi. PTE 2 (%9), DVT 1 (%4,7) hastada gelişti. Tromboflebit 2 hastada 2 yatışta kaydedildi. Tüm yatışlar değerlendirildiğinde 24 tromboemboli olayına rastlandı (Tablo 5). Görüntüleme yöntemi olarak DVT'ler doppler USG, PTE ise BT-anjiyografi ile tanı aldı.

VTE zamanı medyan 21 (4-63) gün bulundu. VTE (+) hastaların genetik özellikleri şu şekilde idi. Üç (%12,5) hasta AML/ETO (+), 2 (%8,3) hasta AML/ETO ve inv16 birlikte (+), 2 (%8,3) hasta PML-RAR-alfa (+), 2 (%8,3) hasta del5q (+), 2 (%8,3) hasta FLT-3 ve NMP-1 birlikte (+), 2 (%8,3) hasta del17p (+), 1 (%4,2) hasta del16p (+), 1 (%4,2) hasta del11q23 (+) ve 1 (%4,2) hasta kompleks karyotip (del5q, del17q, del7q, del11q23 ve AML/ETO).

VTE (+) hastaların 17'sinde (%70,8) enfeksiyon kaydedildi. Pnömoni 6 (%35,2) hasta, üriner enfeksiyon ve anal abse 2'ser (%11,7) hasta, sellülit, akut gastroenterit ve kateter enfeksiyonu 1'er (%5,8) hastada var idi. Dört (%23,4) hasta enfeksiyon odağı belli olmayan febril nötropeni olarak kaydedilmişti. VTE (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında şu sonuçlara ulaşılmıştır.

Medyan yaş VTE (+) hastalarda 55 yıl (28-71), VTE (-) hastalarda ise 60 yıl (19-90) olup benzerdir (p= 0,192). Kadın ve erkek hasta sayısı VTE (+) hastalarda eşit iken (kadın ve erkek hasta sayısı 12) VTE (-) hastalarda istatistiksel fark olmamakla birlikte erkek sayısı daha fazladır (Erkek hasta sayısı 84, kadın hasta sayısı 58).

Tanısal dağılım incelendiğinde VTE (+) hastaların 23'ü AML (%95,8), 1'i ALL (%4,2), VTE (-) hastaların ise 129'u AML (%90,8), 13'ü ALL (%9,2)'dir. Tanısal sıklık benzeridir (p= 0,695).

VTE (+) hastaların tamamı aktif kemoterapi döneminde (%100) iken, VTE (-) hastaların ise %92,3'ü aktif kemoterapi döneminde (p= 0,369).

Yatış süresi, VTE (+) hastalarda 50 gün (10-116), VTE (-) hastalarda ise 25,5 gün (7-127) olup VTE geçiren hastalarda yatış süresi anlamlı olarak uzundur (p< 0,001).

Obezite sıklığı anlamlı şekilde VTE (+) hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%45,8'e %22,5, p= 0,023)

Tanıdaki hemogram parametreleri incelendiğinde WBC, nötrofil, lenfosit ve monosit değerleri VTE (+) hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. WBC ($10^3/\mu\text{L}$); 5,795 (0,05-161,52)'e 1,245 (0,1-90,6), nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$); 2,08 (0,03-47,09)'e 0,31 (0-11,89), lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$); 1,385 (0-50,44)'e 0,6 (0,11-12,1), monosit ($10^3/\mu\text{L}$); 0,6050 (0-142,7)'e 0,17 (0-73,3) şeklindedir (p değerleri sırasıyla; 0,008, 0,018, 0,018 ve 0,010).

Biyokimyasal parametrelerde de VTE (+) ve (-) grup arasında bazı farklılıklar saptanmıştır:

Ürik asit düzeyleri VTE (-) hastalarda 4,8 (1,7-29) mg/dL, VTE (+) hastalarda 3,15 (1-11) mg/dL olarak ölçülmüş ve istatistiksel farklılık saptanmıştır (p< 0,001).

Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) değerleri de VTE (-) hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kalsiyum, VTE (-) hastalarda $8,7 \pm 0,6$ mg/dL, VTE (+) hastalarda ise $8,3 \pm 0,6$ mg/dL, (p= 0,006); fosfor VTE (-) hastalarda $3,7 \pm 0,9$ mg/dL , VTE (+) hastalarda $3,1 \pm 1,2$ mg/dL dir (p= 0,031).

Total protein, albumin ve CRP, VTE (+) hastalarda sırasıyla $62,4542 \pm 9,71077$ g/L, $34,7250 \pm 5,66409$ g/L ve $56 (2,33-327,81)$ mg/L, VTE (-) hastalarda ise $66,8570 \pm 8,71254$ g/L, $38,8366 \pm 5,65055$ g/L ve $20,565 (10-363,4)$ mg/L bulunmuştur (p= 0,026, p= 0,001, p= 0,005). Total protein ve albümin VTE (-) hastalarda, CRP ise VTE (+) hastalarda daha yüksektir. Diğer klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tromboemboli tespit edilen ve edilmeyen hastaların klinik karşılaştırması tablo-7’de, laboratuvar karşılaştırması ise tablo-8’de verilmiştir.

Tablo-7: VTE (+) ve (-) hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması

| Parametre | VTE (+) | VTE (-) | p |
|---------------------------------|-------------|--------------|---------------------|
| Yatış süresi, gün | 50 (10-116) | 25,5 (7-127) | <0,001 ^a |
| Yaş, medyan (En büyük-En Küçük) | 55 (28-71) | 60 (19-90) | 0,192 |
| Cinsiyet, n (%) | | | 0,401 |
| Kadın | 12 (50) | 58 (40,8) | |
| Erkek | 12 (50) | 84 (59,2) | |
| Tanı, n (%) | | | 0,695 |
| AML | 23 | 129 | |
| ALL | 1 | 13 | |
| Hastalık Riski-AML, n (%) | | | 0,975 |
| İyi | 1 (4,3) | 8 (6,2) | |
| Standart | 14 (60,9) | 82 (63,6) | |
| Kötü | 8 (34,8) | 39 (30,2) | |
| Hastalık Riski-ALL, n (%) | | | NA |
| İyi | 0 | 7 (53,8) | |
| Kötü | 1 (100) | 6 (46,2) | |

| | | | |
|--|-----------|------------|--------------------|
| Aktif KT, n (%) | | | |
| Alıyor | 24 (100) | 131 (92,3) | 0,369 |
| Almıyor | 0 | 11 (7,7) | |
| KT Çeşidi, n (%) | | | |
| Remisyon-indüksiyon | 15 (62,5) | 70 (53,4) | 0,378 |
| Konsolidasyon | 6 (25) | 51 (38,9) | |
| Re-indüksiyon | 3 (12,5) | 10 (7,6) | |
| Tromboprofilaksi, n (%) | | | |
| Var | 3 (12,5) | 23 (18,3) | 0,769 |
| Yok | 21 (87,5) | 103 (81,7) | |
| Santral Kateter, n (%) | | | |
| Var | 12 (50) | 65 (45,8) | 0,701 |
| Yok | 12 (50) | 77 (54,2) | |
| Enfeksiyon, n (%) | | | |
| Var | 17 (70,8) | 96 (67,6) | 0,478 |
| Yok | 7 (29,2) | 46 (34,2) | |
| Operasyon, n (%) | | | |
| Var | 2 (8,3) | 15 (10,6) | NA |
| Yok | 22 (91,7) | 126 (89,4) | |
| Diyabet, n (%) | | | |
| Var | 8 (33,3) | 29 (20,4) | 0,186 |
| Yok | 16 (66,7) | 113 (79,6) | |
| Hipertansiyon, n (%) | | | |
| Var | 11 (45,8) | 52 (36,6) | 0,261 |
| Yok | 13 (54,2) | 90 (63,4) | |
| Hiperlipidemi, n (%) | | | |
| Var | 1 (4,2) | 8 (5,6) | 0,769 |
| Yok | 23 (95,8) | 134 (94,4) | |
| Obezite, n (%) | | | |
| Var | 11 (45,8) | 32 (22,5) | 0,023 ^b |
| Yok | 13 (54,2) | 110 (77,5) | |
| *Mann Whitney U Testi | | | |
| ^bFisher's Exact ki-kar testi | | | |
| NA: Elde edilemedi | | | |

Tablo-8: VTE (+) ve (-) hastaların yatıştaki laboratuvar özelliklerinin karşılaştırması

| Parametre | VTE (+) | VTE (-) | p |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| WBC (x10³/µL) | 5,795 (0,05-161,52) | 1,245 (0,1-90,6) | 0,008 ^a |
| Nötrofil (x10³/µL) | 2,08 (0,03-47,09) | 0,31 (0-11,89) | 0,018 ^a |
| Lenfosit (x10³/µL) | 1,385 (0-50,44) | 0,6 (0,11-12,1) | 0,018 ^a |
| Monosit (x10³/µL) | 0,6050 (0-142,7) | 0,17 (0-73,3) | 0,010 ^a |
| Eozinofil (x10³/µL) | 0 (0-0,13) | 0,01(0-1,2) | 0,057 |
| Bazofil (x10³/µL) | 0 (0-0,2) | 0,02 (0-0,93) | 0,051 |
| Hb (g/dL) | 8,775 ± 2,0264 | 9,366 ± 2,3646 | 0,250 |
| PLT (x10³/µL) | 41 (6-732) | 70,5(5-836) | 0,169 |
| Glukoz (mg/dL) | 118,0 (81,3 – 445) | 109,6 (9-260,5) | 0,202 |
| Üre (mg/dL) | 29 ± 17,2 | 37,4 ± 25,2 | 0,119 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,7 (036-1,6) | 0,7 (0,4-3,3) | 0,351 |

| | | | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| Ürik asit (mg/dL) | 3,15 (1-11) | 4,8 (1,7-29) | <0,001 ^a |
| Na (mmol/L) | 138,5 (131-143) | 139 (122-145) | 0,726 |
| K (mmol/L) | 3,9 ± 0,7 | 4,1 ± 0,5 | 0,348 |
| Ca (mg/dL) | 8,3 ± 0,6 | 8,7 ± 0,6 | 0,006 ^b |
| P (mg/dL) | 3,1 ± 1,2 | 3,7 ± 0,9 | 0,031 ^b |
| Mg (mg/dL) | 1,9 ± 0,03 | 1,9 ± 0,2 | 0,570 |
| LDH (U/L) | 354,5 ± 297,7 | 436,3 ± 376,6 | 0,314 |
| AST (U/L) | 22,1 ± 11,5 | 27,4 ± 26,6 | 0,337 |
| ALT (U/L) | 21,6 (6,3-69,7) | 19,4 (5-158,4) | 0,860 |
| ALP (U/L) | 68 (34-373) | 845 (25-463) | 0,267 |
| GGT (U/L) | 31,5 (13-509) | 30,5 (3-622) | 0,464 |
| Total Bilirubin (mg/dL) | 0,6 (0,17-1,29) | 0,5 (0,16-18,5) | 0,934 |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | 0,25 (0,02 – 0,52) | 0,23 (0,01-13,99) | 0,974 |
| Total Protein (g/L) | 62,4 ± 9,7 | 66,8 ± 8,7 | 0,026 ^b |
| Albumin (g/L) | 34,7 ± 5,6 | 38,8 ± 5,6 | 0,001 ^b |
| CRP (mg/L) | 56 (2,33-327,81) | 20,5 (10-363,4) | 0,005 ^a |
| Prokalsitonin (ng/mL) | 0,13 (0,01 – 16,6) | 0,13 (0,01-9,68) | 0,540 |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 75,38 ± 36,241 | 60,77 ± 42,001 | 0,359 |
| Ferritin (µg/L) | 1005,5 (196-9014) | 896 (72-15220) | 0,656 |
| Fibrinojen (mg/dL) | 426,5 ± 164,6 | 368,9 ± 145,6 | 0,081 |
| INR | 1,1 ± 0,1 | 1,2 ± 0,4 | 0,851 |
| aPTT (sn) | 27,2 ± 4,9 | 30,3416 ± 14,2 | 0,286 |
| D-Dimer (µg/mL) | 1,29 (0,27-11,9) | 1,3 (0,07-31,2) | 0,846 |

^aMann Whitney U Testi

^bBağımsız Örneklem T testi

5. TARTIŞMA

Akut lösemide VTE sıklığını araştıran çalışmalar retrospektif özelliktedir. Hanh Vu ve ark., 299 ALL ve 996 AML hastasını içeren çalışmalarında, ALL hastalarının 53 (%17,7)'ünde ve AML hastalarının da 86 (%8,6)'sında VTE saptamıştır. VTE sıklığı tüm hastalarda %10,7 bulunmuştur [2]. Mohren, M. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise akut lösemili 455 hastanın %12'sinde VTE tespit edilmiştir [101]. Ku ve ark. tarafından yapılan nüfus tabanlı bir kohort çalışmasında, AML veya ALL'li 5394 hastadan oluşan bir Amerikan popülasyonunda VTE'nin 2 yıllık kümülatif insidansı %5,2 bulunmuştur [3]. Bizim çalışmamızda ise VTE sıklığı %14,5'tir. AML hastalarının 23'ü (%15,1) ALL hastalarının ise 1'i (%7,1) VTE tanısı almıştır.

Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle VTE'nin doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir [102]. Mohren, M. ve ark. ve Yıldız, A. ve ark. yaptığı çalışmalarda akut lösemili erkek ve kadın hastalarda VTE oranı arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,193$, $p= 0,973$) [101, 103]. Madeline Waldron ve ark. 400 AL hastasında yaptığı çalışmada ise VTE geçirenlerin %60'ının kadın olduğu görülmüştür. [104]. Bizim çalışmamızda da erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,401$).

Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir [102]. AL tanılı hastalarda VTE ile yaş ilişkisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında; Fatimah Al-Ani ve ark. ortalama yaşı 49 [105], Dr. Hasan Sibai ve ark ise medyan yaşı 53 bulmuştur [106]. Madeline Waldron ve ark. 400 AL hastasında yaptığı çalışmada VTE geliştiren AL hastalarının medyan yaşı 54,5 yıl bulunmuştur [104]. Bizim çalışmamızda da VTE geliştiren AL hastalarında medyan yaş benzer bulundu (medyan yaş: 55).

Hastanede yatış süresince hastaların immobiliteye daha yatkın oluşu VTE gelişimini tetikleyebilir. Dr. Hasan Sibai ve ark. yaptığı çalışmada VTE hastalarının medyan hastanede kalış süresi 35 gündü [106]. Madeline Waldron ve ark. yaptığı çalışmada VTE grubundaki hastalar, VTE olayı yaşamayanlara kıyasla daha uzun süre hastanede kalmıştır (sırasıyla 29,81'e karşı 23,13 gün, $p= 0,027$) [104]. Bizim çalışmamızda ise VTE tanısı alanların hastanede kalış süresi literatürdeki verilerle paralel şekilde daha uzun bulundu.

AL'de sitogenetik özellikler prognozda ve tedavi seçeneklerini belirlemede önemli rol oynar. Lee ve ark. 811 AML tanılı hasta ile yapılan çalışmada, orta ve yüksek risk grupları VTE riski açısından benzer görüldüğünden, her iki grup bir değerlendirilmiş ve orta/yüksek riskli grupta VTE riski, düşük riskli grupla karşılaştırılmıştır. Buna göre orta/yüksek riskli sitogenetik, düşük riskli sitogenetiğe kıyasla 3- 4 kat daha yüksek VTE riski ile ilişkilendirilmiştir (p= 0,098) [107]. Bir başka çalışmada ise sitogenetik risk faktörlerinin tromboemboli üzerinde etkisi olmadığı raporlanmıştır (p= 0.190) [103]. Bizim çalışmamızda da VTE (+) ve (-) gruplar arasında sitogenetik risk yönünden anlamlı fark bulunmadı (p= 0,975).

Kemoterapötik ilaçların VTE gelişimi için predispozan faktör olduğu bilinmektedir. Dr. Hasan Sibai ve ark. nın çalışmasında kemoterapi (özellikle indüksiyon kemoterapisi) alan AL hastalarında nispeten artmış VTE riski olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada VTE gelişen 37 hastanın 26'sının (%70,2) kemoterapi aldığı ve bunların da 20'sinin (%76,9) indüksiyon kemoterapisi olduğu belirtilmiştir [106]. Madeline Waldron ve ark. ise 10 hastada VTE saptanmış, hepsinin aktif KT aldığı, bu hastalardan 9'unun (%90) indüksiyon, 1 hastanın (%10) re-indüksiyon kemoterapisi aldığı ifade edilmiştir [104]. Bizim çalışmamızda da VTE geliştiren 22 hastanın tamamının aktif KT aldığı, remisyon-indüksiyon ya da konsolidasyon tedavisi açısından bir farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla p= 0,369 ve p= 0,378).

Yetişkin ALL hastalarında VTE profilaksisi olarak DMAH'nın suboptimal etkinliğini potansiyel olarak doğrulayan çalışmalar giderek artmaktadır. NOPHO (The Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) çalışmasında 17 yaş ve üzeri hastaların %13'ü DMAH profilaksisi almasına rağmen ilk kez VTE geliştirmiş ve bu hastaların %5'inde terapötik doz DMAH'a rağmen ikinci bir VTE olayı meydana gelmiştir [108]. Sibai ve ark. ALL'li yetişkin hastalarda DMAH profilaksisinin etkinliğini değerlendirmişler ve semptomatik VTE oranının profilaksi almayan kohortla karşılaştırıldığında DMAH profilaksisi alan hasta grubunda önemli ölçüde farklı olmadığını doğrulamışlardır (%18,9 ve %21,7) [109]. AML hastalarının dahil edildiği Reed ve ark.nın çalışmasında da VTE saptanan hastaların %93,1'inin DMAH profilaksisi almadığı bildirilmiştir [110]. Bizim çalışmamızda da VTE olaylarında hastaların çoğunluğu profilaksi almamaktaydı (p= 0,769).

Santral venöz kateterler (SVK) çeşitli tıbbi tedaviler için gerekli olsalar da tromboz riskini artırarak ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Hanh Vu ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada VTE geçiren ALL ve AML hastalarının sırasıyla %83 (44/53) ve %77,9'unda (67/86) SVK olduğu belirtilmiştir [2]. Çalışmaların çoğunda VTE gelişen hastalarda SVK bulunma sıklığı %30-50 arasında değişmektedir. Diğerlerinden farklı olarak Fatimah Al-Ani'nin çalışmasında VTE ve SVK bulunması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. VTE olan hastaların 69'unda (%90,8), VTE olmayanların 294'inde (%69,8) SVK olduğu raporlanmıştır ($p < 0.001$) [105]. Bizim çalışmamızda ise VTE (+) hastaların yarısında SVK olup, VTE (-) hastalar ile sıklığı benzer bulundu ($p = 0.701$).

Enfeksiyonların VTE sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Literatürde AL hastalarında enfeksiyon ve VTE sıklığına ait az sayıda veri mevcuttur. Toplam 10'unda (%2,5) VTE saptanan 400 AL hastayı içeren bir çalışmada, 10 hastanın 4'ünde (%40) VTE'den sonraki 7 gün içinde sepsis geliştiği belirtilmiştir [104]. Çalışmamızda ise VTE (+) hastalarda enfeksiyon oranı %70,8 olup istatistiksel anlamlılıkta olmasa da literatüre göre daha yüksek oranda bulundu.

Trombotik risk ortopedik, vasküler ve nöroşirürjik operasyonlarda artmıştır. İleri yaş, obezite, eski tromboz öyküsü ve kanser öyküsü postoperatif tromboz görülme riskini artırır. Cerrahi sonrası aylarda da tromboz riski devam eder. Majör ortopedik cerrahi sonrası 3 aylık periyotta semptomatik venöz tromboembolizm görülme olasılığı %3.2 ve ölümcül pulmoner emboli görülme olasılığı %0.1 olarak bildirilmiştir. Abdominal, jinekolojik ve ürolojik cerrahi geçiren hastalarda DVT görülme olasılığı %25 oranındadır. Ortopedik cerrahi sonrası, klasik venografi ile tarama sonucu proksimal DVT oranı %50 civarındadır [111]. Çalışmamızda VTE tanılı hastaların operasyon geçirme tarihleri bilinmediği ve doğru sonuç vermeyeceği için değerlendirmeye alınmadı.

Diyabetin VTE üzerindeki etkileri karmaşıktır. Araştırmalar, diyabetin VTE riskini artırdığı ileri sürse de, bu ilişkinin kesinliği konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Fatimah Al-Ani'nin çalışmasında diyabet sıklığı VTE (+)'lerde %14,3 (11/77) VTE(-)'lerde %15,4 (64/424) olup benzer sıklıkta bulunmuştur [105]. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel anlamlılıkta olmasa da VTE (+) hastalarda diyabet sıklığı daha yüksek saptanmıştır (%%33,3'e %20,4). Yine aynı çalışmada hipertansiyon (HT) sıklığı VTE (+) ve (-)'lerde sırasıyla %23.4

(18/77) ve %33,7 (140/424) olup anlamlı bulunmamıştır (p= 0,076) [105]. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel anlamlılıkta olmasa da VTE (+) hastalarda HT sıklığı daha yüksek saptanmıştır (%45,8'e %36,6). Çalışmamızda metabolik olay sıklığının diğer verilere göre fazla olması, ülkemizdeki tip 2 DM ve HT sıklığının yüksekliği ile açıklanabilir.

Hiperlipidemi ile ilgili veriler oldukça kısıtlı olup çalışmamızda olduğu gibi AL hastalarında VTE ile ilişkilendirilmemiştir [112].

Proinflamatuvar bir durum olan obezitenin VTE riskini önemli ölçüde artırdığına dair güçlü kanıtlar vardır [113]. Hanh Vu ve ark. yaptığı çalışmada 299 ALL hastasında VTE (+) olup obezitesi olan hasta sayısı 14 (%26,4) (p= 0,81), 996 AML hastasında VTE (+) olup obezitesi olan hasta sayısı 27 (%31,4) (p= 0,93) olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur [2]. Fatimah Al-Ani ve ark yaptığı çalışmada istatistiksel olarak obezitenin VTE gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olmadığı belirtilse de (p= 0.237) [105] bizim çalışmamızda obezite akut lösemi hastalarında VTE gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak sonuçlandı (p= 0.023).

Fatimah Al Ani'nin çalışmasında VTE (+) AL hastalarının başvuru sırasında lökosit sayısı $44,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, VTE (-)'lerde ise $40,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ olup benzer bulunmuştur [105]. Yapılan başka bir çalışmada ise VTE (+) hastalarda tanı anındaki medyan lökosit sayısı $25,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ bulunmuş ve trombozu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0,38) [4]. Kanserli ve nötropenik 66.106 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %5,4 ünde VTE gözlemlendi [114]. Rezende SM ve ark. yaptığı çalışmada venöz trombozlu 247 hasta incelenmiş ve yüksek monosit sayısının ($>0,55 \times 10^3/\mu\text{l}$) venöz trombozla ilişkili olduğu, düşük monosit sayısının ise ($<0,12 \times 10^3/\mu\text{l}$), daha düşük venöz tromboz riski ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak bu çalışma AL tanılı hasta grubuna özel değildi [115]. Çalışmamızda total lökosit, nötrofil, monosit ve lenfosit sayısı VTE (+) hastalarda (-) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; p= 0,008, p= 0,018, p= 0,010, p= 0,018).

Çalışmalarda, düşük Hb düzeyi ile VTE ilişkilendirilmiştir. Çalışkan ve ark. 50 DVT hastası üzerinde yaptığı çalışmada Hb düzeyi DVT hastalarında daha düşük bulunmuştur (p= 0,002) [116]. Gerald Chi ve ark. yaptığı çalışmada normal Hb düzeyleri olan ve anemik olan VTE hastaları arasındaki ilişkiye bakılmış olup, düşük hemoglobin, semptomatik venöz

tromboembolizm ($p= 0,002$), semptomatik derin ven trombozu ($p= 0,019$) ve ölümcül olmayan pulmoner emboli ($p= 0,010$) riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir [117]. Ancak bu çalışmalarda lösemik hastalar yer almamaktadır. Lösemik hastaları içeren çalışmalarda ise Hb değeri ile VTE sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır [105]. Bizim çalışmamızda da her iki grup da anemiktir ve VTE sıklığı ile bir ilişki kurulamamıştır.

VTE sıklığı ve AL ilişkisi açısından trombositler daha çok irdelenmiştir. Dr. Hasan Sibai ve ark. çalışmasında 37 hastanın 17'sinde (%46) VTE tanısında $PLT < 50.000/mL$ idi [106]. VTE tanısı sırasında medyan PLT sayısı, Madeline Waldron ve ark. çalışmasında $117.900/mL$ idi [104], Hanh Vu ve ark. çalışmasında ALL hastalarında $87.000/mL$, AML hastalarında $63.000/mL$ bulunmuştur [2]. Tüm çalışmalarda VTE (-) hastalara göre farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde VTE (+) hastalar trombositopeniktir (Medyan $41.000/mL$).

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkan Ca, P ve ürik asit düzeyleri ile ilgili literatürde AL hastalarında trombozla ilgili bir çalışma bulunamadı. Ancak yükselmiş ürik asit (ÜA) düzeyi, çeşitli kardiyovasküler ve trombotik durumlar için potansiyel bir risk faktörü olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Yükselmiş serum ÜA düzeyleri, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve protrombotik bir durumla ilişkilendirilmiştir ve bu da hiperüriseminin trombotik olayların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [111, 112]. Kalsiyum trombosit aktivasyonu ve agregasyonu için gereklidir. Ayrıca pıhtılaşma proteinleri ile trombosit fosfolipidi arasında bir bağ görevi görür. Serum fosfor düzeyleri kan pıhtılaşmasını doğrudan etkilemese de, trombositlerden salınan fosfor içeren bileşikler pıhtılaşma sürecinde önemli rol oynar. Bu bileşikler pıhtılaşma kaskadındaki çeşitli adımları etkiler ve tromboz, hemostaz ve anjiyogenez gibi daha geniş fizyolojik süreçlerde yer alır [113, 114]. Bizim çalışmamızda her iki grup arasındaki Ca, P ve ÜA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da Ca, P ve ÜA değerleri her iki grupta da normal aralıktaydı (sırasıyla $p < 0,006$, $p < 0,031$, $p < 0,001$).

Literatür incelendiğinde total protein seviyesi ve VTE ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmadı. Bizim çalışmamızda iki grup arasında fark anlamlı bulundu ($p= 0,026$). Ancak her iki grupta total proteinin ortalama değeri normal aralıkta idi.

Negatif bir akut faz reaktanı olan albümin düzeylerinin düşüklüğünün bir inflamasyon belirteci olabileceği düşünülmüş ve düşük albümin düzeylerinin venöz tromboembolizm için artmış bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür [118]. Yeterli serum albümin seviyelerinin plazma viskozitesini düzenlediği, mikrosirkülasyonu ve oksijen taşıma kapasitesini iyileştirdiği kanıtlanmış ve immünite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [119]. Königsbrügge ve ark. yaptığı çalışmada serum albüminin tüm kohortta medyan düzeyi 41,3 g/L idi. Bu çalışmada serum albümin düzeyinin 44,2 g/L'nin altında olmasının mortaliteyi arttırmasının yanında VTE riskini 2 kat arttırdığı sonucuna varılmıştır [120]. Çalışmamızda serum albümin değeri ortalama 34,7 g/L bulunmuştur. VTE (-) hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktür. Ancak (+) hastalarda VTE tanı anı, (-) hastalarda ise yatıştaki değerler alınmıştır.

Sınırlı sayıda VTE olayı içeren iki kohort çalışması da CRP ile VTE arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir [121, 122] Daha fazla sayıda VTE vakasını ve daha uzun takip süresini içeren prospektif toplum temelli ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasının bir analizi, artmış CRP konsantrasyonlarının bağımsız olarak artmış VTE riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [123]. Ancak bu çalışmalar AL hastalarını içermemektedir. Çalışmamız AL hastalarını içerdiği için primer hastalık, enfeksiyona yatkınlık ve VTE varlığı gibi nedenler CRP'nin VTE üzerine etkisini açıklamayı engellemektedir.

Negaard ve ark. ile Mitrovic ve ark. tarafından yapılan iki çalışmada, fibrinojen ile VTE arasında bir ilişki bulunamamıştır [124, 125]. Libourel ve ark. çalışmasında ise AML hastalarında fibrinojen < 100 mg/dL olan hastalarda venöz tromboz için risk oranının arttığı belirtilmiştir [126]. Çalışmamızda fibrinojen düzeyi her iki grupta da yüksektir. VTE (+) hastalarda daha yüksek olması VTE'nin etkisine bağlanmıştır.

D-dimer, fibrin yıkımının bir ürünü olarak, koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonunun önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilir. D-dimer, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PTE) gibi VTE durumlarının erken tanısında kritik bir biyobelirteçtir, negatif D-dimer düzeyi VTE'yi dışlamak için kullanılabilir. Mitrovic ve arkadaşları akut promyelositik lösemi (APL) olan 59 hastada D-dimer'i incelemiş ve VTE geliştirenler arasında ortalama seviyelerde bir fark bulamamıştır (p= 0,879) [124]. Negaard ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen biraz daha küçük bir çalışma, AML, kronik lenfositik lösemi (KLL), multipl miyelom ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olan 93 hastadan oluşan bir kohortta D-dimer

ile VTE arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir [125]. Çalışmamızda D-dimer düzeyi iki grupta da benzerdir. Başta D-dimer olmak üzere temel koagülasyon testleri, AL hastalarında olduğu gibi lkostozydan, VTE’de olduğu gibi tromboembolik olaylardan etkilenmektedir. Bu hasta grubunda VTE zerine koagülasyon testlerinin etkisini irdelemek oldukça güçtür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda VTE sıklığı %14,5'tir. AML hastalarının 23'ü (%15,1) ALL hastalarının ise 1'i (%7,1) VTE tanısı almıştır. Literatürle benzer orandadır.

VTE (+) hastalarda hastanede yatış süresi, VTE (-) hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Medyan 50 (10-116) güne karşın 25,5 (7-127) gündür.

Yaş ve cinsiyet VTE (+) ve VTE (-) hastalarda benzerdi.

VTE (+) hastalarda lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit düzeyleri daha yüksekti.

Hastaların aktif KT alıyor olması VTE gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı fark içermese de VTE geçiren AL hastalarının %100 (n=24) ünün aktif KT sırasında olması kemoterapötik ajanların VTE yapıcı etkisi açısından dikkat çekiciydi.

Enfeksiyon varlığı istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı olmasa da VTE gelişen hastaların %70,8'i (n=17) gibi yüksek bir oranda enfeksiyon mevcuttu. Ayrıca VTE (+) lerde CRP daha yüksekti.

VTE (+) hastalarda serum albümin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunsa da her iki grupta da albümin düzeyleri ortalama olarak normal sınırlarda idi.

Literatürde farklı malignitelerde VTE riskini değerlendiren skorlamalar geliştirilmiştir. Ancak AL hastalarında böyle bir skorlama henüz bulunmamıştır. Yine de AL hastalarında da lökositoz, enfeksiyon, immobilité, santral kateter vb trombotik riskler göz önüne alınarak tromboprofilaksi planlanmaktadır. Ancak bu hasta grubunda yüksek oranda trombositopeni olması nedeniyle kanama riski de dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Benzer şekilde VTE saptanan akut lösemi hastalarında antikoagülasyon tedavisi için kanama riski dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Çalışmamız da olduğu gibi VTE (+) hastalarda, (-) hastalara göre risk faktörü kabul edilebilecek laboratuvar parametreleri açısından farklılıklar vardır. Bu farklılıklardan VTE risk skorlaması geliştirilmesi, tromboz profilaksi yönetimi için oldukça önemlidir. Bu bakımdan çalışmamız çok merkezli ve daha fazla sayıda hastayı içerecek şekilde genişletildiğinde, çalışmamızın literatüre katkısı artacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Del Principe, M.I., D. Del Principe, and A. Venditti, *Thrombosis in adult patients with acute leukemia*. Current Opinion in Oncology, 2017. **29**(6): p. 448-454.
2. Vu, K., et al., *A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center*. Cancer Medicine, 2015. **4**(1): p. 27-35.
3. Ku, G.H., et al., *Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(17): p. 3911-3917.
4. De Stefano, V., et al., *The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. **3**(9): p. 1985-1992.
5. *Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019. V1.0_19.07.2019. 2019;* Available from: https://thd.org.tr/thdData/userfiles/file/AML_Full.pdf.
6. Marugan, J.J., et al., *ML223: a small molecule probe with in vivo activity against acute myeloid leukemia subtype M4Eo*. 2013.
7. Derneği, T.H., *Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018, Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018*. 2018.
8. Atamer, T., *AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE STANDART TEDAVİ. BİLİMSEL PROGRAM 5*: p. 45.
9. Juliusson, G., et al., *Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden*. Leukemia, 2017. **31**(3): p. 728-731.
10. Shallis, R.M., et al., *Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges*. Blood reviews, 2019. **36**: p. 70-87.
11. Anak, S. and E. Uysalol, *Akut Miyeloid Lösemi AML*. Journal of Child, 2012. **12**(4): p. 153-158.
12. Blackburn, L.M., S. Bender, and S. Brown. *Acute leukemia: diagnosis and treatment*. in *Seminars in oncology nursing*. 2019. Elsevier.
13. Haferlach, T., et al., *Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach*. Annals of hematology, 2007. **86**: p. 311-327.
14. Ladines-Castro, W., et al., *Morphology of leukaemias*. Revista Médica del Hospital General de México, 2016. **79**(2): p. 107-113.
15. Arber, D.A., et al., *Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2017. **141**(10): p. 1342-1393.
16. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.
17. Appelbaum, F.R., *WHO, what, when, where, and why: New classification systems for acute myeloid leukemia and their impact on clinical practice*. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2023: p. 101518.
18. Meyers, C.A., M. Albitar, and E. Estey, *Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome*. Cancer, 2005. **104**(4): p. 788-793.
19. Goldman L, S.A., *Cecil 24.Baskı Türkçe*. 24. baskı ed. 2015.

20. Han, S., et al., *Granulocytic sarcoma causing long spinal cord compression: Case report and literature review*. The Journal of Spinal Cord Medicine, 2022. **45**(3): p. 481-485.
21. Sema, A. and E. Uysalol, *Akut Miyeloid Lösemi AML*. Çocuk Dergisi, 2011. **12**(4): p. 153-158.
22. Yorulmaz, H., et al., *Akut miyeloid lösemi remisyon indüksiyon kemoterapisinde farklı antrasiklinlerin rolü*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2010. **36**(1): p. 1-6.
23. Moore, J.O., et al., *Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222*. Blood, 2005. **105**(9): p. 3420-3427.
24. Fopp, M., et al., *Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia: one cycle of high-dose versus standard-dose cytarabine*. Annals of oncology, 1997. **8**(3): p. 251-257.
25. Paul, S., H. Kantarjian, and E.J. Jabbour. *Adult acute lymphoblastic leukemia*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Elsevier.
26. Pui, C.-H., L.L. Robison, and A.T. Look, *Acute lymphoblastic leukaemia*. The Lancet, 2008. **371**(9617): p. 1030-1043, 1535-1548.
27. Heim, S. and F. Mitelman, *Cancer cytogenetics: chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells*. 2015: John Wiley & Sons.
28. Redaelli, A., et al., *A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL)*. European journal of cancer care, 2005. **14**(1): p. 53-62.
29. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(1): p. 7-30.
30. Alvarnas, J.C., et al., *Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2015*. Journal of The national comprehensive cancer network, 2015. **13**(10): p. 1240-1279.
31. Bielora, B., et al., *Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant*. Pediatric hematology and oncology, 2013. **30**(6): p. 574-582.
32. SIIAH, A. and B.M. John, *Acute Lymphoblastic Leukemia with Treatment-Naïve Fanconi Anemia*. Indian pediatrics, 2013. **50**(5).
33. Geriniere, L., et al., *Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients*. Annals of oncology, 1994. **5**(5): p. 437-440.
34. Sehgal, S., et al., *High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: A preliminary study*. Indian journal of pathology and microbiology, 2010. **53**(1): p. 63-67.
35. Inaba, H., M. Greaves, and C.G. Mullighan, *Acute lymphoblastic leukaemia*. The Lancet, 2013. **381**(9881): p. 1943-1955.
36. Greer, J.P., et al., *Wintrobe's Clinical Hematology*. 2014: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins Health.
37. Li, W., *The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors*. Exon Publications, 2022: p. 1-21.
38. Jabbour, E.J., S. Faderl, and H.M. Kantarjian. *Adult acute lymphoblastic leukemia*. in *Mayo clinic proceedings*. 2005. Elsevier.
39. Yümlü, K., *Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemileri*. Kocatepe Tıp Dergisi, 2015. **16**(1): p. 83-90.

40. Pui, C.-H., et al., *Correlation of karyotype and immunophenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(1): p. 56-61.
41. Akyay, A. and L. Olcay, *Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri*. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2014. **2014**(1): p. 46-54.
42. Kantarjian, H., et al., *Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2004. **101**(12): p. 2788-2801.
43. Pui, C.-H. and S.C. Howard, *Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia*. The lancet oncology, 2008. **9**(3): p. 257-268.
44. Heit, J.A., F.A. Spencer, and R.H. White, *The epidemiology of venous thromboembolism*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2016. **41**: p. 3-14.
45. Khan, F., et al., *Venous thromboembolism*. The lancet, 2021. **398**(10294): p. 64-77.
46. Raskob, G.E., et al., *Thrombosis: a major contributor to global disease burden*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2014. **34**(11): p. 2363-2371.
47. Puurunen, M.K., et al., *Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study*. Thrombosis research, 2016. **145**: p. 27-33.
48. Willich, S.N., et al., *Pulmonary embolism in Europe-Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work*. Thrombosis research, 2018. **170**: p. 181-191.
49. ARSEVEN, O., et al., *Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tani Ve Tedavi Uzlaşi Raporu*. 2021.
50. Bagot, C.N. and R. Arya, *Virchow and his triad: a question of attribution*. British journal of haematology, 2008. **143**(2): p. 180-190.
51. Brotman, D.J., et al., *Virchow's triad revisited*. Southern medical journal, 2004. **97**(2): p. 213-215.
52. Kovačić, A.P.M., et al., *Impact of drugs on venous thromboembolism risk in surgical patients*. European journal of clinical pharmacology, 2019. **75**: p. 751-767.
53. Ho, W.K., et al., *Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis*. Medical journal of Australia, 2005. **182**(9): p. 476-481.
54. Colling, M.E., B.E. Tourdot, and Y. Kanthi, *Inflammation, infection and venous thromboembolism*. Circulation research, 2021. **128**(12): p. 2017-2036.
55. Khorana, A.A., et al., *Cancer-associated venous thromboembolism*. Nature reviews Disease primers, 2022. **8**(1): p. 11.
56. Noble, S. and J. Pasi, *Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis*. British journal of cancer, 2010. **102**(1): p. S2-S9.
57. Stucki, A., et al., *Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2001. **97**(7): p. 2121-2129.
58. Yokoyama, K., *Etiology of Cancer Associated Thromboembolism (CAT), and Diet, Lifestyle and Medicine to Reduce Cancer and Venous Thromboembolism*, in *New Insights Into Metabolic Syndrome*. 2020, IntechOpen.
59. GÜRLÜ, E. and S.V. Konstantinides, *Kanserle İlişkili Venöz Tromboemboli ve Pulmoner Emboli: Patofizyolojik Hususlar ve Klinik Yönetim*.
60. Donadini, M.P. and W. Ageno. *Unusual site thrombosis*. in *Seminars in hematology*. 2011. Elsevier.
61. Blann, A.D. and G.Y. Lip, *Venous thromboembolism*. Bmj, 2006. **332**(7535): p. 215-219.

62. Gaitini, D., *Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound*. Journal of Clinical Ultrasound, 2006. **34**(6): p. 289-297.
63. Özbudak, Ö., et al., *Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2006. **21**: p. 159-162.
64. Redman, H.C., *Deep venous thrombosis: is contrast venography still the diagnostic "gold standard"?* Radiology, 1988. **168**(1): p. 277-278.
65. Masotti, L., et al., *Arterial blood gas analysis and alveolar-arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2000. **55**(12): p. M761-M764.
66. Miniati, M., et al., *Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **159**(3): p. 864-871.
67. Carrier, M., et al., *Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010. **8**(8): p. 1716-1722.
68. Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(22): p. 2317-2327.
69. Markel, A., et al., *Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence*. Journal of vascular surgery, 1992. **15**(2): p. 377-384.
70. Hull, R.D., et al., *Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(15): p. 975-982.
71. Lensing, A.W., et al., *Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis*. Archives of Internal Medicine, 1995. **155**(6): p. 601-607.
72. Forster, A.J. and P.S. Wells, *The rationale and evidence for the treatment of lower-extremity deep venous thrombosis with thrombolytic agents*. Current opinion in hematology, 2002. **9**(5): p. 437-442.
73. Agnelli, G., C. Becattini, and T. Kirschstein, *Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis*. Archives of internal medicine, 2002. **162**(22): p. 2537-2541.
74. Thabut, G., et al., *Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(9): p. 1660-1667.
75. Plate, G., et al., *Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis*. Journal of Vascular Surgery, 1984. **1**(6): p. 867-876.
76. Castelli, R., et al., *Thromboembolic complications in malignant haematological disorders*. Current Vascular Pharmacology, 2010. **8**(4): p. 482-494.
77. Falanga, A. and M. Marchetti, *Venous thromboembolism in the hematologic malignancies*. J Clin Oncol, 2009. **27**(29): p. 4848-4857.
78. Falanga, A., F. Schieppati, and D. Russo. *Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015. Thieme Medical Publishers.
79. Castelli, R., F. Porro, and P. Tarsia, *The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties*. Vascular medicine, 2004. **9**(3): p. 205-213.

80. Delaini, F., et al., *Cancer cell procoagulant: a novel vitamin K-dependent activity*. Thrombosis Research, 1981. **24**(3): p. 263-266.
81. Athale, U.H. and A.K. Chan, *Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy*. Thrombosis research, 2003. **111**(4-5): p. 199-212.
82. Ma, G., et al., *Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia*. Annals of hematology, 2013. **92**: p. 645-652.
83. van Aalderen, M.C., et al., *Procoagulant myeloblast-derived microparticles in AML patients: changes in numbers and thrombin generation potential during chemotherapy*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2011. **9**(1): p. 223-226.
84. Morel, O., et al. *Microparticles: a critical component in the nexus between inflammation, immunity, and thrombosis*. in *Seminars in immunopathology*. 2011. Springer.
85. Barbui, T., G. Finazzi, and A. Falanga, *The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1998. **91**(9): p. 3093-3102.
86. Pogliani, E., et al., *Thrombotic complications in acute promyelocytic leukemia during all-trans-retinoic acid therapy*. Acta haematologica, 1997. **97**(4): p. 228-230.
87. Koch, A., et al., *Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis*. Critical Care, 2013. **17**: p. 1-8.
88. Elice, F. and F. Rodeghiero, *Hematologic malignancies and thrombosis*. Thrombosis research, 2012. **129**(3): p. 360-366.
89. Cortelezzi, A., et al., *Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study*. British journal of haematology, 2005. **129**(6): p. 811-817.
90. Van Rooden, C., et al., *Low physician compliance of prescribing anticoagulant prophylaxis in patients with solid tumor or hematological malignancies and central vein catheters*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003. **1**(8): p. 1842-1843.
91. Chopra, V., et al., *Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2013. **382**(9889): p. 311-325.
92. Johansson, E., et al., *Advantages and disadvantages of peripherally inserted central venous catheters (PICC) compared to other central venous lines: a systematic review of the literature*. Acta oncologica, 2013. **52**(5): p. 886-892.
93. Paterno, G., et al., *Predictors of early thrombotic events in adult patients with acute myeloid leukemia: a real-world experience*. Cancers, 2022. **14**(22): p. 5640.
94. Grace, R.F., et al., *The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols*. British journal of haematology, 2011. **152**(4): p. 452-459.
95. DAL, M.S., Ö. KAYIKÇI, and F. ALTUNTAŞ, *Hematolojik Malignitelerde Tromboz*. Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics, 2016. **9**(4): p. 37-43.
96. Farge, D., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013. **11**(1): p. 56-70.

97. Imberti, D., et al., *Safety and efficacy of enoxaparin treatment in venous thromboembolic disease during acute leukemia*. Tumori Journal, 2004. **90**(4): p. 390-393.
98. Herishanu, Y., et al., *Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens*. Leukemia & lymphoma, 2004. **45**(7): p. 1407-1411.
99. Castelli, R., et al., *Heparin induced thrombocytopenia: pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders), 2007. **7**(3): p. 153-162.
100. Piccioli, A., F. Vianello, and P. Prandoni, *Management of thrombosis in patients with hematologic malignancies*. Current hematology reports, 2002. **1**(1): p. 79-83.
101. Mohren, M., et al., *Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia*. British Journal of Cancer, 2006. **94**(2): p. 200-202.
102. Derneği, T.T., *Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu*. 2015. 2018.
103. Yıldız, A., et al., *The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: a 9-year single-center experience*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2020. **26**(2): p. 386-396.
104. Waldron, M., et al., *Impact of Venous Thromboembolism during High Intensity Chemotherapy for Acute Leukemia Patients on Duration of Hospital Stay*. Blood, 2018. **132**: p. 4806.
105. Al-Ani, F., Y.P. Wang, and A. Lazo-Langner, *Development of a clinical prediction rule for venous thromboembolism in patients with acute leukemia*. Thrombosis and Haemostasis, 2020. **120**(02): p. 322-328.
106. Sibai, H., et al., *A Retrospective Study of Venous Thromboembolism in Acute Leukemia Patients during Prolonged Hospital Stay. the Princess Margaret Cancer Centre Experience*. Blood, 2016. **128**(22): p. 2615.
107. Lee, Y.-G., et al., *Implications of cytogenetics for venous thromboembolism in acute myeloid leukaemia*. Thrombosis and haemostasis, 2015. **113**(01): p. 201-208.
108. Rank, C.U., et al., *Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2018. **131**(22): p. 2475-2484.
109. Sibai, H., et al., *Venous thromboembolism prevention during asparaginase-based therapy for acute lymphoblastic leukemia*. Current oncology, 2016. **23**(4): p. e355.
110. Reed, D.R., et al., *Venous Thromboembolism Events and Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia*. Blood, 2018. **132**: p. 5066.
111. Uzun, Ş., F. Sarıcaoğlu, and V. Çeliker, *Derin ven trombozu*. Turkiye Klinikleri J Med Sci, 2007. **27**: p. 853,854.
112. Orvain, C., et al., *Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study*. Blood, 2020. **136**(3): p. 328-338.
113. Purdy, J.C. and J.J. Shatzel, *The hematologic consequences of obesity*. European journal of haematology, 2021. **106**(3): p. 306-319.
114. Khorana, A.A., et al., *Thromboembolism in Hospitalized Neutropenic Cancer Patients*. 2004, American Society of Hematology.
115. Rezende, S.M., et al., *Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk*. Haematologica, 2014. **99**(1): p. 194.

116. Çalışkan, A., et al., *Derin ven trombozunda tam kan sayımı parametrelerinin araştırılması*. Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi, 2014. **41**(1).
117. Chi, G., et al., *Association of anemia with venous thromboembolism in acutely ill hospitalized patients: an APEX trial substudy*. The American journal of medicine, 2018. **131**(8): p. 972. e1-972. e7.
118. Omar, H.R., et al., *Association of serum albumin and severity of pulmonary embolism*. Medicina, 2020. **56**(1): p. 26.
119. Bc, P.K. and V.G. Somannavar, *A Study on the Role of Serum Calcium, Serum Albumin and Serum Uric Acid as Markers of Initial Neurological Severity and Short Term Outcome Indicators in Acute Ischemic Stroke*. The Journal of the Association of Physicians of India, 2022. **70**(4): p. 11-12.
120. Königsbrügge, O., et al., *Association Between Decreased Serum Albumin With Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in Cancer Patients*. The Oncologist, 2016. **21**(2): p. 252-257.
121. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. New England journal of medicine, 1997. **336**(14): p. 973-979.
122. Tsai, A.W., et al., *Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE)*. The American journal of medicine, 2002. **113**(8): p. 636-642.
123. Folsom, A.R., et al., *C-reactive protein and venous thromboembolism*. Thrombosis and haemostasis, 2009. **102**(10): p. 615-619.
124. Mitrovic, M., et al., *Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia*. Thrombosis research, 2015. **135**(4): p. 588-593.
125. Negaard, H.F., et al., *Hypercoagulability in patients with haematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor*. Thrombosis and haemostasis, 2008. **99**(06): p. 1040-1048.
126. Libourel, E.J., et al., *Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **128**(14): p. 1854-1861.