

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

**PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR -1  
(PAI-1) VE VİTRONEKTİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI  
AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ RİSK  
FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Semra AYDURAN**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU**

**İstanbul – 2010**



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

**PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR -1  
(PAI-1) VE VİTRONEKTİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI  
AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ RİSK  
FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Semra AYDURAN**

(UZMANLIK TEZİ)

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU**

**İstanbul – 2010**



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın *Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU'na*,

Doktorluk mesleğini sevdiiren, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran ve İstanbul Tıp Fakültesi mezunu olma gururunu yaşatan İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın *tüm saygıdeğer öğretim üyelerine*,

Tezimin laboratuvar verilerinin ortaya çıkmasında titizlik ve sabırla çalışan tıbbi biyolog *Doç. Dr. Hakan Ekmekçi* ve *Özlem Balcı Ekmekçi'ye*,

Kliniklerinden vaka almama izin veren Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi Pediatrik Hematoloji Uzmanı *Dr. Gönül Aydoğan'a*; tezimin en başından yazımına kadar emeği ve bilgisinden yararlandığım *Uzm. Dr. Deniz Tuğcu'ya*,

Çalışma kanlarının plazmalarının ayrıştırılması ve saklanması aşamasında güleryüz ve özveriyle yardım eden *Çocuk Hematoloji Laboratuvarı çalışanları* ve *Çocuk Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına*,

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve tezimin hazırlanma sürecinde bana destek olan *asistan arkadaşlarıma* ve *Çocuk Kliniği uzmanlarıma*,

Çalışmaya katılmayı kabul eden *tüm çocuk ve ailelerine*,

Beni sevgiyle büyüten, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen *anne ve babama*; her zaman desteklerini aldığım, mutluluğumun kaynağı *eşim Emin* ve *biricik kızım Eda'ya*,

Sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Semra Ayduran, 2010.

**İÇİNDEKİLER**

<b>ÖNSÖZ</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>VII</b>
<b>ÖZET</b>	<b>VIII</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>X</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1 Tarihçe</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2 Tanım</b>	<b>3</b>
<b>2.1.3 Epidemiyoloji</b>	<b>3</b>
<b>2.1.4 Etiyoloji</b>	<b>5</b>
2.1.4.1 İyonize Edici Radyasyon	6
2.1.4.2 Kimyasal Maddeler ve İlaçlar	6
2.1.4.3 Viral Enfeksiyonlar	7
2.1.4.4 Genetik faktörler	7
<b>2.1.5 Sınıflama</b>	<b>8</b>
<b>2.1.5.1 Morfolojik Sınıflama</b>	<b>9</b>
2.1.5.1.1 Histokimyasal Boyama	10
<b>2.1.5.2 İmmünolojik Sınıflama</b>	<b>11</b>
<b>2.1.5.3 Sitogenetik Sınıflama</b>	<b>12</b>
2.1.5.3.1 Kromozom Sayısal Bozuklukları	12
2.1.5.3.2 Kromozom Yapısal Bozuklukları	12
<b>2.1.6 Klinik Bulgular</b>	<b>13</b>
<b>2.1.6.1 Kas İskelet Sistemi Bulguları</b>	<b>15</b>
<b>2.1.6.2 MSS Bulguları</b>	<b>15</b>
<b>2.1.6.3 Genitoüriner Sistem Bulguları</b>	<b>16</b>
<b>2.1.6.4 Gastrointestinal Sistem Bulguları</b>	<b>16</b>

2.1.6.5 Göz Bulguları	16
2.1.6.6 Mediastinal ve Kardiyopulmoner Bulgular	17
2.1.6.7 Deri Bulguları	17
<b>2.1.7 Laboratuvar</b>	<b>17</b>
2.1.7.1 Kan Sayımı	17
2.1.7.2 Periferik Kan Yayması	17
2.1.7.3 Kemik İliği Aspirasyonu	18
2.1.7.4 Göğüs Grafisi	18
2.1.7.5 Biyokimyasal İnceleme	18
2.1.7.6 BOS İncelemesi	18
2.1.7.7 Koagülasyon Parametreleri	19
2.1.7.8 Kardiyak Fonksiyonlar	19
2.1.7.9 İnfeksiyon Profili	19
2.1.7.10 İmmünolojik İnceleme	19
2.1.7.11 Mikroarray Tekniği	19
<b>2.1.8 Prognoza Etki Eden Faktörler</b>	<b>19</b>
2.1.8.1 Yaş	20
2.1.8.2 Cinsiyet	20
2.1.8.3 Lökosit Sayısı	20
2.1.8.4 İmmüfenotip	21
2.1.8.5 Sitogenetik	21
2.1.8.6 MSS Hastalığı	22
2.1.8.7 Kemoterapiye Duyarlılık	22
<b>2.1.9 Minimal Rezidüel Hastalık</b>	<b>23</b>
<b>2.1.10 Tedavi</b>	<b>24</b>
2.1.10.1 Genel Destek Tedavisi	25
2.1.10.2 Kemoterapi	25
2.1.10.2.1 İndüksiyon Tedavisi	25
2.1.10.2.2 MSS Korunması ve Tedavisi	25
2.1.10.2.3. Konsolidasyon Tedavisi	26
2.1.10.2.4 İdame Tedavisi	26
2.1.10.2.5 Hematopoetik Kök Hücre Nakli	26
2.1.10.2.6. Relaps Tedavisi	26

2.1.10.3 Tedavinin Erken Komplikasyonları	27
2.1.10.4 Tedavinin Geç Yan Etkileri	27
<b>2.2 FİBRİNOLOTİK SİSTEM</b>	<b>28</b>
2.2.1 Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)	30
2.2.1.1 PAI-1'in Klinik Önemi	33
2.2.1.1.1 PAI-1 Sentez Bozuklukları	33
2.2.1.1.2 Vasküler Tromboz	33
2.2.1.1.3 Trombilizise Direnç	34
2.2.1.1.4 Atheroskleroz	34
2.2.1.1.5 Pulmoner Fibrozis	35
2.2.1.1.6 Hemolitik Üremik Sendrom	35
2.2.1.1.7 Tip II DM ve Obezite	35
2.2.1.1.8 İnflamasyon ve Sepsis	36
2.2.1.1.9 Tümör	36
2.2.2 Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü (tPA)	37
2.2.3 Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü (uPA)	37
2.2.4 Plazminojen Aktivatör İnhibitör-2	38
2.2.5 Vitronektin	38
2.2.5.1 Vitronektinin Biyolojik Fonksiyonları	39
2.2.5.1.1 Hücre adezyonu, migrasyonu ve vasküler yeniden şekillenmedeki rolü	40
2.2.5.1.2 Hemostaz, tromboz ve fibrinolizisteki rolü	40
2.2.5.1.3 İmmün sistemdeki rolü	41
2.2.5.1.4 Atherosklerozdaki rolü	41
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>68</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>69</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>83</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>85</b>



**TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 2.1</b>	Sekonder olarak lösemi gelişen başlıca hastalıklar	<b>8</b>
<b>Tablo 2.2</b>	Lösemi sınıflaması	<b>9</b>
<b>Tablo 2.3</b>	FAB sınıflamasına göre ALL gruplarının özellikleri	<b>10</b>
<b>Tablo 2.4</b>	ALL’de kullanılan immüfenotipleme	<b>11</b>
<b>Tablo 2.5</b>	Kromozomal bozuklukların prognozla ilişkisi	<b>13</b>
<b>Tablo 2.6</b>	ALL hastalarının tanı sırasında klinik bulguları	<b>14</b>
<b>Tablo 2.7</b>	Kemik iliğinde blast sayısına göre sınıflama	<b>22</b>
<b>Tablo 2.8</b>	ALL’de prognostik faktörler	<b>23</b>
<b>Tablo 4.1</b>	Grupların demografik özelliklerinin dağılımı	<b>46</b>
<b>Tablo 4.2</b>	Risk gruplarının dağılımı	<b>46</b>
<b>Tablo 4.3</b>	Gruplara göre Vitronektin ve PAI-1 ölçümlerinin değerlendirilmesi	<b>47</b>
<b>Tablo 4.4</b>	ALL grubu olgularda risklere göre Vitronektin ve PAI-1 ölçümlerinin değerlendirilmesi	<b>49</b>
<b>Tablo 4.5</b>	Risk gruplarına göre Vitronektin düzeyleri değerlendirmesi	<b>49</b>
<b>Tablo 4.6</b>	Risk gruplarına göre PAI-1 düzeyleri değerlendirmesi	<b>51</b>
<b>Tablo 4.7</b>	Vitronektin düzeyleri sınıflamasına göre dağılım	<b>52</b>
<b>Tablo 4.8</b>	PAI düzeyleri sınıflamasına göre dağılım	<b>53</b>
<b>Tablo 4.9</b>	Vitronektin ile yaş ve lökosit sayısı ilişkisi	<b>54</b>
<b>Tablo 4.10</b>	PAI-1 ile yaş ve lökosit sayısı ilişkisi	<b>55</b>

**ŞEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil 2.1</b>	Fibrinolitik yolların aktivasyonu ve inhibisyonu	<b>29</b>
<b>Şekil 4.1</b>	Risk gruplarının dağılımı	<b>47</b>
<b>Şekil 4.2</b>	Vitronektin düzeylerinin gruplara göre dağılımı	<b>48</b>
<b>Şekil 4.3</b>	PAI düzeylerinin gruplara göre dağılımı	<b>48</b>
<b>Şekil 4.4</b>	Gruplara göre Vitronektin düzeyleri dağılımı	<b>50</b>
<b>Şekil 4.5</b>	Gruplara göre PAI düzeyleri dağılımı	<b>51</b>
<b>Şekil 4.6</b>	Vitronektin sınıflamasına göre grupların dağılımı	<b>52</b>
<b>Şekil 4.7</b>	PAI sınıflamasına göre grupların dağılımı	<b>53</b>
<b>Şekil 4.8</b>	Vitronektin ile PAI ilişkisi	<b>54</b>

## KISALTMALAR

<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>AML</b>	: Akut miyeloid lösemi
<b>APL</b>	: Akut promiyelositik lösemi
<b>ARDS:</b>	: Akut respiratuar distres sendromu
<b>AT-II</b>	: Anjiotensin-II
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>FAB</b>	: French American British
<b>KHN</b>	: Kök hücre nakli
<b>KML</b>	: Kronik miyeloid lösemi
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrojenaz
<b>LRP</b>	: LDL ilişkili protein
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik Sendrom
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>MLL</b>	: Miks lenfoma/lösemi
<b>MMP</b>	: Doku matriks metalloproteinaz
<b>MRD</b>	: Minimal rezidüel hastalık
<b>MSS:</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>NSE</b>	: Nöron spesifik enolaz
<b>PA:</b>	: Plazminojen aktivatörü
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PAI-2</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-2
<b>PA sistem</b>	: Plazminojen aktivasyon sistemi
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>sIg</b>	: Yüzey immünglobulin
<b>SMC</b>	: Düz kas hücresi
<b>tPA</b>	: Doku plazminojen aktivatörü
<b>uPA:</b>	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
<b>uPAR</b>	: uPA reseptörü
<b>Tdt</b>	: Terminal deoksinükleotidil transferaz
<b>TGF-β</b>	: Transforming growth faktör-beta

## ÖZET

### PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR -1 (PAI-1) VE VİTRONEKTİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ

Fibrinolitik sistem kanserde tümörün büyümesi, invazyonu ve metastazında rol oynamaktadır. Fibrinolitik sistem elemanı olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in yüksek düzeyleri pek çok kanserde kötü prognoz göstergesidir.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Çocukluk çağı ALL olgularında prognostik faktörler, risk gruplarının oluşturulması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemlidir. Bu çalışmada çocukluk çağı ALL risk faktörleri ile PAI-1 ve vitronektin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; PAI-1 ve vitronektinin prognostik ve prediktif rolünün araştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada 9 ay-17 yaş arası 37 yeni tanılı ALL olgusunun ve aynı yaş grubunda olan 25 sağlıklı kontrol olgusunun ELISA tekniği ile PAI-1 ve vitronektin düzeyleri ölçüldü. ALL grubundaki olguların ortalama plazma PAI-1 düzeyi  $27,36 \pm 16,53$  ng/mL iken kontrol grubundaki olguların ortalama PAI-1 düzeyi  $23,60 \pm 10,44$  ng/mL olarak saptandı. ALL grubundaki olguların ortalama plazma vitronektin düzeyi  $97,54 \pm 29,82$  iken kontrol grubunda ortalama plazma vitronektin düzeyi  $85,50 \pm 20,85$  olarak saptandı. Yapılan analizde ALL grubunun vitronektin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlılığa yakın yüksek bulundu ( $p=0,06$ ). ALL grubu ve kontrol grubunun PAI-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemekle birlikte ALL grubunda PAI-1'in daha yüksek saptanması dikkat çekiciydi ( $p=0,27$ ).

ALL grubu, ALL-BFM 95 protokolü modifiye edilerek hazırlanan TRALL-BFM 2000 protokolüne göre standart, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Kontrol grubu ile standart risk ve orta-yüksek risk grupları karşılaştırıldığında, standart risk grubunun vitronektin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,048$ ). Orta-yüksek risk grubu ile kontrol grubu arasında vitronektin düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,76$ ). PAI-1 düzeyleri karşılaştırıldığında standart risk grubu ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmadı ( $p=1,00$ ). Ancak orta-

yüksek risk grubunda anlamlı farklılık olmamakla birlikte PAI-1 düzeyleri daha yüksek bulundu ( $p=0,25$ ).

Çocukluk çağı ALL olgularında fibrinolitik sistem elemanlarının prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar yeterli değildir. Bu çalışmalar olgu ve merkez sayısı artırılarak tamamlandığında, fibrinolitik sistem parametrelerinden risk sınıflamasında kullanımı mümkün olabilir.

## SUMMARY

### PLASMA LEVELS OF TOTAL PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1) AND VITRONECTIN IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND THEIR RELATIONSHIP WITH RISK FACTORS

Fibrinolytic system plays a role in tumor growth, invasion and metastasis in cancer. High levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) which is a part of fibrinolytic system is a sign of poor prognosis in a great number of cancer types.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent malignant disease of childhood. Prognostic factors of childhood ALLs are important to gather the risk groups and to determine the treatment strategies. In this study, we aimed to ascertain the prognostic and predictive roles of PAI-1 and vitronectin and we evaluated the relationship between risk factors of childhood acute lymphoblastic leukemia and PAI-1 and vitronectin.

In this study by using the ELISA technique, we analysed the PAI-1 and vitronectin levels of 37 recently diagnosed ALL patients aged between a range of 9 months and 17 years and 25 healthy children as a control group who are at the same age range. The mean plasma PAI-1 levels of the ALL patients are ranged between  $27.36 \pm 16.53$  ng/mL whereas it is ranged between  $23.60 \pm 10.44$  ng/mL in the control group. The mean plasma vitronectin levels of the ALL patients are ranged between  $97.54 \pm 29.82\%$  whereas  $85.50 \pm 20.85\%$  in the control group. It was found that the plasma vitronectin levels of ALL group was high as nearly statistically significant ( $p=0.06$ ). Although there was no statistical significance between the PAI-1 levels of ALL group and control group, the PAI-1 levels of ALL group was higher than the control group which is remarkable ( $p=0.27$ ).

According to TRALL-BFM 2000 protocol which is derived from modifying ALL-BFM 95, the ALL group was divided into standard, moderate and high risk groups. When the standard and moderate-high groups are compared to control group, the vitronectin levels of standard risk group was higher than the control group which is statistically significant ( $p=0.048$ ). There was no significant difference between moderate-high group and the control

group for vitronectin levels (**p=0.76**). After comparison of PAI-1 levels between the standard risk group and the control group, no difference was found ( $p=1.00$ ). Although there was no significant difference in PAI-1 levels between moderate-high group and the control group, PAI-1 levels were higher in moderate-high group (**p=0.25**).

The studies on fibrinolytic system components as prognostic factors of childhood ALL patients are insufficient. After improving these studies by expanding the number of patients and cooperating centers, there is a possibility to utilize the parameters of fibrinolytic system in risk classification.

# 1. GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır ve lenfohematopoetik hücrelerin olgunlaşmaları aşamasındaki duraklama sonucu malign özellikteki klonların çoğalması ile karakterizedir (1). ALL tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır (2,3). Yeni tanı almış lösemilerin ise %75'ini oluşturmaktadır (3). Kemik iliğinin kontrolsüz olarak çoğalan lösemik hücrelerle infiltre olması sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişir ve bunlara bağlı olarak solukluk, halsizlik, kanamalar, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkar (1).

ALL'de tedaviye yanıt ve sağkalım oranları 1960'lı yılların başlarında %10 düzeyine ulaşmazken bugün çoklu kemoterapi ile hastaların %80'inde tam şifa sağlanabilmektedir. Ancak %20 civarındaki bir grup hastada prognoz her şeye rağmen kötüdür. Yoğun kemoterapi kombinasyonlarının kullanılmaya başlanması, merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi ile risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunun düzenlenmesi sonucu son 40 yılda yaşam süresinde belirgin iyileşme sağlanmıştır (4,5).

Plazminojen aktivatörleri (PA'lar) ve plazminin fonksiyonları arasında fibrinoliz, doku yapılanması, hücre migrasyonu ve doku yıkımı sayılabilir. Plazmin aktivasyonu pıhtı yıkımında, inflamasyonda, tümör yayılımında, yara iyileşmesinde, angiogenez ve trofoblast invazyonunda rol alır. Tümör hücreleri invazyon için proteolitik aktiviteye ihtiyaç duyar; plazmin ile beraber diğer doku yıkım enzimleri de tümör hücre metastazında rol alır. Plazminojen ve plazminojen aktivatörleri hücre yüzeyine bağlanır ve plazminojen plazmine dönüşür. Tümör dokusunda ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve/veya bunun inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in yüksek düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Plazminojen aktivasyonu, plazminojen aktivatör inhibitörleri ile regüle edilmektedir. PAI-1, serpin sınıfından bir proteazdır. uPA ve doku tipi plazminojen aktivatörünün (tPA) asıl regülatörü PAI-1'dir (6).

Solid tümör gelişimi, invazyonu ve metastatik yayılımda plazminojen aktivasyonu olmakta iken lösemideki rolü hakkında bilgiler kısıtlıdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki lösemik hücrelerden PAI-1 sentezlenmektedir ve plasminojen aktivasyonu invazif davranışlara katkıda bulunmaktadır. Lösemi hastalarında fibrinolitik sistemde bozukluklar bildirilmektedir (6).



Salındıktan çok kısa süre sonra PAI-1 inhibitör aktivitesini kaybetmekte, vitronektin ile kompleks oluşturmakta ve vitronektin PAI-1'in aktif konformasyonunu stabilize etmektedir (7). Tüm lösemilerde olduğu gibi ALL'de de koagülasyon ve/veya fibrinoliz anormallikleri bulunmaktadır. Lösemili hastalarda fibrinolitik sistemde uygunsuz plazminojen aktivasyonu olduğu ileri sürülmektedir.

Tanı ve tedavideki ilerlemelerle, bazı klinik ve laboratuvar bulgularının prognoza etkili olduğu görülmüş ve riske göre tedavi gündeme gelmiştir (8). Nüks riski düşük olan hasta gruplarında toksik etkileri daha az olan daha hafif tedavi; nüks riski yüksek grupta ise daha yoğun tedavi verilmesi amaçlanmıştır. Ancak giderek daha etkili tedavi protokollerinin uygulamaya girmesi ile tedavi en belirleyici prognostik faktör olmuştur (4). Kemoterapilerin uzun süreli ve ciddi yan etkileri de düşünüldüğünde ALL tedavisi için daha güvenli seçeneklerin arayışı devam etmelidir (9). Risk gruplarına göre farklı tedavi protokollerinin uygulanması, değişik tedavi protokollerinde farklı risk faktörlerini öne çıkarmaktadır.

Bugüne kadar PAI-1 ve onun stabilizatörü olan vitronektin değişik malignitelerde ele alınmış ve prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Çocukluk çağı lösemilerinde yapılan benzer çalışmalar son derece kısıtlıdır. Bu çalışmada PAI-1 ve vitronektinin çocukluk çağı lösemi risk faktörleri ile ilişkisi olabileceği hipotezinden yola çıkarak, lösemili hastaların PAI-1 ve vitronektin düzeylerine bakılarak, bunların risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)

#### 2.1.1. Tarihçe:

Literatürde ilk kez 1827 yılında lösemili bir olgu bildirilmiştir. Yine ilk kez 1845'te Bennet tarafından 'tüm kan hücrelerinde bir takım değişiklikler mevcut ve değişik büyüklükte yuvarlak hücelere asetik asit eklendiğinde nükleus bir büyük granül ve genellikle de birden çok granül içeriyor' şeklinde tanımlanan lösemik blastlar, daha sonraları Alman patolog Virchow tarafından beyaz küre anlamına gelen 'leukhemia' şeklinde tanımlanmıştır. 1857 yılında Freidreich, ölümünden 6 hafta önce başvuran 46 yaşındaki erkek hastasında saptadığı torakstaki kitle halinde bulunan renksiz hücrelerin lökosit olduğunu saptamış ve vakanın tanımında 'akut lösemi' terminolojisini kullanmıştır. 1877 yılında bir tıp öğrencisi olan Paul Ehrlich triasit boyama ile nükleus, sitoplazma ve diğer hücresel komponentleri inceleyerek hücreleri tiplendirmiş ve tüm hücrelerin tek bir kök hücreden çoğaldığını öne sürmüştür. 1900 yılında Neagelli, lenfoblastların lenfoid hücre dizisine, myeloblastların ise myeloid hücre dizisine ait olduğunu düşünmüştür (3,10,11,12).

#### 2.1.2. Tanım:

Lösemi; normal miyeloid veya lenfositer hematopoezin belirli bir basamakta duraksaması ve dizinin immatür hücrelerinin klonal artışı olarak tanımlanır (1). Kelime anlamı 'kanda beyazlaşma' olan lösemi, normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama, klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle karakterize olan, etiyolojisi bilinmeyen ve tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur (3,12).

#### 2.1.3. Epidemiyoloji:

Çocukluk çağı kanser insidansının en yüksek olduğu dönem yaşamın ilk 5 yılıdır (milyonda 180). 5-15 yaş grubunda ise kanser riski milyonda 100'dür (13). Her yıl ülkemizde 4-14 yaş grubunda 2.500-3.000 civarında kanser vakasının görülmesi beklenmektedir. Tüm kanserlerin ancak %0.5'i 15 yaştan küçük çocuklarda görülmektedir. Öte yandan çocukluk

çağı kanserlerinin tedavisinde tam iyileşme oranının yetişkinlerden çok daha yüksek olması ve çocuklarda beklenen yaşam süresinin uzun olması çocukluk çağı kanserlerini önemli hale getirir. Ülkemizde 1-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedenleri arasında 4. sırada olan kanser birçok gelişmiş ülkede kazalardan sonra 2. sırada yer almaktadır (14).

ALL çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Son otuz yılda hastalığının görülme sıklığında belirgin bir değişiklik olmamıştır (2). ALL tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır. Yeni tanı almış lösemilerin %75'ini, akut lösemilerin ise %80 'ini oluşturmaktadır (3). Bu sıklık başta genetik ve çevresel faktörler olmak üzere birçok nedene bağlı olarak değişmektedir (15,16). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 2.500-3.500 çocuğa ALL tanısı konmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı her yıl 100.000 beyaz çocukta 3-4 olarak bildirilmektedir (3,17). Ülkemizde Tübitak'ın dahil olduğu beş büyük pediatri merkezinde incelenen toplam 10.548 pediatrik malignite arasında lösemiler ilk sırada yer almaktadırlar (18). Yine ülkemizde bildirilen bir çalışmada çocukluk çağı maligniteleri içinde ALL'nin sıklığı %34,9'dur, bunu lenfomalar ve MSS tümörleri izlemektedir (14).

Ortadoğu kanser grubunun 1996-2001 verilerine göre 15 yaş altı çocuklarda hastalık hızı milyonda 24.8-53.2 arasındadır (14). İskandinav Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji grubunun yaptığı çalışmada son yirmi yılda lösemi insidansının değişmediği saptanmıştır (19).

Akut lenfoblastik lösemi insidansı 2-5 yaş arasında zirve yapmaktadır. Bu dönemde hastalık sıklığı bebeklik çağının 4 katı, geç adolesan çağının ise 10 katı fazladır (20). İngiltere'nin ve Galler bölgesinin belli yerlerinde ve İskoçya'nın kuzeyindeki kırsal bölgede yaşayan yüksek sosyoekonomik seviyedeki kesimde, yaş dağılımının daha abartılı bir zirve yaptığı ve büyük çocuklarda çok az görüldüğü saptanmıştır. Bu gözlemlere dayanarak ALL sıklığının yüksek sosyoekonomik seviye, sosyalleşme gibi immunolojik izolasyon ve enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmayı etkileyen faktörlerden etkilendiği hipotezi oluşmuştur (21).

ABD'de ALL beyaz ırkta daha fazla görülmektedir. Bunu nedeni beyazlarda tanının daha erken konması ve daha fazla çevresel kansorejenlerle temas veya hassasiyet ile açıklanmaktadır (22). Hastalık tüm yaş gruplarında erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Bu yükseklik puberte döneminde ve T hücreli ALL'lerde daha belirgindir (23). ALL görülme sıklığı, Asya ırkına oranla Kuzey Amerika ve Avrupalılar'da daha fazladır. Buna ek olarak bu

oran kıtalar ve popülasyonlar arası da büyük farklılıklar gösterebilir. ALL görülme sıklığı Costa Ricalılar'da (44.7/milyon) ve Los Angeles'ta yaşayan Hispaniklerde (39.4/milyon) en fazla iken en düşük oran Hindistan ve Kuveyt'ten bildirilmiştir (<12/milyon). İsrail'de ise Yahudilerde Yahudi olmayanlara göre %50 oranda daha fazla olarak bildirilmiştir (16). Ayrıca trizomi 21, konjenital immün yetmezlik sendromları ve ataksi-telanjiyektazi gibi birçok genetik defektli çocukta ALL riskinde artış görülür (15,24). Çocukluk çağı lösemilerinde belli yaşlarda görülen zirvenin sosyoekonomik faktörlere bağlı olduğu öne sürülmüştür. Yapılan çalışmaların çoğunda, sosyoekonomik düzey ölçütü, hastaların yaşadığı yer olarak alınmıştır. Kullanılan diğer parametreler aylık gelir ve eğitim seviyesidir. Bu çalışmaların çoğunda, birkaç istisna dışında lösemi ve yüksek sosyo-ekonomik düzey arasında zayıf ilişki bulunmuştur (11).

#### **2.1.4. Etiyoloji:**

Lösemilerin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber olayın multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Hastaların ancak %1'den daha az bir oranında bilinen bir neden bulunabilmektedir (25). Patogeneizde tek bir mutasyondan daha çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Lösemi, tek bir hücrenin dönüşüp tekrarlayan bölünmelerle çoğaldığı klonal bir hastalıktır. Lösemili hücrelerde 200'ün üzerinde genetik değişiklik bildirilmiştir. Normal hematopoezde görev alan 12. kromozomdaki TEL geni ile 21. kromozom üzerinde bulunan AML1 genlerinin birleşmesi çocukluk çağı lösemilerinde %35'e varan oranda görülmüştür (23,26). ALL'nin en sık görülen tiplerinde ilk genetik bozukluk intrauterin dönemde başlar. ALL tanısı alan hastalara ait yenidoğan dönemlerinde alınan Guthrie kağıtlarında TEL-AML1 gen füzyonu veya hiperdiploidi görülmesi buna örnektir. Intrauterin ilk mutasyonlar genellikle prelösemik hücre oluşumunu tetikler. Bunların birçoğunda lösemi gelişmez. T-ALL'de ise istisnai bir durum söz konusudur ve T-ALL'de görülen genetik bozuklukların birçoğu yenidoğan döneminde alınan kanlarda genellikle görülmez (4,27). Yenidoğanların kordon kanından yapılan bir örneklemede TEL-AML1 gen füzyon oranı % 1 bulunmuştur. Bu yaygınlık 15 yaşına kadar TEL-AML1 (+) lösemi tanısı alacak çocukların yaklaşık yüz katı fazladır. Bu durumda prelösemik klonun hastalığa dönüşme oranı düşük olduğuna göre hastalığın oluşumu için prenatal olaya eşlik edecek bir veya daha fazla olaya ihtiyaç var demektir (26,28).

ALL'yi indükleyen genetik mekanizmalar:

- Proto-onkogenlerin ekspresyonunda bozukluklar,
- Kinaz enzimleri aktifleştiren ve transkripsiyon faktörlerini etkileyen gen füzyonlarına yol açan kromozomal translokasyonlar,
- Hiperdiploidi olarak özetlenebilir (4).

İyonize edici radyasyon, kimyasal karsinojenler, virüsler, ilaçlar ve genetik faktörlerin lösemi gelişiminde sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. (29,30)

#### **2.1.4.1. İyonize Edici Radyasyon:**

İyonize edici radyasyonun etyolojideki rolü, tanı ve tedavi amacıyla ışın alan ya da atom bombasının etkisinde kalan bireylerin incelenmesiyle ortaya konmuştur. Tedavi amacıyla radyasyon alan hastalarda akut lösemi riskinde hafif bir artış olabilmekte ancak buna alkilleyici ajanların eklenmeleri ile riskin daha da artacağı bildirilmektedir (29). İyonize edici radyasyonun özellikle akut myeloid lösemi (AML) ile ilişkisi olduğu yönündeki çalışmalar dikkat çekicidir. Temas edilen radyasyonun dozu, süresi ve veriliş şekli risk oranında etkili olur. Fetüs ve küçük çocuklar radyasyona daha duyarlıdır. Radyoaktif ortamda çalışan erkeklerin çocuklarında lösemi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (28). 1960'larda selim hastalıkların tedavisinde uygulanan radyoterapinin lösemi gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (28,31). Japonya'da atom bombası patlamalarından sonra akut lösemi insidansı artmıştır. Hiroşima'da atom bombasından sonra AML ve kronik myeloid lösemi (KML) insidansında 30 kat artış olduğu gözlenmiştir (29,32). Çernobil nükleer kazasının geç etkilerinin takip edildiği çalışmalarda, çocukluk çağı lösemi riski artışına dair kuvvetli kanıtlar bulunamamıştır (11).

#### **2.1.4.2. Kimyasal Maddeler ve İlaçlar:**

Benzen, böcek ilaçları gibi kimyasal maddeler karsinojen etki yapmaktadır. Benzenin lösemi ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir. Sanayide kullanması kısıtlanmış olmakla beraber sigara, egzoz gazında ve bir çok plastik üründe yaygın olarak bulunması önemli bir sağlık sorunudur (26,28,31). Alkilleyici ajanlarla tedavi görenlerde AML ve myelodisplastik sendrom (MDS) gelişme riski yüksektir. Topoizomeraz II inhibitörleri (epipodofilotoksin türevleri, antrasiklinler) ile tedavi gören ALL'li vakalarda da AML gelişme riski yüksektir (29). Folat metabolizma bozukluklarında DNA sentez ve tamir mekanizmalarında sorunlar olduğu düşünülmektedir. (26,28).

### **2.1.4.3. Viral Enfeksiyonlar:**

Günümüzde en çok viral etyoloji üzerinde durulmaktadır. Retrovirüsler, Ebstein-Barr Virüsü (EBV), HTLV-I (Human T cell Leukemia Virüs-I), HTLV-II virüsleri (Human T cell Leukemia Virüs-II) kanser etyolojisinde rol oynadığı düşünülen virüslerden bazılarıdır. HTLV-I ve HTLV-II retrovirüs grubundan olup, erişkin T hücreli ve hairy cell lösemiye neden olmaktadır. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi bazı malign hastalıkların görülme sıklığı fazladır (29,30). Enfeksiyonların lösemi ile ilişkisini açıklamak için ortaya iki hipotez atılmıştır. ‘Gecikmiş enfeksiyon’ hipotezinde erken çocuklukta karşılaşılmadan geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle istenen immün değişimin oluşturulamaması, ‘hijyen’ hipotezinde ise geç karşılaşılan enfeksiyona verilen abartılı yanıt suçlanmaktadır. Bu mekanizma ikincil olayı tetiklemektedir. Lehtinen ve arkadaşları Finlandiya ve İzlandada beşyüzebeş hamile kadından ilk trimesterde alınmış serum örneklerinin analizinde annesinde EBV IgM pozitifliği saptanan çocuklarda lösemi riskinin arttığını saptamışlardır (33).

### **2.1.4.4. Genetik Faktörler:**

Akut lösemide genetik faktörlerin önemli rolü vardır. Tek yumurta ikizlerinden birinde 6 yaşından önce lösemi gelişmişse, diğer kardeşte hastalığa yakalanma riski ilk 5 yıl içerisinde %20 civarındadır. Akut lösemililerin birinci derece akrabaları arasında lösemi sıklığının beklenenden 3 kat fazla olduğu ve bazı ailelerde bu hastalığın aşırı sık görüldüğü saptanmıştır (29,30,32). DNA tamir kusuru veya kromozom aneuploidisi ile karakterize olan Bloom sendromu, Fanconi anemisi, Schwachman sendromu, ataksi-telenjiektazi ve Down sendromunda akut lösemi insidansı artmıştır. Bu hastalarda, yenidoğan döneminde AML’nin daha sık görülmesi dikkat çekicidir (23,31).

**Tablo 2.1. Sekonder olarak lösemi gelişen başlıca hastalıklar (1):**

- 
- Down sendromu (trizomi 21)
  - Patau sendromu (trizomi13)
  - Bloom sendromu
  - Fanconi anemisi
  - Klinefelter sendromu
  - Ataksi-telenjiektazi sendromu
  - Nörofibromatozis
  - Shwachman-Diamond sendromu
  - Poland sendromu
  - Li Fraumeni sendromu
  - Kostmann sendromu
  - Wiskott-Aldrich sendromu
  - Wilm's tümörü
  - Rubinstein-Taybi sendromu
- 

### **2.1.5. Sınıflama:**

Çocukluk çağı lösemilerini sınıflandırmak, tedavi ve prognozu bu sınıflandırmaya göre belirleme çabaları 30 yılı aşkın süredir devam etmektedir. Lösemi sınıflandırması normal hematopoezin neresinde klonal ekspansiyon olduğunu anlamaya yöneliktir. Blastların morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine dayanarak çeşitli sınıflamalar yapılmış olup son yıllarda bunların kombinasyonları (**MIC sınıflaması:** morfoloji, immünofenotip, sitogenetik) ile lösemilerin alt grupları belirlenmektedir (34,35).

**Tablo 2.2. Lösemi Sınıflaması:**

<p><b>A) AKUT LÖSEMİLER (%97)</b></p> <p><b>1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· % 75-80</li> <li>· <u>Morfoloji</u>: L1, L2, L3</li> <li>· <u>İmmünfenotip</u>: B hücreli (Progenitor, erken PreB, PreB, B ALL) T hücreli</li> </ul> <p><b>2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· % 15-20</li> <li>· <u>Morfoloji</u>: M0-M7</li> </ul> <p><b>3. Akut Farklılaşmamış Lösemi (&lt; % 0.5)</b></p> <p><b>4. Akut karışık lösemi (&lt; % 0.5)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ALL + 2 myeloid antijen</li> <li>· AML + 2 lenfoid antijen</li> </ul> <p><b>B) KRONİK LÖSEMİLER ( %3)</b></p> <p>1. Philedelphia kromozomu pozitif KML</p> <p>2. Juvenil kronik myeloid lösemi (JKML)</p>
--

**2.1.5.1. Morfolojik Sınıflama:**

Üzerinde uzlaşmaya varılan ilk sınıflama 1976'da Bennett ve arkadaşlarının yayınladığı Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlarının ortak çalışması olan FAB (French American British) sınıflamasıdır. Bu sistem klasik ışık mikroskopisi ile lenfoblastların morfolojik değerlendirmesini içerir (36,37). Son olarak FAB sınıflaması 1985 yılında modifiye edilmiştir. ALL'deki sınıflama çekirdek sitoplazma oranı, vakuol ve çekirdekçik varlığı, sitoplazma bazofilisine dayanır. Her bir kategoride maksimum %10 oranına kadar bazı hücrelerde ortak özelliklerden sapmalar görülebilir. Bu sınıflamada halen tanısız problemler mevcuttur (38).



**Tablo 2.3. FAB sınıflamasına göre akut ALL gruplarının özellikleri:**

Sitoloji	L1	L2	L3
<b>Büyüklik</b>	Küçük	İri, değişken	Büyük, homojen
<b>Nükleus</b>	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
<b>Kromatin</b>	Yoğun	İnce	İnce
<b>Nükleolus</b>	Hiç yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
<b>Sitoplazma</b>	Çok dar	Daha geniş	Koyu bazofilik, bol vakuollü
<b>Görülme sıklığı</b>	Sık	Ender	Ender
<b>Prognoz</b>	İyi	Kötü	Kötü

ALL tanısı almış hastaların yaklaşık % 85'inde L1 blastlar, % 14'ünde L2 blastlar ve % 1'inde L3 blastlar saptanır. Yoğun kemoterapinin uygulanmadığı yıllarda L2 morfolojisi kötü prognostik faktör olarak görülmekteydi (37). ALL L3'teki blastların yüzeyinde monoklonal yüzey immuglobülinlerinin (sIg) bulunması ve t(8:14) translokasyon varlığı bu lösemi tipinin Burkitt lenfomanın lösemik fazı olarak kabul edilmesine sebep olmuştur. Bu nedenle ALL L3 lösemi tedavisinden daha ziyade Burkitt lenfoma tedavisine daha iyi cevap vermektedir (39).

Akut miyeloid lösemi Auer cisimciği, miyeloperoksidaz ve esteraz boyalarının pozitif olması gibi belirgin morfolojik ve sitokimyasal özellikler ile tanımlanır. ALL ve AML ayırımında bazen zorluklar ile karşılaşılmaktadır. Lenfoblastların ve normal lenfoid kök hücrelerin benzer antijenleri taşıdıklarının saptanması monoklonal antikorlar yoluyla immunfenotiplemenin ve sitokimyasal boyamanın önünü açmıştır (40).

#### **2.1.5.1.1. Histokimyasal Boyama:**

Blastların bazı boyaları alıp almamaları da lösemi tipini belirlemek için faydalı bir özelliktir. Buna dayanılarak miyeloperoksidaz (MPE), Sudan siyahı (SBB), Periyodik-Aside-Schiff (PAS), asit fosfataz (AP), nonspesifik esteraz (NSE), terminal deoksinükleotil transferaz (Tdt), demir (Fe) boyaları pratikte sıkça kullanılan boyama maddeleridir. Bunların farklı kombinasyonlarda pozitif olması FAB sınıflamasına yardımcı olur. Sitolojik olarak ALL blastları PAS ile boyanır. AML'den ayırıcı olarak miyeloperoksidaz ve sudan siyahı ile boyanmaz. T hücreli blastlar ise asit fosfataz ile boyanır (1,34).

### 2.1.5.2. İmmünolojik Sınıflama:

Lenfositlerin yüzeyinde gelişim aşamasında farklı antijenler belirir ve kaybolur. Bu yüzey işaretleyicilerine ‘cluster of differentiation’ (CD) denir. Bunlar bir etiket gibi o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir. İmmüfenotipleme blastın hangi aşamada durduğunu anlamaya yarayan tekniktir (41). Duraklamanın hangi aşamada olduğunun bilinmesi hastalığın seyri için çok önemlidir. Örneğin çocukluk çağıının en iyi seyirli lösemisi, calla (Common ALL Antijen, CD 10) antijeni taşıyan blastlarla oluşmuş lösemidir. İmmüfenotipleme akım sitometrisi ile yapılmaktadır.

**Tablo 2.4. ALL’de kullanılan immüfenotipleme:**

B-hücreli ALL	saptanan CD
Pro-B ALL ( B-I)	CD 19 + ve/veya CD 79a +ve/ veya sit CD22 +
Common ALL (B-II)	CD 10 +, sit Ig -
Pre-B ALL ( B-III)	sit Ig +, yüzeyel Ig -
Olgun B ALL ( B-IV)	yüzeyel Ig +
T-hücreli ALL	
Pro-T ALL (T-I)	sit CD3 +, CD 7 +
Pre-T ALL (T-II)	CD 2+ ve/ veya CD 5 + ve/veya CD 8 +
Kortikal T-ALL (T-III)	CD 1a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD 1a -, membran CD3 +

Çocukluk çağı ALL’lerinin %80’i B hücrelidir. B hücre belirleyicisi olarak CD19 kullanılır. Pro-B hücre için CD79 ve CD19 pozitifliği yanında sitoplazmik ve yüzeyel Ig’in negatif olması ve MLL (mixed lymphoma/leukemia) gen değişikliklerini belirleyen t(4;11), t(11;19), t(9;11) translokasyonları aranır. Sitoplazmalarında immunglobulin saptanmayan hücrelerde CD10 pozitifliği %95 oranındadır. Pre B hücreli lösemi ise hastaların %15’inde sitoplazmasında IgM ağır zinciri bulunan daha olgun gruptur. Genetik olarak t(1;19) ve hipodiploidi olabilir. Olgun B hücreli lösemide ise myc onkogeninin bulunduğu 8. kromozom translokasyonları saptanabilir. Hücre yüzeyinde IgM tipi immunglobulin bulunur ve Burkitt lenfoma benzeri klinik bulgular görülür.

ALL'lerin %15-20'si T hücrelidir. T hücreler CD2, CD5, CD7, sitoplazmik CD3 ve Tdt taşır. Ayrıca CD1, CD3, CD4, CD8 de T hücre belirleyicileridir. Mediastinal kitle, yüksek lökosit sayısı ve büyük erkek çocuklarda daha sık gözlenmesiyle B lenfosit kökenli ALL'den ayrılır. CD7 kök hücresi belirleyicisi olduğu için bazı AML olgularında da pozitif olabilir (42,43).

### **2.1.5.3. Sitogenetik Sınıflama:**

Prognoz açısından önemli veriler elde edilen bir alt sınıflamadır. Bozukluk sayısal veya yapısal olabilir.

#### **2.1.5.3.1. Kromozom Sayısal Bozuklukları:**

Sitogenetik veya akım sitometrisi ile ölçülür. ALL'lerin yaklaşık üçte birinde kromozom sayısı artışı vardır. Hiperploidi adı verilen bu durum blastların kemoterapiye hassasiyetini ve apoptoza eğilimini artırır ve prognozu iyi yönde etkiler. Aksi olan hipoploidide ise olaysız sağ kalım oranları düşmektedir (40).

#### **2.1.5.3.2. Kromozom Yapısal Bozuklukları:**

Lösemilerin yine üçte birinde kromozom sayısı değişmeksizin DNA parçaları kromozomlar arası yer değiştirmekte ve füzyon genleri oluşmaktadır. Pre B ALL'de % 25 oranında görülen t(1;19) translokasyonu, süt çocukluğu döneminde görülen MLL gen oluşumu, Philedelphia kromozomu ve BCR-ABL füzyon geni, TEL-AML1 füzyon geni prognoza etkileri gösterilmiş genetik değişikliklerdir. MLL genini taşıyan ve 1 yaş öncesi görülen lösemiye ayrı bir sınıf olarak tanımlayan çalışmalar olduğu gibi TEL-AML1 taşıyan öncül B hücreli lösemilere daha hafif tedavi rejimi öneren çalışmalar da yayınlanmaktadır. ALL hastalarında E2A-PBX1 füzyonu ve myc gen bozukluklarına da rastlanmaktadır. ALL'de %3-5 oranında pozitif olan ve Philadelphia kromozomu olarak bilinen t(9;22) ile t(4;11) iki önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bazı merkezler bu iki translokasyonun pozitif olduğu ALL'li hastalarda birinci remisyonda kemik iliği nakli yapılmasını önermektedir. Genetik özelliklerin ileride lösemilerin sınıflandırılmasında daha fazla önem kazanması beklenmektedir (40,44,45,46).

**Tablo 2.5. Kromozomal bozuklukların prognozla ilişkisi:**

Kromozom anomalisi	5 yıllık yaşam şansı
Hiperdiploidi	
>50	%80
47-50	%90
66-73	?iyi
82-94	?<%60
Normal diploid 46 kromozom	%80
<46	%71
Psödodiploid	%73
t(1;19) Yoğun tedavi (-)	%53
t(4;11)	%45
t(9;22)	%14

### 2.1.6. Klinik Bulgular:

Akut lösemilerde semptom ve bulgular, kemik iliği fonksiyonunda azalma ve lösemik blastların organlardaki invazyonu sonucu oluşmaktadır. ALL'nin klinik bulguları oldukça farklılık göstermektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde hastalığın başlangıcı hızlıdır. Tüm belirtiler 4 haftadan daha kısa sürede ortaya çıkmaktayken bir grup hastada ise şikayet ve bulgular sinsice ilerler ve tanıdan önce aylarca devam edebilir. Bulgu ve belirtiler lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ve ekstramedüller yayılımının derecesi ile ilişkilidir. En sık görülen semptom ve klinik bulgular genellikle anemi, trombositopeni ve nötropeni nedeniyle ortaya çıkmaktadır. İlk şikayetler genelde özgül olmayan halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı ve iştahsızlıktır. Ateş hastaların yaklaşık %55-60'ında vardır ve en sık bulgudur. Olguların en az 2/3'ünde ateşin kaynağı lösemidir ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra ilk 72 saatte kaybolur. Bununla birlikte hastalar genelde nötropenik olduğundan ve var olan nötrofiller de fonksiyonel olarak anormal olabileceğinden tüm febril hastalar infeksiyon ayırt edilinceye kadar geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Yorgunluk ve halsizlik hastaların üçte birinde saptanır (47,48).

**Tablo 2.6. ALL hastalarının tanı sırasında klinik bulguları**

<b>Özellik</b>	<b>Sıklık (%)</b>
<b>Semptom</b>	
Ateş	60
Halsizlik	50
Kemik ağrısı	30
Kanama	28
İştahsızlık	17
Karın ağrısı	9
MSS bulguları	3
<b>Fizik muayene bulguları</b>	
Solukluk	45
Hepatosplenomegali	40
Lenfadenopati	35
Ekimoz/peteşi	28
Mediastinal kitle	7
Testis tutulumu	2

Anemiye bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma, taşikardi ve dispne görülebilir. Bu durum bazen kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır olabilmektedir. Nötropeni ateşin ana nedenidir. Akut lösemili bir hastada ateş çok defa enfeksiyona bağlıdır. Perifer kanında granülosit sayısı  $<500/\text{mm}^3$  olduğu zaman enfeksiyon riski yüksektir. Bazen enfeksiyon nedeni belirlenememekte ve ateşin nedeni hastalığa bağlanmaktadır. Bu oran değişik çalışmalarda %10-20 arasındadır. Kanamaların başlıca nedeni ise trombositopenidir. Genellikle deri kanamaları, çabuk morarma, mukozalarda kanama, dişeti ve konjunktiva kanamaları, retina kanamaları görülmektedir. Burun kanaması, gastrointestinal ve intrakranial kanama daha nadir saptanmaktadır (1,11,15,16).

Lösemik blastların yayılımı ile lenfadenopati (LAP), dalak ve karaciğerde büyüme saptanır. LAP'lar ağrısızdır. Özellikle T hücreli lösemide mediastinal olanlar sıktır ve solunum sıkıntısı veya vena kava süperior sendromuna neden olabilir (49).

### 2.1.6.1. Kas-İskelet Sistemi Bulguları:

Özellikle küçük çocuklarda eklem ve kemik ağrıları sıktır. En sık alt ekstremiteler tutulur ve tanı sırasında %20-30 olguda saptanır. Lösemik hücrelerin periostu tutmasından, kemik infarktından ya da kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır. Belirgin kemik ağrıları olan çocukların çoğunda hematolojik parametrelerin normal değerde olması ve bazı hastalarda periferik kanda lösemik hücre bulunmayışı (alösemik lösemi) tanıyı geciktirebilir (1). Kemik ağrıları olan hastaların ancak küçük bir bölümünde ateş ve kemik iliği nekrozundan kaynaklanan, çok yüksek değerlere ulaşan laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri bulunur. İskelet sisteminin radyolojik bulguları metafizde radyolusen bantlar, primer kemik tümörlerinde olduğu gibi medüller, korteksi kapsayan osteolitik lezyonlar, subperiostal yeni kemik oluşumu, osteoskleroz veya yaygın mineral kaybı olan osteopenidir. Patolojik kırıklar ve vertebra çökme kırıkları ağır osteopeniye ikincil görülebilir. Tedavide steroide bağlı osteonekroz görülebilir. (50).

### 2.1.6.2. MSS Bulguları:

Tanı sırasında %5'den daha az olguda MSS bulguları saptanır ve değişik etyopatogeneze bağlı gelişebilirler. Bunlar şöyledir:

**a. Artmış intrakraniyal bası bulguları:** Baş ağrısı, sabahları daha belirgin olan kusmalar, papil ödemi, bilateral 6. sinir felci

**b. Parenkimal tutulumla bağlı bulgular:** Fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kafa çifti felçleri, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi

**c. Hipotalamik sendrom:** Polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri

**d. Arka hipofiz tutulumu:** Diabet insipidus

**e. Spinal kord tutulumu:** ALL'de nadir saptanır. Sırt ve bacak ağrısı, uyuşukluk, hissizlik, idrar ve dışkılama problemleri

**f. Kanama:** Kanamanın bölgesine göre değişen bulgular (49).

Lösemik hücreler hematojen yayılımla veya daha nadir olarak kafatası kemiklerinin tutulumuna ikincil olarak araknoid yüzeyine köprüleşen venler aracılığıyla MSS'ye yayılmaktadır.

### 2.1.6.3. Genitoüriner Sistem Bulguları:

Genellikle lenfatik obstruksiyona ikincil testiste ağrısız şişlik şeklinde ortaya çıkar. Fizik muayene veya ultrasonografi ile saptamasa da testis biyopsisi yapılan ALL'i olguların

%25'inde testis tutulumu gösterilmiştir ancak bu tutulumun klinik yanıt ile ilişkili olmadığı kanıtlanmıştır. Tanıda belirgin testis tutulumu %2 oranındadır. T-hücreli lösemi, tanıda yüksek lökosit ( $>20.000/mm^3$ ), mediastinal kitle, trombositopeni, hepatosplenomegali olması testis tutulumu için riskleri oluşturur. Testiküler relaps bir zamanlar hastaların %10'unda görülmekteyken yoğun tedaviler ile bu oran çok düşmüştür. Testis biyopsisi artık önerilmemektedir. Tedavinin bitmesine rağmen testislerde büyüme devam ediyorsa veya testis relapsını kanıtlamak için biyopsi yapılabilir. Nadiren sakral köklerin tutulumu veya korpus kavernozum ve dorsal venlerin blastlar tarafından tutulması ile priapizm gelişebilir. T hücre veya olgun B hücreli lösemide ise böbrek tutulumu olabilir. Böbrek tutulumu kendini hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetersizliği ile belli edebilir (1,27,43,49).

#### **2.1.6.4. Gastrointestinal Bulguları:**

Ağızda kandida infeksiyonu sıktır. Mukozal ülserasyonlar, peteşi ve ekimozlar görülebilir. GİS kanaması en sık bulgudur. Trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması, lösemik hücre infiltrasyonu ve kandida gibi infeksiyonlar kanamaya yol açabilir. Tiflitis, çekumda nekrotizan enfeksiyon gelişmesidir. Ağır nötropeni ve sepsis varlığında sağ alt kadranda ağrısı, hassasiyet, abdominal distansiyon bulgularıyla belirti verir. USG ile barsak duvar kalınlığında artış saptanabilir. Bir diğer GİS patolojisi steroid tedavisine bağlı peptik ülser gelişmesidir. Asparaginaz tedavisi esnasında gelişebilecek bir başka patoloji pankreatittir. Zor tanınır. Amilaz değerleri her zaman yüksek değildir. Lipaz değerleri tanıda yardımcı olabilir (30,49).

#### **2.1.6.5. Göz Bulguları:**

Göz tutulumu çok dikkatli bir inceleme sonucunda yeni tanı almış ALL hastalarının 1/3'ünde görülebilir. Trombositopeninin neden olduğu retinal hemoraji özellikle lökosit sayısı yüksek hastalarda gözün lösemik tutulumuna neden olur. Belirgin göz tutulumu olan hastalarda relaps riski %50'dir. Gözler, MSS ve testis gibi blastik hücreler için bir sığınma alanı olabilir (51).

#### **2.1.6.6. Mediastinal ve Kardiyopulmoner Bulgular:**

Olguların yaklaşık 2/3'ünde otopsilerde kalp tutulumu gösterilmesine rağmen  $<5\%$  olguda klinik bulgu vardır. Patolojik olarak miyokard ve perikardda blast saptanır. Ayrıca

lösemilerin %5-10'unda tanı sırasında mediasten kitlesi saptanır ki bunların çoğu T-hücreli lösemidir (49).

#### **2.1.6.7. Deri Bulguları:**

ALL'de oldukça nadirdir. AML'de daha sık saptanır. Trombositopeniye bağlı kanama sonrası lösemik hücrelerin deride proliferasyonuna bağlı ortaya çıkabilir. Konjenital lösemili yenidoğanlarda %50 oranında görülür. Deri altında lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı olarak oluşan nodüller leukemia cutis olarak tanımlanmaktadır ve nadir görülen tablodur (1,27,49).

#### **2.1.7. Laboratuvar:**

Akut lösemilerin karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve yayma preparatlarda blastların varlığıdır. Ancak ilk tanı anında %10 hastada normal periferik kan değerleri saptanabilir (10,11).

##### **2.1.7.1. Kan Sayımı:**

Olguların çoğunda anemi vardır. Anemi normokrom normositerdir. Anemi yoksa blastların proliferasyon özelliğinin fazla olduğunu veya eritropoetin benzeri büyüme faktörlerinin paraneoplastik olarak salındığını düşündürür. Anemi olması prognoz açısından tanının hızlı konulmasına yardımcıdır. Tanıda hastaların yarısından fazlasında lökosit sayısı 10.000/mm<sup>3</sup>'ten fazladır. Hiperlökositoz (>100.000/mm<sup>3</sup>) hastaların %10-15'inde görülür. Belirgin granülositopeni ise (<500/mm<sup>3</sup>) %40 oranında görülür. Trombosit sayısının düşüklüğü tanıda hastaların %92'sinde görülen bir bulgudur. Lösemide izole trombositopeni pek nadir olduğu için immün trombositopeniden ayırt etmek güç değildir. Trombosit sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> değerleri gibi düşük dahi olsa, ateş veya infeksiyon gibi riskler yoksa ciddi kanama pek görülmez (10,11,49).

##### **2.1.7.2. Periferik Kan Yayması:**

Tanı için değerlidir. Akut lösemilerin ana laboratuvar bulgusu periferik kan yaymasında blastik hücrelerin varlığıdır. Hipereozinofili genellikle reaktiftir ve bazen ALL tanısından aylar önce bile eozinofili saptanabilir (1,10,11,49).



### **2.1.7.3. Kemik İliği Aspirasyonu:**

Her lösemi düşünülen olguda mutlaka yapılması gereken tetkiktir. Periferik kan yaymasındaki blastlar bazen kemik iliğinde saptananlardan farklı olabilir. Hücre tipini kemik iliğinden belirlemek uygundur. Kemik iliğinde genellikle %80-100 oranında blast vardır. Blast oranı %5'ten fazla ise lösemi mutlaka düşünülmelidir. Tanı için kemik iliğinde %25'ten yüksek blast oranı gereklidir. Kemik iliğinde mutlaka histokimyasal, immünofenotipik ve sitogenetik inceleme yapılmalıdır (1,2,10,26,49).

### **2.1.7.4. Göğüs Grafisi:**

Özellikle T hücreli lösemide sık olan mediastinal kitle varlığını araştırmak için her olguda çekilmelidir (1,10,26,49).

### **2.1.7.5. Biyokimyasal İnceleme:**

Elektrolitler, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda ürik asit, potasyum ve fosfor düzeylerinin takibi önemlidir. Artmış lösemik hücre yükü pürin katabolizması yolu ile serum ürik asit düzeylerinde artışa neden olur. Serum LDH düzeyi de lösemik hücre yükünün göstergelerindedir ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Hiperkalsemi hastaların %0.5'inde görülür. Lenfoblastların parathormon benzeri bir protein salgılamasına yol açmasından veya kemiğin lösemik infiltrasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyon genellikle hidrasyon ve kemoterapinin başlaması ile kendiliğinden düzelir. Lösemik infiltrasyona bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu tanı anında %10-20 oranında görülür. Genelde hafiftir, önemli bir klinik veya prognostik değeri yoktur (1,10,26,49).

### **2.1.7.6. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) İncelemesi:**

BOS incelemesinde mikrolitrede 5 veya daha fazla blast olması veya kranial sinir tutulumu olması MSS lösemik tutulumu olarak değerlendirilir. BOS'ta kısa sürede biyokimyasal ve sitosantrifüj inceleme yapılmalıdır. Şüpheli durumda hücrelere Tdt boyası yapılabilir. Tanıda ilk BOS alımı dikkatle yapılmalı ve travmatik işleminden kaçınılmalıdır. Genel olarak beyaz küre sayısı  $>50\ 000/\text{mm}^3$  olduğunda, ponksiyonun travmatik olması durumunda blastın BOS'a geçişini engellemek amacıyla önerilmez (52). Pui ve arkadaşları BOS tutulumunun genellikle bildirildiğinden çok daha sık olduğu ve çok dikkatli incelemeler yapılırsa hastaların yaklaşık üçte birinde tanı anında MSS tutulumu saptanabileceğini

bildirmişlerdir (53). Bazı protokollerde travmatik ilk BOS örnekleme durumunda ek intratekal tedavi önerilmektedir (54).

#### **2.1.7.7. Koagülasyon Parametreleri:**

Azalmış faktörler saptanabilir. Ayrıca tedavi sırasında tromboza eğilim olduğundan tedavi öncesi değerlerin bilinmesi önemlidir.

#### **2.1.7.8. Kardiyak Fonksiyonlar:**

Tedavi öncesi ilaç toksisitesini değerlendirmek amacıyla elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi çekilmelidir.

#### **2.1.7.9. İnfeksiyon Profili:**

Kullanılan kan ürünlerinden bulaşların saptanması ve tedavi öncesi durumun belirlenmesi amacıyla yapılmalıdır.

#### **2.1.7.10. İmmünolojik İnceleme:**

İmmün yetersizlik zemininde gelişen lösemilerin belirlenmesi ve tedavi sonu durum karşılaştırması amacı ile incelenir. Lenfositlerin sayı ve fonksiyon bozukluğu sonucu üçte bir hastada immünglobülinler düşük saptanır.

#### **2.1.7.11. Mikroarray Tekniği:**

İnsan genomu yaklaşık 3.2 billion baz çiftinden oluşmaktadır. Bu oranın %1.2'si eksondur. Tek nükleotid değişiklikleri (SNP) kişisel farklılıklar yaratır ve ekson içinde oluşan gen ekspresyonu değişir. Bu gen değişikliklerinin tanısı mikroarray yöntemi ile incelenmektedir. Bu teknik sayesinde lösemi alt grupları, tedavi yanıtları ve enzim polimorfizmleri araştırılabilmektedir (1,10,49).

### **2.1.8. Prognoza Etki Eden Faktörler:**

ALL'de birçok klinik ve laboratuvar özellik prognostik değer taşımaktadır. Prognostik kriterlerin incelenmesi hastalığın biyolojisinin tanınmasının yanısıra, risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun nitelikte tedavi yaklaşımlarının seçilmesini sağlamaktadır. Ancak değişik araştırma gruplarınca benzer prognostik faktörler üzerinde durulsa da, bunların risk sınıflamasında kullanımı farklı olabilmekte ve ayrıca uygulanan tedaviye göre de bazı

faktörlerin önemi değişebilmektedir (48). Prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen birçok faktörün modern tedavi yöntemleri ile prognostik değerinin olmadığı görülmüştür. Örneğin matür B-hücreli ALL veya T-hücreli ALL'nin bir zamanlar çok kötü prognoza sahip olduğu düşünülürken tedavi protokollerindeki değişikliklerle tam iyileşme oranları %75-80'lere çıkmıştır. Son yıllarda tedaviye yanıt en önemli prognostik kriter haline gelmiştir (48,55,56).

#### **2.1.8.1. Yaş:**

En kötü prognoz 1 yaş altındaki gruptadır. Bu yaş grubu yüksek blast yükü, t(4;11) pozitifliği, immatür proB-ALL immünofenotipi, CD10 negatifliği ve MLL pozitifliği gibi belli biyolojik özellikler göstermektedir. Remisyona giriş diğer yaş gruplarından farklı olmamakla birlikte MSS tutulumu, erken kemik iliği nüksü ve ekstramedüller nüksler de sıktır. Bu nedenle yaş grubuna özgü yoğun protokoller geliştirilmiştir (5,57). 1-6 yaş arasındaki hastalar BFM çalışma grubunun değerlendirmesine göre en düşük risk grubunu oluşturmaktadır. Children Cancer Group 2-9 yaş, Pediatric Oncology Group 3-5 yaş aralığını düşük risk olarak almıştır (8). Adolesanlarda BCR-ABL füzyonu, T-ALL sıklığının yüksek olması ve hiperdiploidi, TEL-AML1 gibi iyi prognostik faktörlerin daha az görülmesinden dolayı prognoz kötüdür. Adolesanlarda ALL'nin prognozunun kötü olmasının bir nedeni de tedavi toksisitesinin yüksek olmasıdır (58).

#### **2.1.8.2. Cinsiyet:**

Prognozun genel olarak kızlarda erkeklere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Erkeklerdeki olumsuz prognozun nedeni olarak testis nüksleri, ileri yaş, T-immünolojisi ve lökosit sayısı gibi yüksek risk faktörlerinin daha sık olması gösterilmiştir (4). BFM grubu toplam 2178 hastanın tedavi edildiği ALL-BFM 90 protokolü ile erkeklerde % 75, kızlarda % 82 oranında 6 yıllık sağkalım bildirilmiştir (5). Düşük risk gruplarında da erkeklerde 3. yılda kemik iliği nüksleri kızlara göre daha fazla saptanmış ve bu nedenle Alman-BFM 95 protokolünde toplam tedavi süresi erkeklerde 3 yıla uzatılmıştır (5).

#### **2.1.8.3. Lökosit Sayısı:**

Tanıda lökosit sayısı yıllardır yapılan çalışmalarda prognostik önemini korumaktadır. Ancak düşük risk grubu için belirlenmiş tek bir değer yoktur. BFM grubu çalışmalarında tanıda lökosit sayısının  $20.000/mm^3$ 'ün altında olması standart risk olarak kabul edilir (70,71). Ancak Amerikan protokollerinde düşük risk grubu için lökosit sayısının üst sınırı  $50.000/mm^3$  olarak belirleyen çalışmalar da vardır (49).

#### **2.1.8.4. İmmüfenotip:**

PreB hücreli lösemilerde prognoz daha iyidir. T-ALL'de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençli olduğundan prognoz kötüdür. Common-ALL prognostik açıdan en iyi immünolojik gruptur. CD10 negatif, immatür öncül B hücreli ALL olan ProB ALL'de ise MLL gen mutasyonları daha sık olduğundan prognoz göreceli kötüdür (1,60).

#### **2.1.8.5. Sitogenetik:**

ALL olgularının %90'dan fazlasında sayısal veya yapısal kromozomal anomaliler saptanmıştır (31). Öncül B hücreli ALL ve pro-B hücreli ALL grubunda olan, hiperdiploidi gösteren, TEL-AML1 füzyon geni olan, t(12;21) translokasyonu pozitif olan hastalar düşük riskli gruba girmektedir ve bu özelliklere sahip hastalarda prognoz daha iyidir (4,58). Hipodiploidi çocukluk çağı lösemilerin %2'den azında pozitifdir ve kötü prognozla ilişkilidir. t(4;11) translokasyonu 1 yaş altı lösemilerde %50, daha büyük çocuklarda %2 oranında pozitifdir ve kötü prognozla ilişkilidir. MLL gen anomalisi gösteren ALL hücreleri steroid ve asparaginaza oldukça dirençli iken sitarabin ve kladribin gibi nükleozid analoglarına duyarlılık gösterir ve kötü prognozu belirler (61). t(9;22) translokasyonunda, 22. kromozom üzerindeki BCR geni ile 9. kromozomdaki ABL geninin füzyon sonucunda anormal ABL tirozin kinaz aktivitesi ortaya çıkar ve buna bağlı olarak proliferasyonda artış ve apoptozda azalma olur. Sıklığı yaşla artar, çocuklarda %3 oranında iken yetişkinlerde %20, yaşlılarda ise %50 oranındadır ve kötü prognoz bulgusudur. Pediatrik ALL'de görülen t(9;22) translokasyonu genellikle ileri yaş, yüksek lökosit sayısı ve MSS tutulumu ile ilişkilidir (4,27) E2A-PBX1 füzyon geni t(1;19)(q23;p13.3) sıklıkla tanıda yüksek lökosit sayısı ile ilişkilidir ve pre B sitoplazmik Ig pozitif olguların %25'inde saptanır. Bu olgulara yoğun kemoterapi uygulamak gerekmektedir (1,27). Kromozom sayısı sitogenetik yöntemler dışında akım sitometrisi ile DNA indeksi hesaplanarak da saptanmaktadır. Lösemik hücrelerin DNA içeriğinin normal G0/G1 hücrelerin DNA içeriğine oranlanması ile hesaplanan DNA indeksi >1.16 ise prognoz iyi, <1.16 ise kötüdür. Ayrıca kromozom 4, 10, 17 trizomilerinde prognoz iyidir (49).

### 2.1.8.6. MSS Hastalığı:

Tanı sırasında MSS tutulumu varsa prognoz radyoterapi ve daha yoğun intratekal tedavilere rağmen kötüdür (49).

### 2.1.8.7. Kemoterapiye Duyarlılık:

En önemli prognostik özellik tedaviye erken yanıtıdır. ALL'nin değişik alt gruplarında prognozun farklı olması primer olarak lösemik hücrelerin kemoterapiye dirençli olmaları ile ilişkilidir. Hiperdiploidi karyotipteki hücrelerin kemoterapiye duyarlılığı buna örnektir. Hiperdiploidi olan blastik hücrelerin %97'den fazlasında 21. kromozomun 3 veya 4 kopyası vardır. Metotreksatın hücre içine taşınmasında etkin olan gen, bu kromozom üzerinde yer almaktadır. Bu yüzden hiperdiploidi gösteren hücrelerin kemoterapiye yanıtları çok iyidir (62). ALL tedavisinde kullanılan sitostatiklerin blastlar üzerindeki etkisi in vitro olarak laboratuvar koşullarında ölçülebilir veya genellikle yapıldığı gibi kemoterapi uygulanan hastalarda in vivo olarak tedaviye yanıt değerlendirilir. Prognostik değeri bilinen en önemli faktör, 4-6 haftalık indüksiyon tedavisi sonundaki remisyon durumudur. Bu dönemde hastalar tam remisyona girmezse nüks oranı çok yüksek olmaktadır (63). Steroid yanıtı 8. gün periferik kan yaymasında blast sayısı, 7, 15, 33. gün kemik iliği blast oranları tedavi yanıtı açısından önemlidir. BFM grubu ayrıca prednisolona yanıtı önemli bir prognostik faktör olarak ele almaktadır. İndüksiyon sonunda 33. günde kemik iliğinde remisyon elde edilemeyenleri, başlangıçtaki bir haftalık prednisolon ve tek doz intratekal metotreksat tedavisinin sonunda periferik kanda  $> 1.000/ml$  blast olan olguları da yüksek risk grubuna dahil etmektedir (49,59).

**Tablo 2.7. Kemik iliğinde blast sayısına göre sınıflama:**

<b>M1</b>	Kemik iliğinde $< \%5$ blast
<b>M2</b>	Kemik iliğinde $> \%5 - \%25 \leq$ blast
<b>M3</b>	Kemik iliğinde $> \%25$ blast saptanmasıdır

**Tablo 2.8. ALL’de prognostik faktörler (27)**

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	1-6 yaş arası	>1 yaş
Lökosit sayısı( $10^9/L$ )	<20	>100
Prednizolon tedavisine 8. gün yanıt	İyi yanıt*	Yavaş yanıt*
İndüksiyon tedavisine yanıt	M1	M2, M3
14. gün kemik iliği yanıtı	>50	<45
DNA indeksi	$\geq 1.16$	<1.16
Translokasyon varlığı	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
5 yıl olaysız sağkalım	>%80	%10-60

\*İlk hafta tedavi sonrası blast sayısı  $< 1.10^9/L$  olması iyi prognoz bulgusudur.

Son zamanlarda 28. gün blast oranının minimal rezidüel hastalık (MRD) açısından saptanması protokollere dahil edilmektedir. MRD yapılamayan merkezlerde ise indüksiyon sonrasında kemik iliği değerlendirmesi ile M2 veya M3 düzey blast saptanması evreyi bir üst seviyeye atlatmaktadır (49).

### 2.1.9. Minimal Rezidüel Hastalık (MRD):

Morfolojik olarak blast saptanmadığı durumlarda bile organizmada lösemi olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle akım sitometrik olarak  $10^{-4}$  ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile  $10^{-(4-6)}$  oranında var olan blastlar saptanabilmektedir. Bu yöntemle MRD tayini denilmektedir. MRD tespit edilmeyen olguların prognozu %90’ların üzerinde iken  $>10^{-2}$  MRD pozitifliği olan olgularda prognoz kötüdür. MRD çalışmaları ALL tedavi protokollerinde tedavi yanıtını değerlendirmek üzere yapılmaktadır. Tedavi süresince MRD düzeylerinde düzenli düşüş iyi prognozla ilişkili olduğu gibi yüksek seyreden MRD düzeyleri de klinik nüksün habercisidir (27,49,64). BFM grubu tarafından yürütülen prospektif çalışmada sadece indüksiyon sonundaki MRD düzeyinin kötü prognozlu hastaları göstermek için yeterli olmadığı, konsolidasyon başlangıcındaki analiz ile birlikte kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Tedaviye yanıtın moleküler yöntemlerle değerlendirilmesi güncel ve

değeri gösterilmiş bir yöntem olmakla birlikte, teknik ve maddi gereksinimlerinin çok yüksek olması ve hastaların sadece yaklaşık %80'inde uygulanabilir olması, risk sınıflamasında kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenlerle morfolojik yöntemlerle saptanan tedaviye yanıtın değeri önemini korumaktadır (65).

### 2.1.10. Tedavi:

40-50 yıl önce tüm ALL olguları kaybedilirken bugün 5 yıllık sağkalım oranı %80'lere ulaşmaktadır. Modern tedavi protokolleri hastaları taşıdıkları risklere göre düşük, standart ve yüksek riskli olarak sınıflamaktadır. **Bu sınıflamada amaç nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumaktır.** Son zamanlarda lösemnin özellikleri, risk faktörleri yanında ilaç metabolizmasına etki eden enzimlerin genetik polimorfizminin de (timidilat sentaz, glutatyon transferaz, multidrug rezistans, sitokrom p-450 gibi) prognozu etkilediği gösterilmiştir. ALL tedavisi genelinde belli kalıplar içinde geliştirilse de kişiye özel biçime sokulmaya çalışılmaktadır (66).

#### ALL tedavisinde amaç:

1. Klinik ve hematolojik remisyon sağlamak
2. Remisyonun devamlılığını sistemik kemoterapi ve MSS ışınlaması ile sürdürmek
3. Hastalık ve tedavi komplikasyonları ile baş etmektir.

**Remisyon:** Klinik olarak hiçbir bulgunun kalmaması, karaciğer-dalak büyüklüğü ve LAP gibi fizik muayene bulgularının olmaması ve BOS bulgularının normal olması gerekir. Hematolojik olarak normal kan tablosuna sahip olunmalı (Nötrofil $>500/mm^3$ , trombosit $>75.000/mm^3$ , Hb: 12g/dL) ve periferik kan yaymasında blast olmamalıdır. Kemik iliğinde blast sayısı $<0\%5$  olmalıdır.

**Nüks/Relaps:** Hastalığın iyileşme döneminden sonra tekrarlamasıdır. Hastaların %20-30'unda izlenmektedir. Nüksler en sık kemik iliğinden daha nadir olarak MSS, testis ve diğer organlardan kaynaklanmaktadır. Nükslere en sık yoğun tedavi bitiminden sonraki ilk 6 ay ve tüm tedavi sonrasındaki ilk yılda rastlanmaktadır. Kemoterapi alırken veya tanıdan sonraki ilk 18-24 ay içindeki nüksler prognoz açısından daha kötüdür (49).

Akut lenfoblastik lösemilerde tedavi esas olarak genel destek tedavisi, kemoterapi, kemik iliği nakli ve diğer (immünoterapi, biyoterapi) tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır.

### **2.1.10.1. Genel Destek Tedavisi:**

Lösemilerde destekleyici bakım genel olarak santral venöz kateter konulması, sitopenilerin replasmanı (trombosit ve eritrosit süspansiyonları), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) profilaksisi ve tedavisi, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, hiperlökositozis halinde lökoferez ve/veya uygun tıbbi müdahale, enfeksiyona karşı profilaksi ve tedavi, hastaya ve ailesine psikososyal destek, erken ve geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılmasına yönelik yaklaşımlar şeklinde özetlenebilir (1,10,67).

### **2.1.10.2. Kemoterapi:**

Tedavi protokolleri merkezler arasında farklılık gösterse de aynı ana başlıkları içermektedir. Tedavi planı indüksiyon tedavisi, MSS profilaksisi, konsolidasyon (güçlendirme) tedavisi ve idame tedavisinden meydana gelmektedir (48).

#### **2.1.10.2.1. İndüksiyon Tedavisi:**

Bu tedavide amaç lösemik blastların kemik iliğindeki oranının %5'in altına indirilmesidir. Tanı konur konmaz başlanır ve ortalama 4-6 hafta sürer, ardından remisyon değerlendirmesi için kemik iliği incelemesi yapılır. Tedavinin bu döneminde prednizolon, vinkristin, antrasiklin ve L-asparaginaz kullanılır. Son zamanlarda bu dört ilaca sitozin arabinozid, siklofosamid ve etoposidi, tedavinin ikinci bölümü olan faz II'ye ekleyen protokoller vardır (68). İndüksiyon ile birlikte MSS lösemisine yönelik profilaktik veya terapötik intratekal ilaç uygulanması da kullanılmaktadır. Tüm bu ilaçların kullanılmasına rağmen %2 olguda remisyon sağlanamayabilir. Yine bu dönem, hastaların tedavi komplikasyonları ve enfeksiyonlardan dolayı en sık kaybedildiği dönemdir.

#### **2.1.10.2.2. MSS Profilaksisi ve Tedavisi:**

İyileşen hastalarda nükslerin MSS'den kaynaklandığının görülmesi üzerine verilen kemoterapilerin BOS'a geçmediği düşünülmüş ve yapılan çalışmalar bunu desteklemiştir. Bu nedenle MSS'ye yönelik tedavi ALL tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. MSS tutulumu yok ise profilaktik, var ise terapötik amaçla tedavi verilmektedir. ALL'li hastaların %3'ünde tanı sırasında MSS tutulumu saptanabilir. 1970'li yıllardan başlayarak yüksek doz (2400cGy) kranial ve spinal ışınlama ile MSS relapslarının önüne geçilmeye çalışılmış, ancak



yüksek morbidite ve geç komplikasyonlar farkedilince standart ve orta risk ALL'de radyoterapinin yerini yoğun intratekal metotreksat tedavisi almıştır. Kranial ışınlama dozları da profilakside 1200 cGy'e, MSS tutulumu olanlarda da 1800 cGy düzeyine çekilmiştir. (27,69).

#### **2.1.10.2.3. Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme) Tedavisi:**

Ortalama 4 aylık tedaviden sonra tedavinin bu bölümündeki amaç tam remisyon sağlanmasına rağmen saklı kalabilen tüm blastları temizleyerek olası nüksü engellemektir. Amerikan ve Alman protokollerinde güçlendirme tedavisinin protokol içindeki yerinde farklılık saptanmaktadır. Çoğunlukla başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçların benzeri kullanılmaktadır. Dikkat edilmesi gereken ortalama 6 aylık bir tedavi sonrasında hastanın febril nötropeniden kaybedilmemesidir (70).

#### **2.1.10.2.4. İdame Tedavisi:**

6 aylık yoğun bir ilaç tedavisi ve düşük risk grupları haricinde kraniyal ışınlamadan 15-30 gün sonra, normal klinik ve hematolojik bulgular varlığında yaklaşık 2-3 yıl sürecek olan bir tedavi dönemidir. Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. Konsolidasyonu takiben rezidü blastların öldürülmesi, normal kemik iliği hematopoetik progenitörlerin korunması amacı ile uygulanır. Tedavi genellikle günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat dozlarından oluşur. Bazı protokollerde idame tedavisi erkeklerde daha uzun tutulmaktadır (4,48,50,69).

#### **2.1.10.2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (KHN):**

Periferik kan veya göbek kordon kanından elde edilen kök hücreler kullanılmaktadır. Morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan bilinen diğer tedavi yöntemlerine yanıtız hastalarda uygulanmaktadır. Genellikle t(9;22) pozitif, indüksiyon sonrasında M2-M3 kemik iliği, hipodiploidi ve steroide yanıtız ve erken nüks saptanan olgulara önerilmektedir (48,49,60).

#### **2.1.10.2.6. Relaps Tedavisi:**

Tedavideki yetersizliğin en önemli kanıtı relapsdır. Tanıdan sonraki ilk 18 ay içinde gelişen relapslar (erken relaps) ve T-ALL relapslarında prognoz oldukça kötüdür. Çoklu kemoterapi ile tam remisyon sağlandıktan sonra akraba veya akrabası donörden allojenik KHN bu hastalarda tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir. Relapslarda ilaçlara karşı

direnç gelişimi tedaviye cevapta önemli rol oynar. Yeni tanı almış vakalarda sürvi oranları yüksek iken relaps yapmış hastalarda bu oran oldukça düşüktür. Relaps vakaları için üzerinde fikir birliği yapılan protokol ya da protokoller mevcut değildir. Genellikle hastanın önceden almış olduğu kemoterapi protokolünden daha yoğun bir protokol seçilmektedir (2,10).

### **2.1.10.3.Tedavinin Erken Komplikasyonları:**

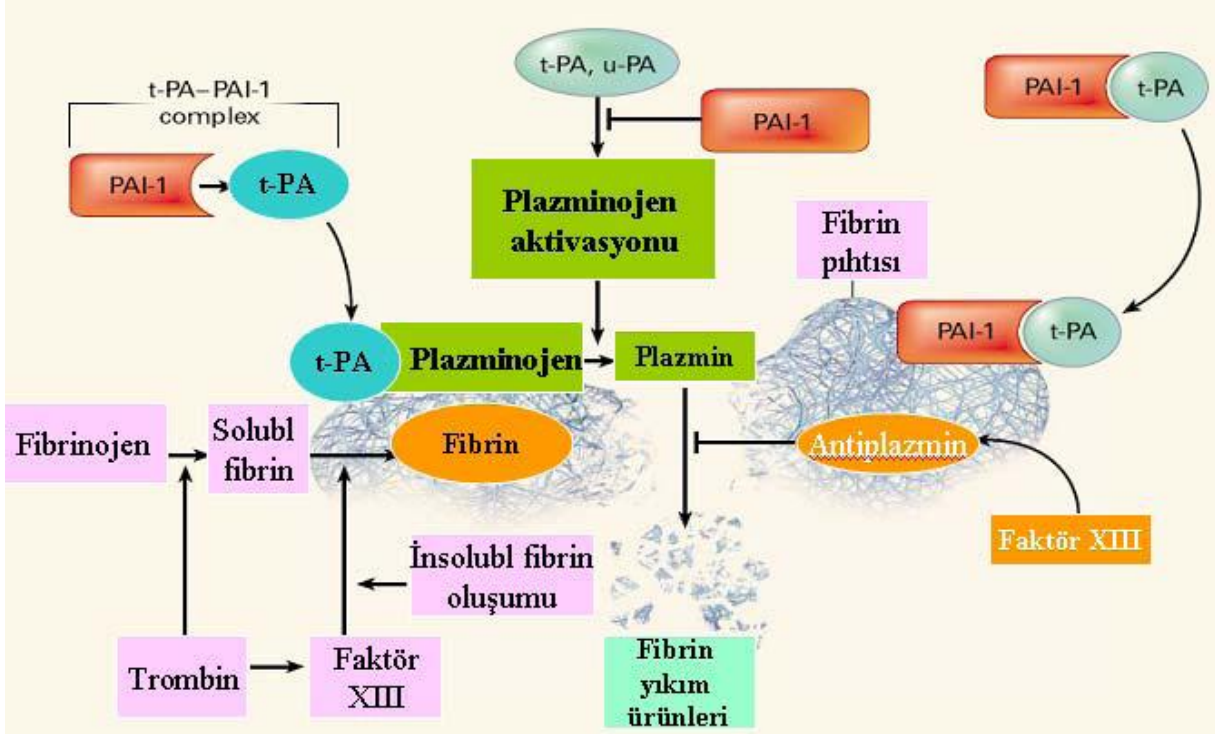
Yüksek lökosit ve organomegalisi olan hastalarda kemoterapi başlandıktan sonra blastların yıkılması sonucu hiperürisemi ve bunun sonucunda böbrek yetersizliği gelişebilir. Febril nötropeni, hemostaz-tromboz bozuklukları, vinkristine bağlı nörotoksisite, intratekal ilaçlara bağlı şimik menenjit, L-asparaginaza bağlı pankreatit ve hiperglisemi, metotreksata bağlı mukozit ve kemik iliği toksisitesi erken komplikasyonlar arasında sayılabilir (49).

### **2.1.10.4. Tedavinin Geç Yan Etkileri:**

Yaşayanların artması ile tedavi komplikasyonları izlenmeye ve dikkate alınmaya başlanmıştır. Nörolojik, kardiyak, endokrin, kemik, psikiyatrik ve fertilitate ile ilgili komplikasyonlar saptanmaktadır. Ayrıca ikincil tümör gelişme riski de mevcuttur. Tedavide asıl amaç, %20-30'a varan nüksleri ortadan kaldırarak hastada geç yan etkilere neden olmayacak, risk gruplarına ve hastanın biyolojik ve sitogenetik özelliklerine göre ayarlanmış tedavi protokolleri geliştirmektir (5,71).

## 2.2. FİBRİNOLOTİK SİSTEM:

Fibrinolizis, kompleks zimojen aktivatör ve inhibitörleri içeren hemostatik sistem tarafından fibrinin yıkılmasıdır. Fibrinolitik sistem aktivitesi plazminojen aktivatörün etkisi ile inaktive prekürsör plazminojenden aktif plazmin üretimi ile tanımlanır. Plazminojen kan dolaşımında bulunan fibrinolitik sistemin bir üyesidir. Arjinin-Valin bağının kırılmasıyla aktif formu olan plazmine dönüştürülür. Plazmin ise fibrinolitik yoldaki en önemli son üründür. Plazminin aktivasyonunda ve inhibisyonunda çeşitli mediatörler etkilidir. İnsanda doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) olmak üzere iki majör plazminojen aktivatörü bulunur. Bu aktivatörlerin ikisi de endotelde sentezlenir. Plazminojen aktivitesi fibrin, uPA, tPA reseptör ve plazminojen reseptörleri ile artmaktayken, PA inhibitörleri varlığında veya direkt plazmin inhibisyonu ile azalmaktadır (72). En önemli plazminojen aktiveleştirici ajan tPA'dır. tPA vasküler endotel hücreleri tarafından sentezlenip kan dolaşıma salınır ve fibrinolizisin başlamasında önemli rol almaktadır. Plazmin fibrin, fibrinojen, faktör V ve faktör VIII' i parçalar. Doku plazminojen aktivatörü üzerindeki bölgeler fibrine bağlanmada, fibrine özgü plazminojenin aktiveleştirilmesinde rol oynar. Fibrin varlığında t-PA' nın plazminojen aktiveleştirici özelliği belirgin bir şekilde artar. Dolaşımdaki t-PA PAI-1 tarafından inhibe edilmektedir (73) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1. Fibrinolitik yolların aktivasyonu ve inhibisyonu (73).**

tPA'nın çok büyük kısmı plazmada PAI-1, antiplazmin ve C1-inhibitör gibi inhibitörlerle kompleks yapmış şekilde dolaşır. Fibrinolitik sistemde PAI-1 inaktivasyonu artmış plazmin oluşumuna neden olur ve yüksek PAI-1 tromboz riskini artırır. PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar. Artmış plazmin fibrinolitik etki ile birlikte doku matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonuna yol açar. Aktif MMP de ekstraselüler matriks (ECM) yıkımına neden olur. Fizyolojik olarak plazmada küçük konsantrasyondaki tPA'ya bağlı olarak az miktarda plazmin üretilir. Plasminojen aktivasyonu spesifik ve hızlı çalışan PA/PAI ile düzenlenir (74,75).

En az dört tane PA inhibitörü bulunmaktadır, bunlar PAI-1, PAI-2, PAI-3 olarak da bilinen aktive protein-C inhibitörü ve proteaz neksindir. Her ne kadar in vitro olarak pek çok PA inhibitörü gösterilmişse de en önemli intravasküler PA inhibitörü PAI-1'dir (72).

### 2.2.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1):

PAI-1 1983 yılında, plazma ve endotel hücrelerinde uPA ve tPA inhibitörü olarak bulunmuş ve başlangıçta hızlı etkili PAI-1,  $\beta$ -migrating PAI-1 ve endotel hücre PAI-1 olarak adlandırılmıştır (72).

PAI-1 fibrinolizisin güçlü bir inhibitörüdür. Serin proteinaz inhibitör (serpin) ailesindedir ve diğer proteaz inhibitörleri gibi kanda bulunur. PAI-1 diğer serpin inhibitörleri gibi hedef proteaza irreversible bağlanarak intihar inhibitörü gibi davranır ve sodyum dodesil sülfat (SDS) bölgesi ile kararlı kompleks oluşturur. tPA ve ürokinazın major fizyolojik inhibitörüdür. PAI-1 plazmada ortalama 20 ng/mL (0.5nM) gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 dakikadır (69). Üç tipi vardır (PAI-1, PAI-2, PAI-3) (89). 7. kromozomda (7q21.3-q22) kodlanmış olup 12.2 kb yer kaplayan 9 ekson, 8 intron içermektedir. 379 aminoasitten oluşan tek zincirli globüler glikoprotein yapısındadır (77,78). Moleküler ağırlığı 45-kDa'dır ve reaktif peptid zinciri Arg 345-Met 346 bölgesinde lokalizedir. Bu bölge PAI-1'in asıl fizyolojik bölgesidir (79). Yapısal olarak anjiotensinojen, antitrombin ve alfa-2 antiplazminin dahil olduğu diğer serpinlere benzer. PA/plazmin intravasküler tromboz gelişimi için endojen savunma mekanizmalarıdır (78,79).

PAI-1'in kaynağı trombositler, monosit, makrofaj, endotel, plazma, fibrosarkom hücreleri ve hepatositlerdir. PAI-1 muhtemelen endotelden sentezlenmektedir. Yapılan çalışmalarda PAI-1 endotel hücre kültüründe üretilmiştir (7,79,80). PAI-1 karaciğer, vasküler doku ve yağ dokusu başta olmak üzere farklı dokularda aktif olarak sentezlenebilir. Etkileri Protein C, Protein S, antitrombin III, heparin kofaktör II gibi antikoagülanlar ve nitrik oksit, prostoglandinler gibi endotelial kaynaklı platelet inhibitörleri ile tamamlanır (81). Dolaşan PAI-1 için endotel önemli bir sentez bölgesidir ve PAI-1 hormonal, metabolik veya inflamatuvar uyaran yokluğunda bile endotelial hücre kültürlerinde bolca sentezlenmektedir (81,82). PAI-1'in büyük kısmı ise aktive trombositlerden salınmaktadır. PAI-1 trombositler dışında hücrelerde depolanmaz, sentezden sonra hızlıca salınır ve salındıktan çok kısa süre sonra PAI-1 inhibitör aktivitesini kaybetmektedir. PAI-1'e bağlanan plazma ve periselüler matris komponenti olan vitronektin PAI-1'in aktif konformasyonunu stabilize eder. PAI-1-vitronektin kompleksi plazma ve hücre kültüründe gösterilebilir. Bu durum plazmadaki PAI-1 aktivitesini izah etmektedir (7,79,83).

PAI-1 plazma düzeyi çok değişkenlik göstermektedir. Düzeyi yaşla beraber artmakta ve diurnal varyasyon göstermektedir. Sabah en fazla ve akşam en düşük düzeyde saptanmaktadır. tPA ile ters diurnal varyasyon gösterir. Plazmada tespit edilebilir sınırlarda olup yapılan farklı çalışmalarda normal değeri 5-40 ng/ml olarak belirtilmiştir (81). PAI-1 aktivite düzeyi ise 8-15.7 IU/ml arasında değişmektedir (7,83). Artmış plazma PAI-1 düzeyleri tromboembolik hastalıklar, obezite, sepsis, koroner kalp hastalıkları ve miyokard infarktüsünde gözlenmektedir. Zıt olarak kanama problemleri düşük PAI-1 düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (7,84).

PAI-1 sentezi platelet-derived growth faktör (PDGF), trombin, interlökin-1 (IL-1), transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü ve endotoksin gibi sitokinlerle düzenlenmektedir. Östrojen ve insülin gibi hormonlar da PAI-1 üretimini düzenlemektedir. Yüksek PAI-1 düzeyleri insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (81). Ayrıca inflamatuvar sitokinler, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), lipoprotein-a, angiotensin-II (AT-II) ve forbol esterlerinin de PAI-1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (85). AT-II ve AT-IV de *invivo* ve *invitro* olarak vasküler dokuda PAI-1 mRNA sentezini artırır (81). Katekolaminler adipositlerden PAI-1 salınımını azaltmaktadır (86). PAI-1 düzeyi endotelial hücre büyüme faktörü tarafından forskolin ve heparin varlığında azalmaktadır (85). %10 tartı kaybı PAI-1 oranını %55 oranında azaltır ancak bu azalmanın nedeninin yağ doku kaybına bağlı olup olmadığı henüz net olarak aydınlatılamamıştır (87). PAI-1 ateroskleroz ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Adiposit hücre kültürü çalışmalarında artmış inflamatuvar belirteçlerin PAI-1 mRNA sentezini uyardıkları gösterilmiştir (81,88).

PAI-1 gen polimorfizmi ile plazma PAI-1 konsantrasyonu arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. 4G/5G gen polimorfizmi PAI-1 geninin promoter bölgesindeki 675. baz çiftindeki tek bir nükleotiddeki insersiyon/delesyon sonucunda ortaya çıkan sık görülen bir polimorfizmdir (89). 4 ya da 5 guanin nükleotidi oluşumu polimorfizme neden olmaktadır. Hem 4G hem de 5G bölgesi transkripsiyon aktivasyonu için bağlayıcı bölgeye sahiptir. 5G alleli ayrıca reseptör için bağlayıcı bir bölgeye sahiptir. 5G alleli PAI-1'in daha az transkripsiyonu ve daha az PAI-1 aktivitesine neden olmaktadır. 4G alleli için homozigot olan kişilerde plazma PAI-1 konsantrasyonun 5G için homozigot olan bireylere göre % 25 oranında daha fazla olduğu gösterilmiştir (90). Yapılan klinik çalışmalarda 4G/4G genotipinin miyokard infarktüsü (MI) için % 20 oranında bir risk artışına neden olabileceği gösterilmiştir.

PAI-1 gen polimorfizmi direkt olarak plazma PAI-1 düzeylerini etkileyerek doğal fibrinolitik sistem üzerinde belirleyici olmaktadır (91).

PAI-1 birkaç formda bulunabilmektedir. Bunlar aktif, latent, proteaz-kompleks ve bağlı formdur. Aktif PAI-1'in 37 °C'de yarılanma süresi 1-2 saattir ve sonra latent forma dönmektedir. Denatüre edici ajanlarla latent formdan aktif forma dönmektedir. Latent formun biyolojik olarak önemi bilinmemektedir. PAI-1'in latent formu gibi bağlı formu da inaktiftir ancak latent formun aksine reaktive olamamaktadır. PAI-1'in labil olması diğer serpinlerde de olduğu gibi proteaz inhibitör fonksiyonu için önemlidir. PAI-1 'intiher inhibitör' gibi davrandığından hedef proteazla yalnızca bir kez reaksiyona girer. İnhibisyon esnasında proteaz serpin, reaktif merkez halka (RCL)'nın  $\beta$ -sheet A bölgesine bağlanır ve hedef proteazlarla irreversibl yıkılacak olan substratlara dönüşür (92).

uPA ve tPA'ya ek olarak PAI-1 non-proteaz ligandlarla da etkileşmektedir. Bunlar heparin, hücre adhezyon proteini olan vitronektin, endositik düşük dansiteli lipoprotein reseptörleri, GP330/Megalin ve VLDL reseptörleridir. Bu non-proteaz etkileşmeler PAI-1'in lokalizasyon ve fonksiyonunda önemlidir (92).

PAI-1 plazmada bir glikoprotein olan vitronektin ile kompleks olarak dolaşmakta ve vitronektin PAI-1'in stabilize olmasını sağlamaktadır. tPA ve uPA ile kompleks oluştuğunda bu bağlanma geri dönüşlüdür. Fizyolojik olarak vitronektin-PAI-1 kompleksi ECM'de inhibitör formda bulunur. Vitronektinin göreceli çokluğu PAI-1 aktivitesinin korunmasına neden olur. pro-uPA, ürokinaz reseptörlerine (uPAR) bağlanır bağlanmaz aktive olur. Aktive olan uPA'nın hücre yüzeyindeki uPAR'a bağlanması PAI-1 ile inhibe edilir. İnaktive PAI-1-uPA-uPAR kompleksi hızlıca LDL reseptör ilişkili protein (LRP) ile içeri alınır. Böylece PAI-1 hücre yüzeyindeki LRP ilişkili proteinlerin azaltılmasını başlatır (76). LRP-ilişkisiz hücrelerin yüzeyinde uPAR artmıştır ve bu artış hücre mobilitesinde artış ile doğru orantılıdır (93). uPA'nın uPAR'a bağlanması hücre içi sinyali uyarır. Bu durum uPAR yapısında değişikliğe neden olur. Bunun sonucunda vitronektine afinite artar ve çeşitli integrinlerle etkileşim başlar (76). İntegrinler ve büyüme faktör reseptörleri uPAR'a bağlanmayı aktive etmektedir (94). Vitronektin sadece adheziv bir protein olmayıp, PAI-1'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanmaktadır. Ayrıca integrinler, uPAR veya her ikisi aracılığıyla da bağlantı yapabilmektedir (95). Vitronektinin somatomedin B zincirinin NH<sub>2</sub>-terminal bölgesi PAI-1 ve uPAR için farklı yüksek affiniteli bağlanma bölgeleri içerir (96). Somatomedin B için PAI-

1'in affinitesi uPAR'ın affinitesinden çok daha yüksektir. PAI-1, hücrelerin vitronektine uPAR bağımlı yapışmasının kompetitif inhibitörüdür (76). PAI-1'in somatomedin B'ye bağlanması integrin aracılı hücre adezyonunu inhibe eder (96).

Yüksek plazma PAI-1 düzeyleri sepsis, miyokard infarktüsü gibi akut hastalıklar ve kanser, ateroskleroz, tip II diyabetes mellitus (tip-II DM) gibi kronik hastalıklarda görülmektedir. PAI-1'in bu hastalıkların gelişmesindeki rolü oldukça karışıktır ve henüz net değildir. PAI-1'in plazminojen aktivatör regülasyonu ile fibrinolizisi etkileyerek veya hücre migrasyonunun regülasyonu ile doku yeniden şekillenmesini etkilediği düşünülmektedir (92).

### **2.2.1.1. PAI-1'in Klinik Önemi:**

#### **2.2.1.1.1. PAI-1 Sentez Bozuklukları:**

PAI-1'in parsiyel veya tam eksikliği aşırı fibrinolizis ve buna bağlı kanama ile ilişkilidir. 9 yaşında kız olguda, plazma ve trombositlerde PAI-1'in tam eksikliğine bağlı orta derecede kanama atakları bildirilmiştir. Bu olguda PAI-1 geninin 4. eksonunda iki baz çiftinde homozigot insersiyon saptanmıştır. Kalıtsal PAI-1 sentez bozuklukları otozomal resessif geçişlidir. Heterozigot olanlarda plazma PAI-1 aktivitesi normal sınırlarda saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PAI-1 eksikliği olan farelerde spontan kanama veya gecikmiş yeni kanama gözlenmemiştir. Bu durum aktif PAI-1'in farelerde insanlardan beş kat daha az olmasıyla açıklanmıştır. PAI-1 gen polimorfizmi ile plazma PAI-1 konsantrasyonu arasında yakın ilişki bulunmaktadır (72).

#### **2.2.1.1.2. Vasküler Tromboz:**

Artmış PAI-1 düzeyleri derin ven trombozu, myokard infarktüsü gibi trombotik hastalıklarla ilişkilidir. Yapılan çalışmaların bazılarında PAI-1 düzeyi ve tromboembolik olay arasında pozitif korelasyon gösterilememiştir. Bunun nedeni PAI-1 düzeylerindeki bireysel varyasyonlar veya vaka toplama ve analiz metodlarındaki çeşitlilik olabilir. Ek olarak plazma PAI-1 seviyesi trombotik süreçteki lokal PAI-1 seviyesini tam olarak yansıtmayabilir. Hayvan modelleri PAI-1'in trombotik hastalıklardaki rolünü desteklemektedir. Juguler ven trombozlu tavşanlarda PAI-1 nötralize edici monoklonal antikorlar uygulandığında trombüs lizisinde artış ve trombüs yayılımında azalma gözlenmiştir (97). PAI-1 eksikliği olan farelerde vahşi tiple kıyaslandığında akciğere embolize olmuş trombüs daha hızlı lizise uğramaktadır. Ayrıca endotoksin enjeksiyonu sonrasında venöz trombüs oluşumuna daha dirençlidirler (98).



### 2.2.1.1.3. Trombolizise Direnç:

PAI-1 akut MI geçiren ve tPA ile tedavi edilen hastalarda reperfüzyonun suboptimal olmasına katkıda bulunmaktadır. Akut MI ile başvuran hastaların sadece %50'sinde reperfüzyon başarılı olmaktadır. Trombolizis rezistansı pıhtı retraksiyonu, yüksek lokal  $\alpha_2$ -antiplazmin konsantrasyonu veya PAI-1 gibi pek çok faktöre bağlı gelişiyor olabilir. Köpek koroner arter trombüs modelinde tPA rezistansının en önemli nedeninin PAI-1 olduğu gösterilmiştir. Bu modelde PAI-1 nötralizan monoklonal antikor ve tPA kombinasyonu ile reperfüzyon süresinin arttığı ve reoklüzyonun geciktiği saptanmıştır. Akut koroner tromboz modelinde akut trombositten zengin trombüs analiz edildiğinde total PAI-1 antijen konsantrasyonunun 100  $\mu\text{g/mL}$  ve PAI-1'in aktif komponenti 30  $\mu\text{g/mL}$  olarak ölçülmüştür. Bu da potansiyel lokal PAI-1 etkisinin kanıtıdır. Ayrıca in vitro yapılan çalışmalarda arteriyel zedelenmenin olduğu vasküler hücrelerde hem endotelial hem de subendotelial şekillenmiş trombüste önemli miktarda sekrete edilmiş PAI-1 gösterilmiştir. Bu tPA ile oluşan trombüs lizisine dirençte PAI-1 'in önemli rol oynadığını izah etmektedir ve arteriyel trombüste PAI-1'in en önemli kaynağı trombositlerdir. Bu nedenle PAI-1'e dirençli mutant rekombinant tPA için klinik çalışmalar üzerine durulmaktadır (72).

### 2.2.1.1.4. Ateroskleroz:

MI ve tekrarlayan MI geçiren ve sağ kalan gençlerde PAI-1 düzeyi yüksek saptanmış ve atherosklerotik plakta artmış PAI-1 sentezine rastlanmıştır. Bu da kronik hastalık sürecindeki rolü veya zedelenmiş endotel hücreleri için bir işaretleyici olup olamayacağı sorularını akla getirmiştir. Bir PAI-1 inhibitörü olan nikanartin ile çalışmalar yapılmıştır. Hiperkolesterolemi ve kalıcı plastik ile uyarılmış aortik aterosklerozu olan tavşanlara sekiz hafta oral nikanartin verilmiş, PAI-1 m-RNA ekspresyonunun azaldığı, lipid profili etkilenmeksizin ateroskleroz yayılımının inhibe olduğu gözlenmiştir. Aterosklerozun komponenti olan fibrin yanında monosit ve makrofajlar da yer almaktadır ve monosit ve makrofajlar tarafından inflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. Fibrin depolanması endotelial disfonksiyona neden olabilir ve vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırabilir. Ek olarak PAI-1 plazmin aracılı prokollojenden kollojen dönüşümünü etkileyerek neovaskülarize dokuyu aşırı proteolizden koruyor olabilir (72,99).

### **2.2.1.1.5. Pulmoner Fibrozis:**

Akut ve kronik akciğer hastalıklarında fibrin akciğer dokusunda depolanmaktadır. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), idiopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz ve bronkopulmoner displazili hastaların bronkoalveolar lavaj sıvı örneklerinde fibrinolitik aktivitenin baskılandığı bulunmuştur. Bu hastalıklar pulmoner fibrozis gelişimi ile sonuçlanan hastalıklardır (72). Pulmoner fibrozis çalışmalarında hayvanlara bleomisin uygulanmıştır. Bleomisin farelerde pnömoni yapmakta ve uygulandıktan iki hafta sonra kollojen miktarı artmakta ve fibrozisle sonuçlanmaktadır. Bleomisin bronkoalveoler sıvıda fibrinolitik aktiviteyi baskılamaktadır. Farelerde fibrinden zengin bu bölgelerde PAI-1 sentezinin arttığı görülmüştür. PAI-1 overekspresyonu yapan farelerde fibrozis düzeyi vahşi tip farelere göre daha yüksek gözlenmiştir. Ayrıca PAI-1 homozigot eksikliğinin fibrozisten koruduğu gözlenmiştir (100). Akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda pulmoner fibrozisi azaltmak için PA'leri ile PAI-1 inhibitörlerinin kullanımı hakkında klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (72).

### **2.2.1.1.6. Hemolitik Üremik Sendrom:**

Fibrin depolanmasıyla ve fibrozisle karakterize bir diğer hastalık hemolitik üremik sendromdur. Glomerüler fibrin depolanmasıyla karakterize, son dönem böbrek yetersizliğine kadar gidebilen nadir olmayan bir hastalıktır. Yapılan klinik çalışmalarda bu sendromda PAI-1'in fibrinolizisi inhibe ettiği, artmış PAI-1 aktivitesinin hastalığın bulguları ile korele olduğu gözlenmiştir. Normal plazma PAI-1 seviyelerinde renal fonksiyonların düzeldiği gözlenmiştir. Bu bilgiler eşliğinde artmış PAI-1 düzeyleri lupus nefriti içinde model olabilir (101).

### **2.2.1.1.7. Tip II DM ve Obezite:**

İnsülin rezistans sendromu, insülin bağımlı olmayan DM ve obezite artmış PAI-1 seviyesi ile birlikte. PAI-1, obezite gelişimi sırasında adipoz dokunun büyümesini içeren santral doku yeniden şekillenmesi ve periselüler proteoliziste önemli rol oynar. Adiposit hücre kültürü çalışmalarında artmış inflamatuvar belirteçlerin PAI-1 mRNA sentezini uyardıkları gösterilmiştir. Artmış plazma PAI-1 seviyesi vücut adipoz doku dağılımı ile koreledir ve kilo verme ile normal düzeylere iner (88,102).

### **2.2.1.1.8. İnflamasyon ve Sepsis:**

İnflamasyon PAI-1 düzeylerini arttırmaktadır (92). Yapılan çalışmalarda PAI-1'in nötrofil eferositozunu (apoptotik hücre fagositozu) inhibe ettiği gösterilmiştir (103). Septik şoklu hastalarda PAI-1'in aşırı üretimi DIC'a eğilimi arttırmaktadır (104).

### **2.2.1.1.9. Tümör:**

Plazminojen aktivatör sistemi solid tümör gelişimi, invazyonu ve metastazında rol almaktadır. uPA yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda periselüler proteolizis aracılığıyla tümör hücre invazyonu ve artmış anjiogenezden sorumludur (105). Meme, akciğer, kolon, over, mide ve böbrek kanserlerinde yapılan çalışmalarda PAI-1'in kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Buna rağmen insan prostat karsinomu PC-3 hücrelerine PAI-1 geni transfer edilmiş ve in vivo olarak tümör boyutu ile metastazın azaldığı izlenmiştir. Bu çelişen sonuç tam olarak izah edilememiştir. Bu çelişkinin nedeni PAI-1'in kaynağı olabilir. PAI-1'in tümör hücre apoptozisini inhibe ederek tümör büyümesine neden olduğu gözlenmiştir (106).

Solid tümörlerde olduğu gibi lösemide de koagülasyon ve/veya fibrinoliz anormallikleri bulunmaktadır. Lösemili hastalarda fibrinolitik dengesizliğin uygunsuz plazminojen aktivasyonu ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki lösemik hücrelerden PAI-1 ve PAI-2 sentezlenmektedir. Plasminojen aktivasyonu invaziv davranışlara katkıda bulunur (6). Plazmin aktivasyonu pıhtı yıkımında, inflamasyonda, tümör hücre yayılımında, yara iyileşmesinde, anjiogenez ve trofoblast invazyonunda rol alır. Tümör hücreleri invazyon için proteolitik aktiviteye ihtiyaç duyar, plazmin ile beraber diğer doku yıkım enzimleri de tümör hücre metastazında rol alır. Tümör dokusunda uPA ve/veya bunun inhibitörü PAI-1'in yüksek düzeyleri kötü prognoza neden olmaktadır. Malign tümörlerdeki PAI-1 yüksekliğinin önemi net değildir. Tümörün neovaskülarizasyonu ile ilişkili olabilir. Bu nedenle son zamanlarda PAI-1'in proanjiogenik rolü üzerinde durulmaktadır (7). Yapılan çalışmalarda PAI-1'in endotel hücre migrasyonunu stimüle ederek anjiogeneze katkıda bulunduğu saptanmıştır (107).

### 2.2.2. Doku tipi Plazminojen Aktivatörü (tPA):

İki önemli plazminojen aktivatörlerinden biri olan tPA 527 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. 72-kDa ağırlığında serin proteazdır ve primer olarak fibrinolizis ve trombolizisi aktive eder. tPA ilk olarak melanoma hücre kültürü ve uterusu gösterilmiştir. Rekombinant tPA tromboembolik hastalıklar ve akut MI'nın trombolitik tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. uPA gibi tek zincirli enzim olarak salgılanır. Hem tek zincirli hem de iki zincirli tPA enzimatik olarak aktiftir. tPA'nın ağır-A-zinciri fibrinojenle homolog olan parmak bölgesini içerir ve plazminojen, protrombin ve uPA ile homolog bölge içerir. Hafif zincir ise enzimin aktif bölgesini içermektedir. tPA primer olarak endotel hücrelerinde sentez edilir ve salgılanır. Salgılanması pek çok faktör tarafından düzenlenmektedir. Bunlar kesik oluşması, bütirat, trombin, histamin, bradikinin, epinefrin, asetilkolin, arjinin vazopressin, gonadotropinler, egzersiz ve venöz oklüzyondur. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 5 dakika gibi oldukça kısadır. Tek başına plazminojenin zayıf aktivatörüdür. Buna rağmen fibrin varlığında t-PA'nın plazminojene afinitesi dramatik olarak artmaktadır. Ekstravasküler hücrelerde de sentezlenmesine rağmen, t-PA plazminojenin intravasküler aktivatörüdür (7,85).

### 2.2.3. Ürokinaz tipi Plazminojen Aktivatörü (uPA):

Tek zincirli uPA veya proürokinaz 411 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Serin proteaz bölgesinde epidermal büyüme faktörü benzeri bölge, plazminojen benzeri bölge ve katalitik bölgeden oluşan triadı bulundurur. Plazmin ve kallikrein tarafından tek zincir uPA'daki Lys 159-ile 159 peptit bağı kırılır ve disülfid bağı iki zincirli u-PA oluşur. 10. kromozomda lokalize, 11 ekson tarafından kodlanır ve 6.4 kb büyüklüğündedir. Endotel hücreleri, makrofajlar, renal epitel hücreleri ve bazı tümör hücreleri tarafından sentezlenmektedir. İdrar ve plazmada düşük konsantrasyonda saptanabilir (93,99). Lokal fibrinolizis, doku yeniden düzenlenmesi, hücre migrasyonu, inflamasyon, tümör invazyonu, atherosklerotik plak oluşumu ve yara iyileşmesinde rol alır (108).

İki zincirli uPA hafif A zinciri ve ağır B zincirini içermektedir. Her iki form da plazminojeni aktive etmekte ancak sadece ağır zincir uPA reseptörlerine (uPAR, CD87) bağlanabilmektedir. uPA'nın fibrine afinitesi tPA'dan daha azdır. Bu nedenle hem fibrin varlığında hem de yokluğunda efektif plazminojen aktivatörüdür. Kanser invazyonu ve

metastazında uPA-uPAR ve PAI-1 önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda çeşitli kanserlerde düzeyleri artmış bulunmuştur. uPA ölçümünün özellikle meme kanserlerinde prognostik faktör olarak kullanılabilirliği üzerinde durulmaktadır (109).

#### **2.2.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-2:**

PAI-2 plasenta tarafından üretilen ve monosit, makrofaj ve keratinositler tarafından sentezlenen 47 kDa ağırlığında olan PA inhibitörüdür (110). Serpin ailesindedir. Glikolize PAI-2 salınmaktadır ancak diğer proteinlerin salınımında olduğu gibi N-terminal sinyal sekansı olmamaktadır. PAI-2 sekresyonu tavuk ovalbümin genine benzer şekilde internal sinyal sekansı ile olmaktadır. Ayrıca PAI-2 tavuk ovalbümini ile benzer yapıya sahiptir (7). Benzer etki ile iki zincirli tPA ve iki zincirli uPA'yı inhibe etmektedir. Buna rağmen tek zincirli tPA ve proürokinazı inhibe etmemektedir. Gebelik boyunca plazmada önemli düzeyde PAI-2 bulunmaktadır. Düzeyinin in vitro olarak inflamatuvar mediatör olan TNF tarafından arttığı saptanmıştır. Makrofajlarda in vitro olarak endoksin ve forbol ile PAI-2 sekresyonunun arttığı gözlenmiştir (85).

PAI-2 tek başına veya uPA'yı inhibe ederek gen ekspresyon değişikliği, hücre çoğalma ve farklılaşması, apoptozis inhibisyonu gibi çeşitli intraselüler olaylarda rol almaktadır (111). Farelerde yapılan bir çalışmada antifibrinolitik etkisinden bağımsız olarak adipoz doku gelişimine neden olduğu saptanmıştır (112). HIV enfeksiyonunda glikoprotein 120 tedavisiyle periferik mononükleer hücrelerde PAI-2 ekspresyonunun arttığı ve indüklenebilir konak faktörü olarak HIV replikasyonunu arttırdığı saptanmıştır (113). Keratinositlerde PAI-2'nin aşırı ekspresyonunun epidermal papillom gelişimini arttırdığı ancak bunun hedef proteazların inhibisyonu ile değil apoptozis inhibisyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (114).

#### **2.2.5. Vitronektin:**

Vitronektin koagülasyon ve fibrinolizisin regülasyonunda rol alarak hemostaza katkıda bulunan multifonksiyonel bir glikoproteindir (115). Moleküler ağırlığı 75 kDa'dur. Tek zincir formu ve proteinin 65 kDa'un 10 kDa'luk kısmına disülfid bağları ile bağlandığı iki zincirli formu mevcuttur. Moleküler ağırlığının yaklaşık %30'unu üç adet glikolizasyon bölgesi oluşturmaktadır. 17q11 kromozomunda, 459 aminoasit tarafından kodlanmaktadır (116). İnsan vitronektini %80 oranında fare, tavşan ve domuz vitronektinleriyle benzerlik göstermektedir (117).

Vitronektin yapısal olarak labil bir moleküldür. Bu labil yapı fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. PAI-1 trombin-antitrombin-III veya C5b-C9 kompleman kompleksi ile kompleks oluşturduğunda, vitronektinde yapısal değişiklik olmakta ve heparin bağlayıcı bölge ortaya çıkmaktadır. Bu yapısal değişiklikler sadece heparin içeren bölgeyle sınırlı değildir. N-terminal ucundaki somatomedin B bölgesinde de olmaktadır. Vitronektinin bu bölgesi PAI-1'e yüksek afinite ile bağlanmayı sağlamaktadır. Somatomedin B bölgesi Arg-Gly-Asp (RGD) aminoasit dizisini içerir. İntegrinlere hücreye yapışma bölgesi olarak davranmaktadır (116,118). Vitronektinin karboksil terminali ise plazminojene bağlanma bölgesidir. Tip I kollajen, osteonektin ve PAI-1 ile olan etkileşimlerde bu bölge ortaya çıkmaktadır (119).

Vitronektinin cAMP-bağımlı protein kinazlar tarafından fosforilasyonu veya proteolitik degradasyonu (plazmin, trombin veya elastaz tarafından) PAI-1 ile bağlanmasını azaltmaktadır. Vitronektinin protein kinaz C tarafından fosforilasyonu plazmin aracılı bölünmeyi ve plasminojen aktivasyonundaki azalmayı önlemektedir. Kazein kinaz tarafından fosforilasyonu vitronektinin hücrelere bağlanmasını arttırmakta, anti-integrin antikolar veya RDG içeren peptitler ile inhibe olmaktadır (119).

Vitronektin plazmada, ekstraselüler matrikste ve trombositlerin  $\alpha$ -granüllerinde bulunmaktadır (118,119). Multimerik aktive vitronektin ekstraselüler matriks ve trombositlerde bulunmaktadır. Vitronektinin plazmadaki normal konsantrasyonu 200-400  $\mu\text{g/mL}$ 'dir ve total plazma proteinlerinin %0.2-0.5'ini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar vitronektinin majör sentez yerinin karaciğer olduğunu göstermektedir. İkinci kaynak trombositlerdir. Dolaşan vitronektinin sadece %0.8'i salınımaya hazır intraselüler formu oluşturmaktadır. Kemirgenlerde karaciğerde yüksek düzeyde vitronektin mRNA'sı bulunmaktadır. Beyin, kalp, iskelet kasları, akciğer, uterus, testis ve timusta da vitronektin mRNA'sı saptanmıştır (119,120).

### **2.2.5.1. Vitronektinin Biyolojik Fonksiyonları**

Vitronektin koagülasyon, fibrinolizis, periselüler proteolizis, kompleman bağımlı immün yanıt, hücre yapışması ve ayrılması gibi fizyolojik süreçlerde regülatör olarak rol

almaktadır. Fibrinoliziste PAI-1'in aktif formasyonunu stabilize etmekte ve ürokinaz reseptörlerine bağlanmaktadır (119).

#### **2.2.5.1.1. Hücre Adezyonu, Migrasyonu ve Vasküler Yeniden Şekillenmedeki Rolü:**

Vitronektin RGD sekansı sayesinde hücre adezyonunda yer almaktadır. Kollajen bağlayan ve glikozaminoglikan bağlayan bölgeleri ile vitronektin ECM'ye yapışmaktadır. Hücre adezyonu, ayrılması ve migrasyonunda spesifik integrinler ve uPAR arasındaki etkileşim önemli rol oynar (119). İntegrin ve vitronektin arasındaki etkileşim insülin ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri varlığında olmaktadır (118). Luminal aktive endoteldeki  $\alpha_v\beta_3$  vitronektin reseptörleri trombosit-endotel hücre adezyonuna aracılık etmektedir (119). Düz kas hücreleri, nöral krest hücreleri ve keratinosit adezyon ve migrasyonunda da rol almaktadır. Düz kas hücrelerinde intimal kalınlaşma ve buna bağlı atherosklerotik lezyonların oluşumuna neden olur.  $\alpha_v\beta_3$  vitronektin reseptörleri atherosklerotik plakta yüksek oranda bulunmaktadır. Damar yaralanmalarında  $\alpha_v\beta_3$  integrinlerin düz kas hücrelerine göç ettiği gösterilmiştir (121). Hayvan deneylerinde PAI-1, vitronektin veya her ikisinin yokluğunda fibrinoliziste artış ve neointima formasyonunda azalma izlenmiştir (122).

#### **2.2.5.1.2. Hemostaz, Tromboz ve Fibrinolizisdeki Rolü:**

Vasküler yaralanmalarda PAI-1 vasküler hemostazın regülasyonunda kilit rol oynamaktadır. PAI-1 eksikliği anormal kanama ile sonuçlanmakta ve pıhtı stabilizasyonunda PAI-1'in önemli olduğunu göstermektedir (123). Vitronektin ile kompleks oluşturduğunda dolaşımdaki PAI-1'in yarı ömrü 2-4 kat artmaktadır. Erken hemostatik plak oluşumu sırasında endotelial kaynaklı PA'lerinin kontrolü vitronektin-stabilize PAI-1 kompleksi sayesinde olmaktadır. PAI-1 ve vitronektin kompleksi plazmada ve ECM'de tamamen aktiftir. PAI-1-vitronektin ile u-PA-uPAR kompleksleri birbirleriyle etkileşir ve sonrasında LDL reseptör ile proteine bağlanır. PAI-1 ve vitronektin birbirinden ayrılır, PAI-1 ve uPA yıkılır ancak uPAR hücre yüzeyinde tekrar sıklusa katılır, tekrar reseptör uPA'ya bağlanır ve siklus yeniden başlar (124).

PAI-1/vitronektin kompleksi aktif trombinin fizyolojik inhibitörü gibi davranıyor olabilir (125). PAI-1 ile vitronektin bağlanması, vitronektinin integrinler ve uPAR'a bağlanmasını bloke ederek, vitronektin hücre etkileşimini inhibe ediyor olabilir. Vitronektin heparinle antitrombin-III'e bağlanmak için yarışır. Böylece trombin ve faktör  $X_a$  'nın hızlı inaktivasyonu önlenmiş olur (119).

Yapılan çalışmalarda vitronektinin trombozdaki rolü çelişkili bulunmuştur. Hem inhibitör hem de destekleyici rolü saptanmıştır. Vitronektin eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada damar zedelenmesinden sonra oluşan trombüs/fibrin formasyonunun embolize olduğu ve damar oklüzyonunun geciktiği gözlenmiştir (126). Zıt olarak bir başka çalışmada vitronektin eksikliği olan farelerde vahşi tip fareler ile kıyaslandığında arteriyel trombüs oklüzyonunun hızlandığı gözlenmiştir (127). Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; vitronektin trombüsü ve damar oklüzyonunu stabilize etmekte ve trombosit agregasyonunda rol oynamaktadır (128).

#### **2.2.5.1.3. İmmün Sistemdeki Rolü:**

Vitronektin sitolitik-T lenfositlerde perforin 'pore' formasyonunu bloke ederek hücre ölümüne katkıda bulunmaktadır. Vitronektin nötrofil migrasyonuna neden olmaktadır. Vitronektin yüzey reseptörü olan gC1q reseptörünün fagositoz ve opsonizasyonda rolü olduğu öne sürülmüştür. gC1q reseptörleri kompleman sisteminin üyesi olan C1q'yu tanımaktadır, vitronektinin gC1q reseptörleri ile yara iyileşmesi ve immün savunmada rol aldığı öne sürülmüştür (119).

#### **2.2.5.1.4. Aterosklerozdaki Rolü:**

Ateroskleroz lipidler, ECM, monosit, T-lenfositleri ve düz kas hücresi (SMC)'ni içeren, intimal kalınlaşmayla karakterize ve arterin antitrombik özelliğinin bozulmasına yol açan bir süreçtir. Vitronektin atherosklerotik plakta bulunan glikoproteinlerden biridir. Atherosklerotik plaktaki vitronektin damar hasarı sonrasında aktif trombositlerden salınan plazma kaynaklı vitronektindir veya atherosklerotik plaktan sentezlenmektedir. Vitronektinin ateroskleroz üzerindeki muhtemel etkileri SMC migrasyonu, PAI-1 stabilizasyonu, trombosit aktivasyon ve agresyonu, aktive trombinin inhibe etmesi ve trombin klirensindeki rolleri nedeniyledir. Koroner arter hastalarında yapılan çalışmalarda vitronektin düzeylerinin arttığı ve hastalığın yayılımı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda trombosit aktivasyonu, endotel yaralanması, SMC'de artmış vitronektin sentezi ve endotel hücreleri yüksek plazma vitronektin seviyesine katkıda bulunabilir (119,125,129).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Temmuz 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında yapıldı. Hem hasta hem de kontrol gruplarındaki çocukların ailelerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Araştırma İ.Ü. İ.T.F. Etik Kurulu tarafından Temmuz 2009'da onaylandı (Etik kurul dosya no 2009/1811).

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne ve Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne başvuran, yaşları 9 -204 ay arasında değişen 37 yeni ALL tanısı almış çocuk alındı. Vakalar seçilirken son üç ay içinde kanama diyatezi, tromboembolik olay, kronik karaciğer ve kronik böbrek hastalığı öyküsü olmamasına dikkat edildi. Antikoagülan, antiagregan, trombolitik tedavi alan, intravenöz kateteri olan, son bir ay içinde transfüzyon yapılmış ve kemoterapisi başlanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların rutin laboratuvar analizleri (Tam kan sayımı, periferik kan yayması, biyokimyasal testler, virolojik testler, koagülasyon testleri, gerekli kültürler) yapıldı. Sonra May Grünwald-Giemsa ile boyanan periferik kan ve kemik iliği yaymaları ışık mikroskopunda morfolojik olarak FAB kriterlerine göre değerlendirildi ve FAB kriterlerine göre kemik iliğindeki blast oranı yüzde olarak belirlendi. ALL tanısı kemik iliğinde %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast olması durumunda konuldu. Kemik iliği yaymaları İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji ABD Hemopatoloji bölümünde PAS, Sudan Black ve Myeloperoksidaz boyaları ile boyanarak teşhis kontrol edildi. Yine aynı kemik iliği aspirasyonundan elde edilen materyal İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Onkoloji ve Hemopatoloji Araştırma Merkezi'nde flow sitometri yöntemi ile immünofenotipleme yapıldı. Tüm ALL vakaları için İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Genetik Anabilim Dalı'nda t(9;22), t(4;11), t(1;19) ve t(12;21) translokasyonları çalışıldı. Hastaların toraks grafileri çekilerek mediastinal kitle varlığı araştırıldı. Lomber ponksiyonla alınan BOS örneğinin sitolojik ve biyokimyasal incelemesi ile MSS tutulumu araştırıldı.

İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne başvuran hastalara ALL-BFM 95 protokolü modifiye edilerek hazırlanan ALL-BFM 2004 protokolü ile, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne başvuran hastalara da TRALL-BFM 2000 protokolü ile tedavi başlandı. Tedavi stratejisi için hastalar standart, orta ve yüksek olmak üzere üç risk grubuna ayrıldı. Gruplandırma aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

- Tanı anındaki lökosit sayısı
- Tanı anındaki yaş
- 8. gün periferde blast sayısı (Birinci gün prednizonun başlandığı gündür.)
- 33. gün kemik iliği
- Kromozomal translokasyon t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu)
- Kromozomal translokasyon t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu)

### **I. Standart Risk Grubu (SRG)**

Hastalar aşağıdaki 6 kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $<1000/\text{mm}^3$  (=PRED-GR).
2. lökosit sayısı  $<20.000/\text{mm}^3$  ve  $1 \leq \text{yaş} < 6$ .
3. 33. günde tam remisyon.
4. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok.
5. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok.
6. T- immünolojisi lehine bulgu yok.

### **II. Orta Risk Grubu (MRG)**

Hastalar aşağıdaki 5 kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $<1000/\text{mm}^3$  (=PRED-GR).
2. 33. günde tam remisyon.
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
5. Ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalı:

- Lökosit sayısı  $\geq 20.000/\text{mm}^3$
- Yaş  $< 1$
- Yaş  $\geq 6$
- T-ALL

### III. Yüksek Risk Grubu (HRG)

Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı HRG'de yer almak için yeterlidir.

1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$ .
2. 33. günde tam remisyon elde edilmemiş (Kİ, kemik, mediasten).
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu ) mevcut.
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut.

İlk başvuru sırasında tedavileri başlanmadan, ailesinden yazılı aydınlatılmış onam alınan hastalardan 2 cc'lik mavi renkli %3.2 sodyum sitratlı tüplere bazal kanlar alındı. PAI-1 aynı zamanda akut faz reaktanı olduğundan çalışmaya alınan hastaların travma ve enfeksiyonunun olmamasına dikkat edildi. Uygun kan/antikoagülan oranının sağlanabilmesi için tüpler üzerindeki işarete kadar kan dolduruldu. Uygun antikoagülanın kanla karışabilmesi için tüpler en az altı kez yavaşça karıştırıldı. Tüpler santrifüj edildikten sonra plastik transfer pipetleri ile plazmaları ayrıştırılarak 1.5 cc'lik eppendorflara 400 $\mu\text{L}$ 'lik porsiyonlar halinde konuldu ve vitronektin ve PAI-1 çalışılincaya kadar İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Biyokimya Laboratuvarı'ndaki -80 C<sup>0</sup> lik dolapta saklandı.

Kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile aynı yaş dağılımındaki 25 sağlam çocuk kontrol grubu olarak alındı. Ailesinden yazılı aydınlatılmış onam alınan çocukların bazal kanları 2 cc'lik mavi renkli %3.2 sodyum sitratlı tüplere alınarak ayrıştırıldı. 1.5 cc'lik eppendorflara 400 $\mu\text{L}$ 'lik porsiyonlar halinde konularak vitronektin ve PAI-1 çalışılincaya kadar İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Biyokimya Laboratuvarı'ndaki -80 C<sup>0</sup> 'lik dolapta saklandı.

Kanlar alındıktan sonra hasta ve kontrol grubundaki çocukların bilgileri daha önce hazırlanmış formlara kaydedildi. Daha sonra hastaların yatış epikrizlerinden tedavinin 8.

günüdeki blast sayısı, 33. gündeki kemik iliği bulguları, immüfenotipleme ile translokasyon sonuçları, mediastinal kitle varlığı ve MSS tutulumu olup olmadığı bilgileri bulundu.

Kan toplama işlemi tamamlandıktan sonra  $-80\text{ C}^0$  'lık dolapta saklanan kan örneklerinden PAI-1 ve vitronektin düzeyleri İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay test) ile çalışıldı. Assaymax Human Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) ELISA kit ve Technoclone Vitronectin ELISA kit kullanıldı.

ALL risk faktörleriyle PAI-1 ve vitronektin arasındaki ilişki istatistik analiz yöntemleri ile değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov test ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterdikleri saptanan parametrelerin iki gruba göre karşılaştırmalarında Student-t test; üç grup değerlendirmelerinde ise Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Temmuz 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvurmuş, yaşları 2 ay - 17 yaş arasında değişmekte olan toplam 62 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların 24'ü kız, 38'i erkektir. Kemoterapi başlanmamış, yaşları 9 ay – 204 ay ( $73,5\pm 53,2$ ) yeni ALL tanısı almış 37 olgu (ALL grubu) risk açısından üç gruba ayrılmıştır. Standart riske sahip 16 olgu, orta riske sahip 12 olgu ve yüksek riske sahip 9 olgu vardır. Değerlendirmelerimizde orta ve yüksek risk olguları birleştirilerek değerlendirilmiştir. Aynı hastanelere başvuran, yaşları 2 ay – 194 ay arasında olan ( $62,04\pm 48,5$ ), kronik hastalığı olmayan 25 sağlam çocuk ile (kontrol grubu) karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

**Tablo 4.1: Grupların Demografik özelliklerinin dağılımı**

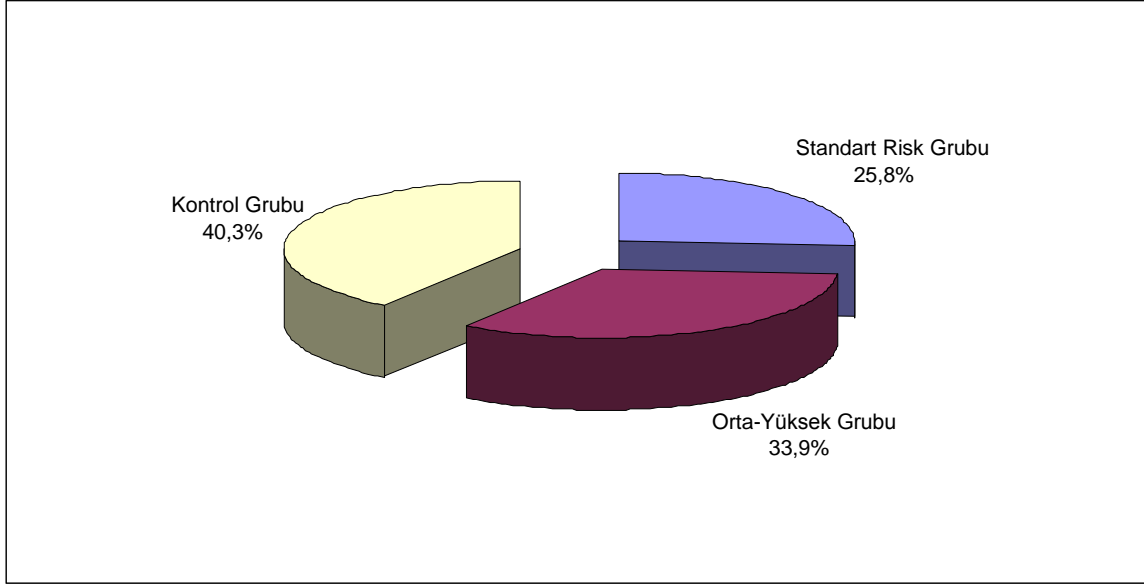
		Çalışma (n=37)	Kontrol (n=25)
		Ort±SD	Ort±SD
<b>Yaş (ay)</b>		73,5±53,2	62,0±48,5
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	14 (%37,8)	10 (%40)
	<b>Erkek</b>	23 (%62,2)	15 (%60)

Çalışma grubu olguların % 37,8'i kız %62,2'si erkektir. Kontrol grubunda ise %40 kız, % 60 erkek olgu vardır.

**Tablo 4.2: Risk Gruplarının Dağılımı**

	n	%
<b>Standart Risk Grubu</b>	16	25,8
<b>Orta-Yüksek Grubu</b>	21	33,9
<b>Kontrol Grubu</b>	25	40,3

Çocukların %25,8'i (n=16) standart risk, %33,9'u (n=21) orta-yüksek risk grubunda, %40,3'ü (n=25) de kontrol grubundadır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Risk gruplarının dağılımı

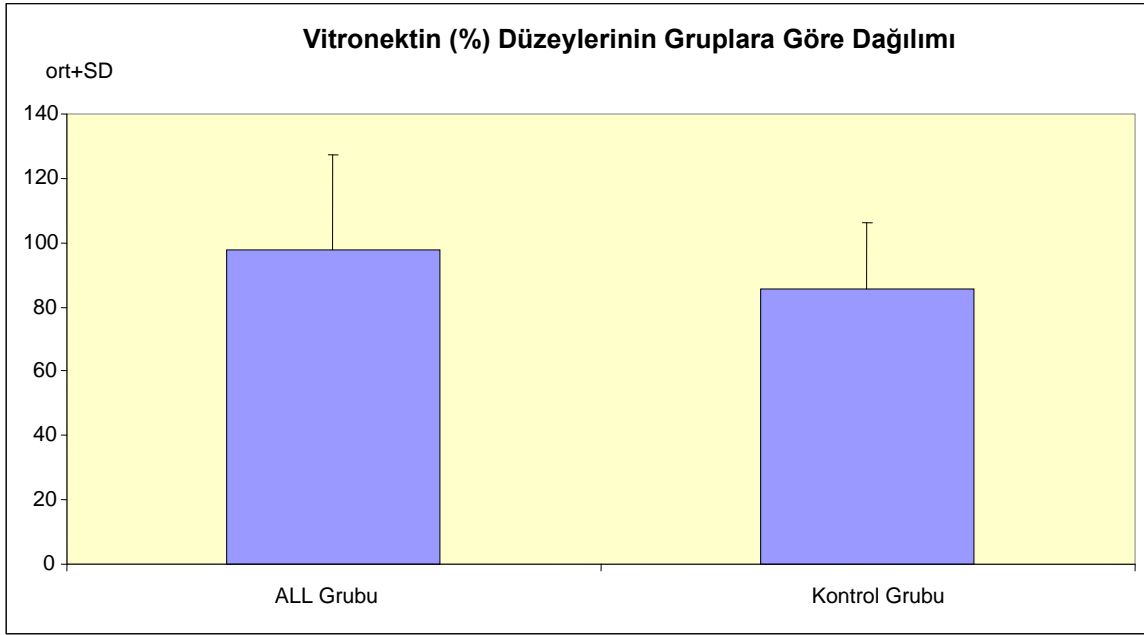
Tablo 4.3: Gruplara göre Vitronektin ve PAI-1 ölçümlerinin değerlendirilmesi

	ALL Grubu (n=37)		Kontrol Grubu (n=25)		Test değ.	p
	Range	Ort±SD	Range	Ort±SD		
<b>Vitronectin (%)</b>	55,4-149,4	97,54±29,8	39,7-126,4	85,50±20,8	<i>t=1,870</i>	<b>0,066</b>
<b>PAI (ng/ml)</b>	5,8-65,7	27,36±16,5	11,6-58,8	23,60±10,4	<i>t=1,099</i>	<b>0,276</b>

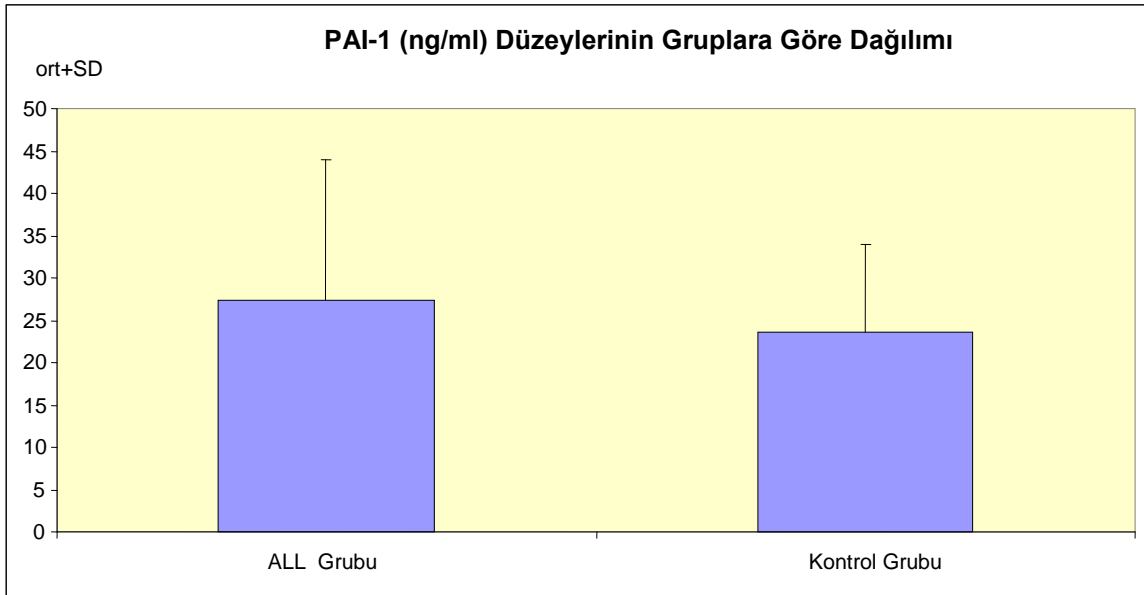
t: Student t test kullanıldı

ALL grubu (çalışma grubu) ve kontrol grubunun vitronektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemekle beraber ( $p>0,05$ ), ALL grubu olgularda vitronektin düzeyleri yüksekliği dikkat çekicidir (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

ALL grubu ve kontrol grubunun PAI-1 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).



**Şekil 4.2: Vitronektin düzeylerinin gruplara göre dağılımı**



**Şekil 4.3: PAI-1 düzeylerinin gruplara göre dağılımı**

**Tablo 4.4: ALL grubu olgularda risklere göre Vitronektin ve PAI-1 ölçümlerinin değerlendirilmesi**

	Standart Risk (n=16)		Orta-yüksek Risk (n=21)		Test Değ.	p
	Range	Ort±SD	Range	Ort±SD		
<b>Vitronectin (%)</b>	55,9-149,4	106,2±33,0	55,4-132,9	90,9±25,9	<i>t=1,581</i>	<i>0,189</i>
<b>PAI (ng/ml)</b>	10,9-59,0	23,5±14,2	5,8-65,8	30,3±17,8	<i>t=1,250</i>	<i>0,329</i>

*t: Student t test kullanıldı*

ALL grubu olgularda, standart ve orta-yüksek risk grubunun PAI-1 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

ALL grubu olgularda, standart ve orta-yüksek risk grubunun vitronektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5: Risk Gruplarına Göre Vitronektin Düzeyleri Değerlendirmesi**

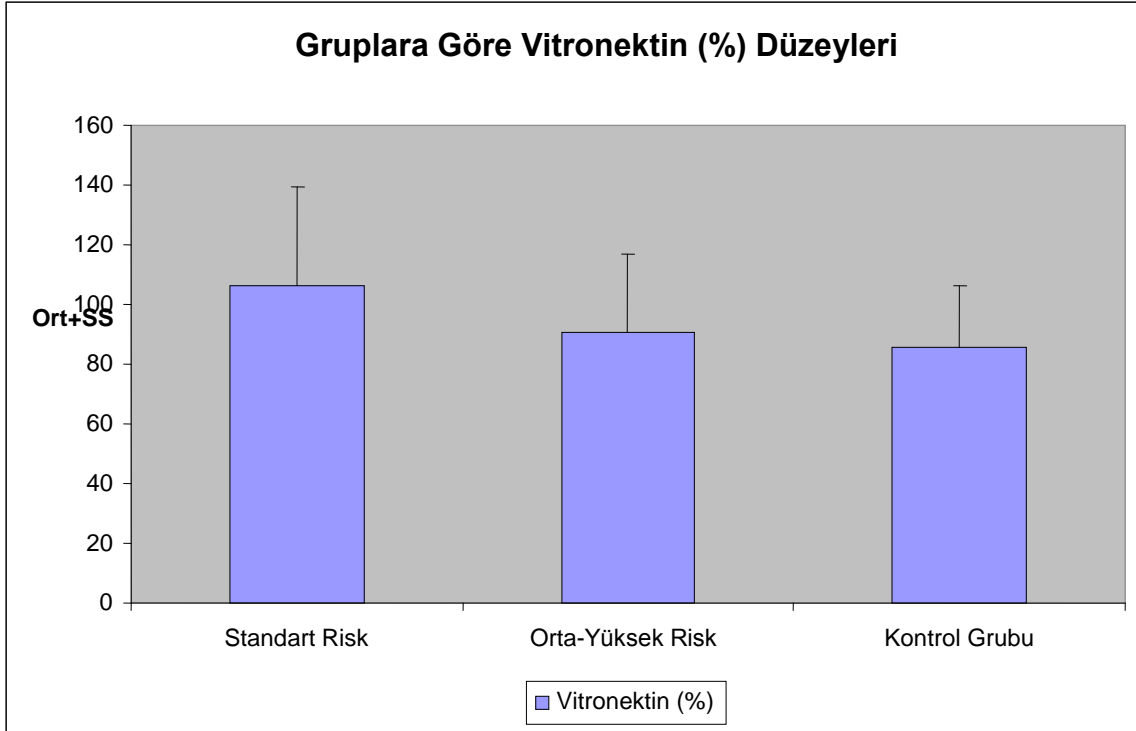
Risk Grubu	Vitronektin (%)	
	Range	Ort±SD
<b>Standart Risk</b>	55,9-149,4	106,2±33,0
<b>Orta-Yüksek Risk</b>	55,4-132,9	90,9±25,9
<b>Kontrol Grubu</b>	39,7-126,4	85,5±20,8
<sup>+</sup> Test değ; p	<i>t=3,144; 0,048*</i>	
•Standart- Kontrol	<i>0,042*</i>	
•Orta+Yüksek- Kontrol	<i>0,765</i>	

<sup>+</sup>Oneway ANOVA test

•Post-Hoc Tukey HSD test \* $p<0,05$



Risk gruplarına göre vitronektin (%) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda, standart risk grubunun vitronektin (%) düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Orta-yüksek risk grubu ile kontrol grubu arasında vitronektin (%) düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.5, Şekil 4.4).



**Şekil 4.4: Gruplara göre Vitronektin (%) düzeyleri dağılımı**

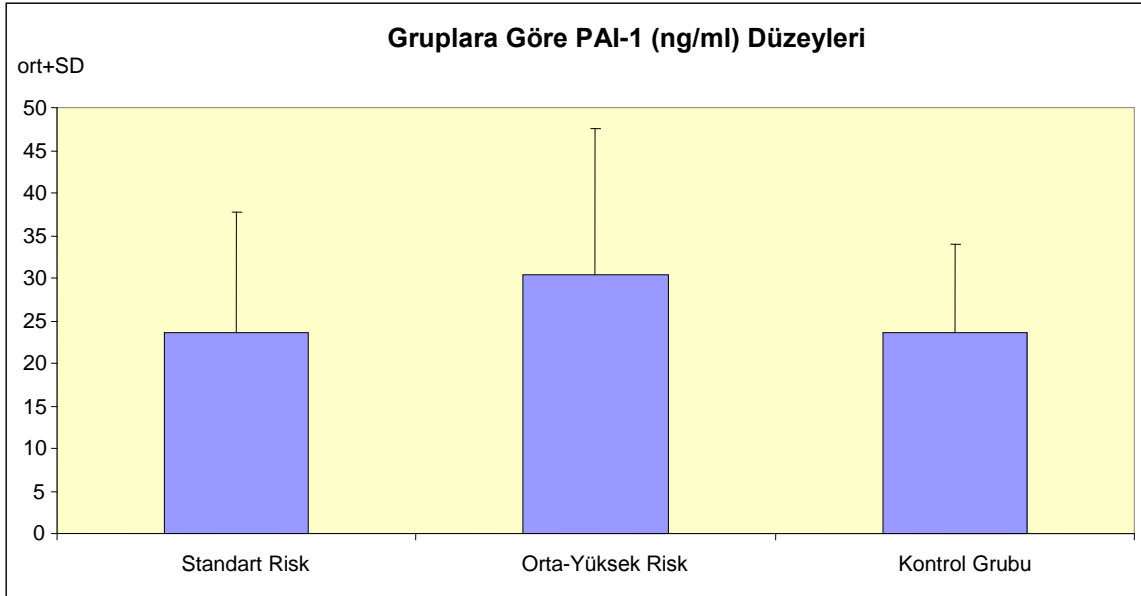
**Tablo 4.6: Risk Gruplarına Göre PAI-1 Düzeyleri Değerlendirmesi**

Risk Grubu	PAI (ng/ml)	
	Range	Ort±SD
<b>Standart Risk</b>	10,9-59,0	23,5±14,2
<b>Orta+Yüksek Risk</b>	5,8-65,7	30,3±17,8
<b>Kontrol Grubu</b>	11,6-58,8	23,6±10,4
<sup>+</sup> Test değ; p	<i>t=1,550; 0,221</i>	
•Standart- Kontrol	<i>1,000</i>	
•Orta+Yüksek- Kontrol	<i>0,259</i>	

<sup>+</sup>Oneway ANOVA test

•Post-Hoc Tukey HSD test

Risk gruplarına göre PAI-1 (ng/ml) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Standart risk grubu ile kontrol grubu arasında hiç farklılık bulunmamıştır ( $p:1,00$ ;  $p<0,05$ ). Orta-yüksek risk grubunda PAI-1 ölçümleri daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu grupta da anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 4.6, Şekil 4.5).

**Şekil 4.5: Gruplara göre PAI-1 düzeyleri dağılımı**

Vitronektin ölçümleri < %100 olan olgular normal, %100'ün üzerinde olan olguları yüksek şeklinde sınıflayarak yaptığımızda;

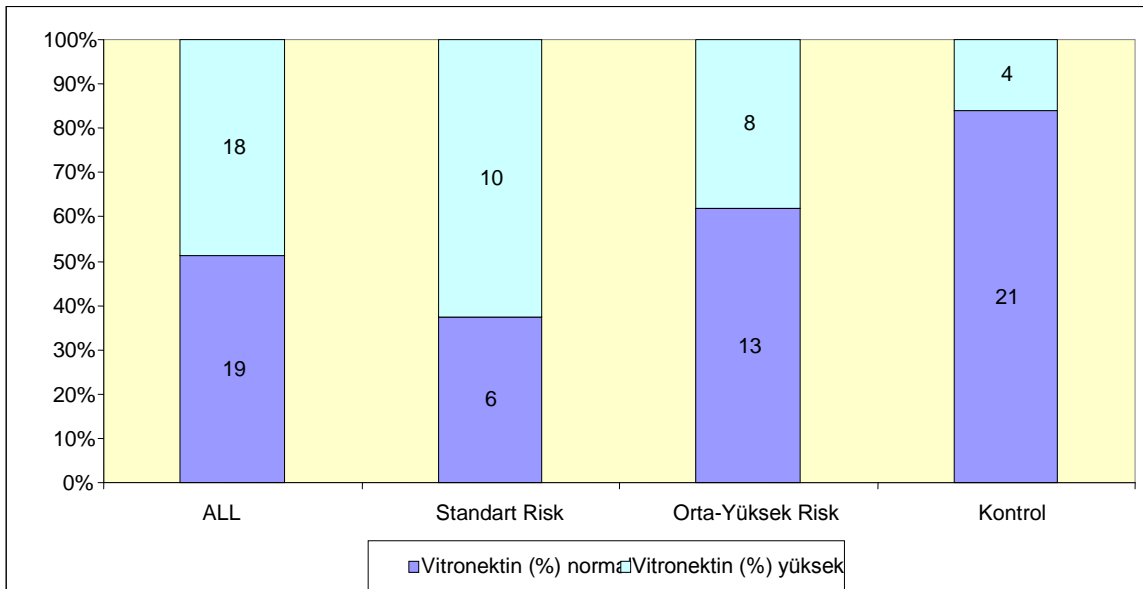
**Tablo 4.7: Vitronektin düzeyleri sınıflamasına göre dağılım**

	Vitronektin (%)		Toplam
	Normal (0-100)	Yüksek (> 100)	
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>ALL Grubu</b>	19 (%51,4)	18 (%48,6)	37
<b>Standart Risk</b>	6 (%37,5)	10 (%62,5)	16
<b>Orta-Yüksek Risk</b>	13 (%61,9)	8 (%38,1)	21
<b>Kontrol</b>	21 (%84,0)	4 (%16,0)	25
<b>Toplam</b>	<b>40 (%64,5)</b>	<b>22 (%35,5)</b>	<b>62</b>

ALL grubunda, vitronektin için yapılan sınıflamaya göre, normal olgu %51,4 oranında görülürken, yüksek bulunan % 48,6 olgu vardır.

ALL grubunda standart riske sahip olguların vitronektin düzeyleri %37,5'inde normal, %62,5'inde ise yüksek olarak saptanmıştır. Orta-yüksek risk grubu olguların %61,9'unda normal; %38,1'inde ise yüksek olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda, olguların % 84'ünde normal, % 16'sında vitronektin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6: Vitronektin sınıflamasına göre grupların dağılımı**

PAI-1 ölçümleri 5-40ng/mL olan olgular normal, 40 ng/mL'nin üzerinde olan olguları yüksek şeklinde sınıflayarak yaptığımızda;

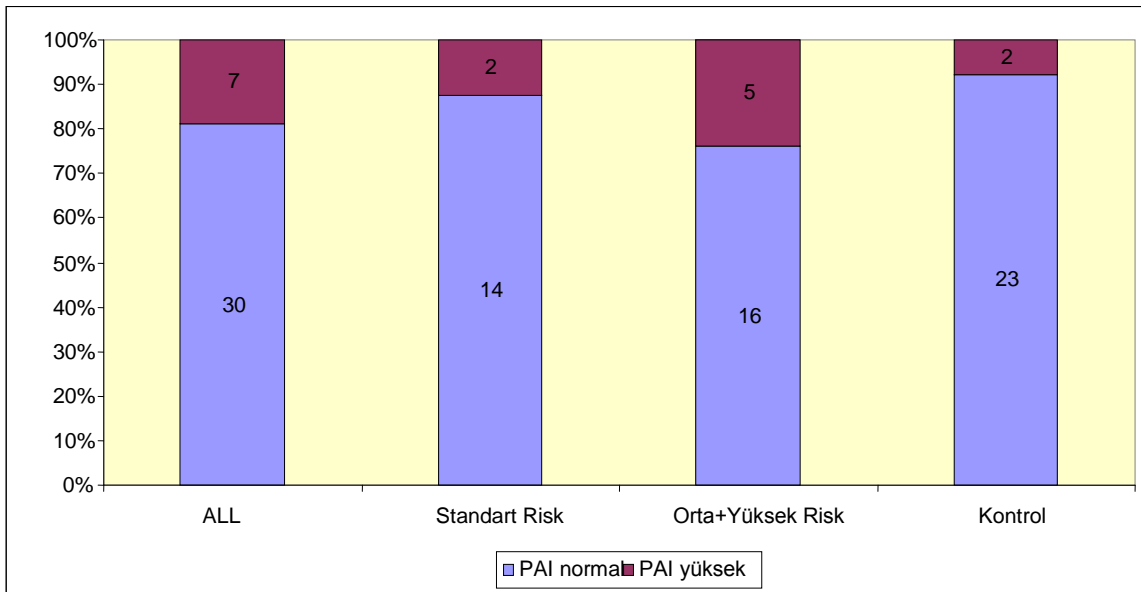
**Tablo 4.8: PAI düzeyleri sınıflamasına göre dağılım**

	PAI-1 (ng/ml)		Toplam
	Normal (5-40)	Yüksek (> 40)	
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>ALL Grubu</b>	30 (%81,1)	7 (%18,9)	37
<b>Standart Risk</b>	14 (%87,5)	2 (%12,5)	16
<b>Orta-Yüksek Risk</b>	16 (%76,2)	5 (%23,8)	21
<b>Kontrol</b>	23 (%92,0)	2 (%8,0)	25
<b>Toplam</b>	<b>40 (%64,5)</b>	<b>22 (%35,5)</b>	<b>62</b>

ALL grubunda, PAI-1 için yapılan sınıflamaya göre, normal olgu %81,1 oranında görülürken, yüksek bulunan % 18,9 olgu vardır.

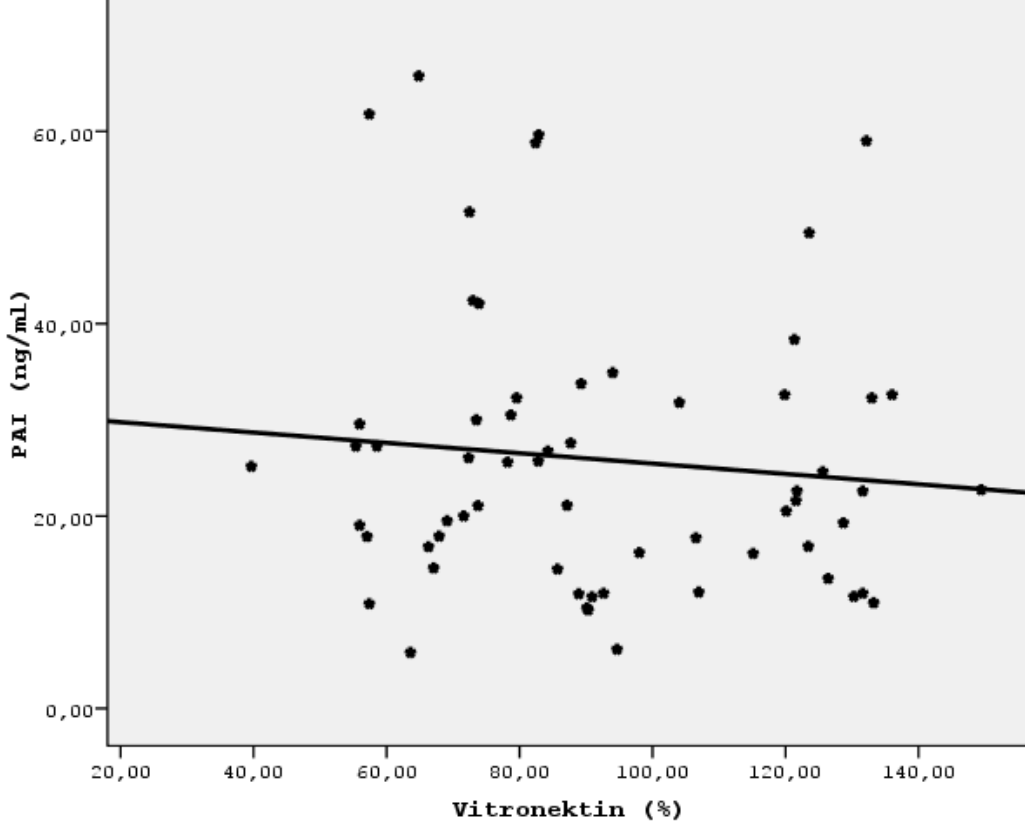
ALL grubunda standart riske sahip olguların % 87,5'inde normal, %12,5'inde ise yüksek olarak saptanmıştır. Orta+yüksek risk grubu olguların %76,2'sinde normal, %23,8'inde ise yüksek olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda, olguların % 92'sinde normal; % 9'unda PAI-1 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 4.7).



**Şekil 4.7: PAI-1 sınıflamasına göre grupların dağılımı**

Vitronektin ile PAI -1düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı görülmektedir ( $r= -0,102$ ;  $p=0,402$ ;  $p>0,05$ ).



Şekil 4.8: Vitronektin ile PAI ilişkisi

## KORELASYONLAR

Tablo 4.9: Vitronektin (%) ile yaş ve lökosit sayısı (/mm<sup>3</sup>) ilişkisi

Risk Grubu	Vitronektin (%)	
	R	p
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	0,002	0,989
Yaş (yıl)	0,044	0,794

*Spearman's rho korelasyon testi*

Vitronektin düzeyi ile lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Vitronektin düzeyi yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.10: PAI-1 (ng/ml) ile yaş ve lökosit sayısı (/mm<sup>3</sup>) ilişkisi**

Risk Grubu	PAI-1 (ng/ml)	
	R	p
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	0,098	0,568
Yaş (yıl)	0,003	0,985

*Spearman's rho korelasyon testi*

PAI-1 düzeyi ile lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

PAI-1 düzeyi yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

ALL çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Çocukluk çağı ALL'lerinde risk sınıflamasında bir çok prognostik faktörden yararlanılmaktadır. Bunların başında yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, immüfenotipleme, sitogenetik incelemeler ve kemoterapiye duyarlılık gelmektedir. Ancak değişik araştırma gruplarınca benzer prognostik faktörler üzerinde durulsa da, bunların risk sınıflamasında kullanımı farklı olabilmekte ve ayrıca uygulanan tedaviye göre de bazı faktörlerin önemi değişmektedir (48). Kötü prognostik faktörlere sahip olmamalarına rağmen relapsların ve tedaviye yetersiz yanıtların görülmeye devam etmesi ve bu konuda görüş birliğinin olmaması araştırılmaya değer bir alandır. Bu nedenle çocukluk çağı ALL'lerinde daha güvenilir prognostik faktörlere gereksinim vardır (130).

Kanser tanısı konulduğu zaman hastalığın prognozunun da olabildiğince doğru bir şekilde saptanması büyük önem taşımaktadır. Prognoz tanı ilk konulduğu zaman varolan bazı faktörler ile ilişkili olduğu ve bu faktörlerin tedavi seçiminde de önem taşıdığı bugün iyi bilinmektedir. Hastalığın daha başlangıcında bu faktörleri dikkate alarak yapılacak değerlendirme hem prognoz hem de tedavi açısından yol göstericidir (130).

Plazminojen aktivasyon sistemi (PA sistem) pıhtı yıkımında, inflamasyonda, tümör hücresi yayılımında, yara iyileşmesinde, anjiogenez ve trofoblast invazyonunda rol alır. Tümör hücreleri invazyon için proteolitik aktiviteye ihtiyaç duyar. Plazmin diğer doku yıkım enzimleri ile beraber tümör hücre metastazında rol oynar. Plazmin hücre yüzeyine bağlanan plazminojen aktivatörlerinin etkisiyle plazminojenden oluşur. Plazminojen aktivatörleri tPA ve uPA olmak üzere iki tanedir. Plazminojen yapımı, plazminojen aktivatör inhibitörleri ile regüle edilmektedir. uPA ve tPA'nın regülatörü ise PAI-1' dir. Plazminojen aktivatörleri uPA ve tPA ile bunların inhibitörleri olan PAI-1 ve PAI-2'ye plazminojen aktivasyon sistemi denir. Salındıktan çok kısa süre sonra PAI-1 inhibitör aktivitesini kaybeder. Vitronektin ile kompleks oluşturduğunda daha uzun süre stabil kalabilmektedir (7). PAI-1'in vitronektin ile kompleks oluşturarak uPAR ve/veya integrinler aracılı hücre adezyon ve migrasyonunda moleküler anahtar görevi gördüğünü belirten yayınlar vardır. Loskutoff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAI-1'in vitronektine bağlanmasının vitronektin ile integrinler ve uPA-

uPAR kompleksi arasındaki bağlantıyı bloke ettiği, böylece hücre adhezyon ve migrasyonunun inhibe olduğu bulunmuştur (131).

Lökositler tarafından pek çok PA sistemi komponenti sentezlenmektedir. Örneğin uPAR ve uPA monosit, makrofaj, nötrofil ve myeloid prekürsörler tarafından sentezlenmektedir. HIV pozitif hastalarda T-lenfositlerin uPAR sentezlediği, normal lenfositlerin ise interlökin ve PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) etkisi ile uPAR sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca uPAR'ın antijen sunan hücre ve T-lenfosit arasındaki etkileşimde rol oynadığı öne sürülmektedir. Fibrinolitik sistem normal kemik iliğinde oldukça aktif çalışmaktadır. Plazmadakinin aksine normal kemik iliğinde tPA düzeyi PAI-1 ve PAI-2 düzeylerinden yüksektir. Ayrıca kemik iliğinde uPA,  $\alpha_2$ -antiplazmin ve tPA-PAI-1 kompleksi düşük düzeyde bulunmaktadır. tPA aktivitesinin yüksek olmasının nedeni kemik iliğinden fibrin depositlerini uzaklaştırmak ve yeterli kan akımı sağlamak amacıyla olabilir (132, 133, 134).

Kanser patogenezinde PA sisteminin rolü hakkında yapılan çalışmalarda, tümör hücrelerinin önemli oranda plazminojen aktivatörü, özellikle uPA'yı ürettikleri gösterilmiştir. Plazmin ECM proteinlerinin salınmasına aracılık ederek kanser hücrelerinin dokulara invazyonuna neden olmaktadır. Kanser patogenezinde özellikle malign melanoma ve nöroblastomda asıl plazminojen aktivatörünün uPA olduğu öne sürülmüştür. Endotelyal hücrelerden üretilen tPA'nın ise kanser vaskülarizasyonunda rol aldığı öne sürülmüştür. PA sistemin hem inhibitör hem de aktivatörleri pek çok tümör hücresi tarafından sentezlenmektedir. Tümör hücrelerine ek olarak stromal hücreler ve tümör ilişkili makrofajlar PA sistemin değişik komponentlerini üretebilmektedir. Pyke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserinde infiltrasyon alanlarındaki tümör ilişkili makrofajların uPAR sentezledikleri gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda deneysel tümör modellerinde uPA inhibisyonunun tümör invazyonunu azalttığı gösterilmiştir (135).

Andreasen ve arkadaşları kanser invazyonunda PA sisteminin rolünü araştırmak için kanserli hastaların tümör dokusu ve plazma örneklerini incelemişlerdir. Pek çok kanserde; özellikle de meme ve kolon karsinomlarında yüksek uPA düzeyleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (136, 137). Ayrıca, uPA düzeyleri karsinomlarda histolojik derecelendirme ve metastaza eğilim ile doğru orantılı bulunmuştur. uPA'ya ilave olarak yüksek PAI-1 ve uPAR düzeyleri ile azalmış PAI-2 düzeyleri de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu



çalışmada veya bir başka çalışmada uPAR düzeylerinin kolon ve over kanserli hastalarda kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Tümör dokusunda PA sistem komponentlerinin ölçümü ve standartize edilmesi çoğu zaman güçtür. Bu nedenle dolaşımdaki uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerinin tümör invazyonu ile korele olup olmadığını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (138).

Tümör invazyonu yanında PA sistemi kanser hastalarındaki hemostatik dengesizlikler ve anjiogeneze de rol almaktadır. Kanserli hastalarda trombosit sayısı ve fibrinolitik sistem normal olmasına rağmen kanama görülebilmektedir. Bu hastalarda tümör hücrelerinden aktif uPA ve plazmin salgılandığı gösterilmiştir (136). PA sistemi tümör invazyonunda diğer proteinazlarla birlikte çalışmaktadır. Pek çok matriks metalloproteinazı tümör invazyonunda rol almaktadır. MMP-2 mutasyonlu farelerde tümör invazyonunun önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Farelerde yapılan yara iyileşmesi modellerinde plazminojen ve MMP'lerin inhibisyonu ile yara iyileşmesinin durduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu iki sistemin kanserde doku yeniden şekillenmesinde (remodeling) önemli olduğu kanısına varılmıştır (136,139). Reijerkerk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uPA ve uPAR'a karşı antikörlerle kanser hücre invazyonunun önemli derecede inhibe edildiği saptanmış ve kanser hastalarında yeni anti-invazif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Klasik proteinaz inhibitörleri, hem uPA hem de tPA'yı inhibe ederek fibrinolitik dengesizliğe neden olurlar. Bu nedenle selektif uPA inhibitörleri veya uPA'nın reseptörüne bağlanmasını inhibe eden inhibitörlerin kullanılmasının kanser tedavisinde yeri olabileceği vurgulanmaktadır. Alonso ve arkadaşları farelerde yapılan çalışmada uPA inhibitör B-428'in meme kanserinde invazyon ve metastazı engellediğini göstermişlerdir. Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine fare modelinde uPA'nın uPAR'a bağlanması engellediğinde anjiogeneze ve tümör metastazının inhibe olduğu gösterilmiştir (136,140,141).

Benzer şekilde Tapiovaara ve arkadaşları tarafından normal lökositler ve lösemik hücrelerin hücre kültürlerinde plazminojen aktivatörlerini ürettikleri gösterilmiştir (7). AML hastalarında lösemik hücreler hücre kültürlerinde yüksek oranda plazminojen aktivatörlerini üretmektedir. Ancak bu farklılık klinik bulgularla korelasyon göstermemektedir. Lösemik hücreler hem uPA hemde tPA sentezleyebilmektedir. Oysaki normal granülositler sadece uPA sentezleyebilmektedir. Sağlıklı kişilerde immatür lökositlerin tPA ürettiği, matür lökositlerin ise sadece uPA ürettiği gösterilmiştir. Sadece tPA üreten lösemik hücrelerin kombine kemoterapiye yetersiz yanıt verdiği bulunmuştur. Erken progenitör tipte hücreye sahip

olgularda kemoterapiye yetersiz yanıt alınmasıyla, tPA üreten hastalardaki kemoterapiye yetersiz yanıt ilişkisine dikkat çekilmektedir. Wada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem plazminojen aktivatörleri hem de inhibitörleri AML hastalarında ALL hastalarından daha yüksek oranda saptanmış, ayrıca AML hastalarında plazma uPA düzeyi de daha yüksek bulunmuştur (136,142).

Lösemik hücre yüzeyinde uPAR ekspresyonunu araştıran çalışmalar arasında tutarsız sonuçlar vardır. Plesner ve arkadaşları 21 AML hastasında yaptıkları çalışmada 12 hastanın kemik iliğindeki lösemi hücrelerinden uPAR sentezlendiğini göstermişlerdir. Bu hastalar FAB sınıflamasına göre M2, M4, M5 sınıfındadır. Ancak lenfoblastik lösemi hücrelerinde uPAR sentezine rastlanmamıştır. Jardi ve arkadaşları M3 ve M5 sınıfı hastalarda uPAR düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Mustjoki ve arkadaşları tüm AML FAB gruplarında (M0-M5) uPAR düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (143, 144, 145).

Yüksek PAI-1 düzeyleri de pek çok tümörde kötü prognostik faktör olarak gösterilmektedir. PAI-1 uPA'nın proteolitik aktivitesini düzenlemekte aynı zamanda da uPA-PAI-1-uPAR kompleksini oluşturarak uPAR'a bağlanacak uPA miktarını belirlemektedir. PAI-1'nin alternatif mekanizmalar üzerinden hücre migrasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Vitronektinin, uPAR ve integrinler ile etkileşimi engellendiğinde, PAI-1'nin ekstrasellüler matriksden hücre ayrışmasına neden olduğu ve böylece hücre migrasyonu ve tümör invazyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Ancak PAI-1'in in vivo tümör büyüme ve anjiogenezindeki rolü henüz tam aydınlatılmamıştır. Geniş kapsamlı fare modellerinde tümör büyüme ve anjiogenezini arttırdığı gösterilmiştir. **PAI-1'in proteolitik aktiviteyi inhibe ederek veya vitronektin ve uPAR veya integrinlerle olan etkileşimi engelleyerek tümör büyümesinde rol aldığı düşünülmektedir.** Bu hipotezden yola çıkarak Bajou ve arkadaşları in vivo tümör vaskülarizasyonunda PAI-1'in proteazlarla etkileşimini araştırmışlardır. Bu çalışmada vahşi tip uPA, tPA, uPAR, plazminojen, PAI-1 bulunmayan farelere malign keratinosit enjekte etmişlerdir. Mutant PAI-1 'den biri vitronektine normal bağlanan fakat proteolitik aktiviteyi (uPA, tPA) inhibe edici etkisi olmayan PAI-1<sup>a</sup>, diğeri proteolitik aktiviteyi inhibe edici etkisi normal olan ancak vitronektine afinitesi olmayan PAI-1<sup>b</sup> dir. PAI-1<sup>b</sup> enjeksiyonu yapılan farelerde tümör vaskülarizasyon ve invazyonu gözlenmiş, zıt olarak PAI-1<sup>a</sup> enjekte edilenlerde gözlenmemiştir. Bu çalışmada in vitro çalışmaların aksine, tümör anjiogenezindeki rolünün vitronektin ile etkileşimine bağlı olmadığı, proteolitik aktiviteyi inhibe etmesine bağlı olduğu, aşırı plazmin proteolizinin anjiogenezini önlediği

gösterilmiştir. İnvazyon için proteazlar ve PAI-1 arasında denge olmalıdır. İn vitro çalışmalara zıt olarak tek tek vitronektin, uPA, tPA, uPAR yokluğunda tümör formasyonunun bozulmadığı gözlenmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalar arasındaki bu tutarsızlık kompensatuar mekanizmaların in vivo aktif olup, in vitro olmamasına bağlanmıştır. PAI-1 aktivitesinin baskılanarak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebileceğini ve tümör tedavisinde kullanılmaya başlanan uPA/plazmin antagonistlerinin kontrolsüz kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır (131,146).

Meme kanseri uPA sisteminin prognostik ve prediktif etkilerinin araştırıldığı bir diğer kanser türüdür. Meme kanserlerinde uPA güçlü ve bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır. Janicke ve arkadaşları, invazif meme kanserinde PAI-1 ve uPA'nın prognostik önemini göstermişlerdir. Tümör dokusu örneklerinde uPA/PAI-1 düzeylerinin saptanması, nod-negatif meme kanseri hastalarında hastalığın tekrarlama riskini belirlemeyi mümkün kılmaktadır. Lenf nodu negatif bile olsa doku örneklerinde yüksek uPA ve PAI-1 düzeyleri kanserin yaygın olduğunu göstermekte, bu durumda kemoterapi şiddetle önerilmektedir. Düşük düzeylerde ise hastalığın tekrarının muhtemelen olmayacağı gösterilmektedir. Bu durumda ise nod-negatif hastaların kemoterapi yükünden korunması mümkün olmaktadır (147). Harbeck ve arkadaşları yine benzer çalışma ile uPA ve PAI-1 meme kanserli hastalarda risk değerlendirmesinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır (148, 149).

Tecimer ve arkadaşları over kanserli hastalarda uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerinin prognoza etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerini ELIZA yöntemi ile kanser dokusunda ölçülmüştür. uPA ve PAI-1 70 hastada, uPAR 43 hastada ölçülebilmıştır. Bunların düzeyleri yaş, tümör histolojisi, evre, lenf nodu, metastaz derecesi, rezidüel hastalık, rekürrens riski gibi prognoza etkili faktörlerle kıyaslanmıştır. uPA ve uPAR düzeyleri bu faktörlerle korele bulunmazken, yüksek gradeli ve rekürrens riski yüksek olan hastalarda PAI-1 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Düşük PAI-1 düzeyine sahip grupta sağ kalım oranı yüksek bulunmuş ve yüksek PAI-1 düzeyleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (150).

Endometrial adenokarsinom sık görülen bir jinekolojik malignitedir. Bu tümörün önemli diagnostik ve prognostik moleküler göstergeleri mevcut değildir. Memarzadeh ve arkadaşları histopatolojik evresi, rekürrens ve mortalite riski bilinen 65 endometrial

adenokarsinom olgusunun dokularında uPAR düzeyini araştırmışlardır. uPAR düzeyi ile histopatolojik evre ve sağ kalım oranı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur. Steiner ve arkadaşları 69 endometriyal adenokarsinom örneğinde sitozolik uPA ve PAI-1 düzeylerini ELIZA yöntemi ile ölçmüşler, uPA ve PAI-1 düzeyleri ile sağ kalım oranı arasında doğru orantılı bir ilişki saptamışlardır. Endometriyal dokuda uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerinin, prognostik gösterge olarak, düşük ve yüksek riskli hastaları ve mortaliteyi belirlemede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (151,152).

Benzer şekilde Daneri ve arkadaşları serviks kanserli olgularda uPA, PAI-1 ve PAI-2'nin prognoza katkısını araştırmışlar, kanser dokusunda düzeylerinin arttığını saptamışlardır. PAI-1'in etkin ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir. Hoffman ve arkadaşları 152 renal hücreli kanser hastasında uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerini prospektif olarak incelemişler ve tümör dokusunda uPA ve PAI-1 düzeylerinin uzak metastazı olan hastalarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hoffman'a göre renal hücreli kanserde, uPA, uPAR ve PAI-1 prognostik faktör olarak ele alınabilir. Agresif tümörlerden olan baş-boyun bölgesi skuamoz hücreli kanserinde de multidisipliner tedaviye rağmen mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksektir. Normal mukoza ile karşılaştırıldığında uPA ve PAI-1 düzeyleri tümör dokusunda yüksek olarak saptanmıştır. Yine yüksek PAI-1 düzeyleri olan olgularda perinöral invazyon oranı yüksek ve sağ kalım oranı düşük saptanmıştır (149,153, 154,155).

uPA/uPAR/PAI-1 sisteminin önemli olduğu bir diğer kanser grubu da gastrointestinal sistem kanserleridir. Mide kanserli hasta gruplarında yapılan çalışmada yine uPA, uPAR, PAI-1 düzeyleri ile tümör invazyon derinliği, lenfatik ve vasküler invazyonu, tümör boyutu ve infiltratif özellikleri arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur. Sakakibara ve arkadaşları mide tümörlerinde uPA, uPAR ve PAI-1'in bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (156). Riisbro ve arkadaşları artmış uPA ve uPAR düzeylerinin kolorektal kanserli olgularda kötü prognozla ilişkili olduğunu, bu olgularda karaciğer metastaz riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada hepatoselüler kanserli olgularda yüksek oranda uPA, uPAR ve PAI-1 mRNA'ları izole edilmiştir. Artmış PAI-1, uPA ve PAI-2 düzeyleri ile portal invazyon, intrahepatik metastaz ve histolojik evre arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Shin ve arkadaşları ile Nielsen A ve arkadaşları pankreas kanserli olgularda yüksek uPA düzeylerinin kötü prognozla ilişkisini göstermişlerdir (157, 158, 159).

Salajegheh ve arkadaşları merkezi sinir sistemi tümörleri ile PA sistemi arasındaki ilişkiyi incelemişler, non-neoplastik gliom ve düşük dereceli gliomlarda uPA, uPAR ve PAI-1 düzeylerini çok düşük saptarken, yüksek dereceli gliomlardan anaplastik astrositom ve glioblastomda bu üç proteini yüksek saptamışlardır. uPA ekspresyonunun inhibe edilmesiyle glioma hücrelerinin invazif potansiyellerinin azalacağını öne sürmüşlerdir (160).

147 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularında Werle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uPA, uPAR ve PAI-1 düzeyleri ELIZA yöntemi ile ölçülmüş ve düzeyler normal akciğer parankimine kıyasla tümör dokusunda yüksek oranlarda saptanmıştır. Guttova ve arkadaşları küçük hücreli akciğer kanserinde uPAR eksprese eden kanser hücrelerinin kemoterapiye dirençli olduklarını saptamışlardır (162, 162).

Tugcu D'nin yaptığı çalışmada PAI-1 ve vitronektin düzeylerinin çocukluk çağı solid tümörlerindeki düzeyi ve risk faktörleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada nöroblastom, hodgkin lenfoma, Wilms tümörü, NHL, primitif nöroektodermal tümör, fibrosarkom, rabdomyosarkom, germ hücreli tümör ve hepatoblastomdan oluşan 32 pediatrik maligniteli olgu değerlendirilmiş, PAI-1 ve vitronektinin plazma düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmamış, yine başlangıç döneminde yüksek riskli olgularda PAI-1 ve vitronektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Araştırmacı, pediatrik yaş grubunda daha geniş serili, uzun süreli izlem içeren, tümör dokusunda da antijen düzeyinin bakılabildiği çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varmıştır (163).

Koagülasyon ve fibrinolitik sistem patolojileri AML hastalarında diğer lösemi formlarından daha sık görülmektedir. Hem ALL hem de APL (akut promiyelositik lösemi) 'de hiperfibrinolizise meyil vardır. **Solid tümörler ve lösemi PA aktivitesine sahiptir.** Plesner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çeşitli PA'leri ve PAI'lerinin lösemik hücrelerde mevcut olduğunu, bunların lösemili hastalarda hemostatik bozukluklardan sorumlu olduklarını ve ayrıca diagnostik gösterge olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır. AML hastalarının kemik iliği örneklerinde uPA aktivitesine ek olarak tPA aktivitesi gösterilmiş ve AML hücre kültürlerinde ayrıca uPA, uPAR, PAI-1 ve PAI-2 mRNA'ları üretilmiştir. Üretilen PA tipi prognozla ilişkilidir. Sadece tPA üreten hücreye sahip hastalarda kombine kemoterapi tedavisine yanıt yetersiz bulunmuştur. Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece uPA üreten veya uPA ile tPA'yı beraber üreten hastaların %80'inde remisyon

gözlenmiştir. Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 34 AML olgusunda total PAI aktivitesinin ilk tanı ve relaps kriteri olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Total PAI aktivitesi 11 AML olgusunda yüksek saptanmış ve bu grupta remisyon oranının düşük olduğu görülmüştür. Kemoterapi sonrasında remisyonunda olan hastalarda PAI düzeylerinin azaldığı izlenmiştir. Remisyonunda olmayan hastalarda kemoterapi sonrasında PAI düzeylerinin azalmadığı görülmüştür. AML subgrupları arasında PAI aktivite düzeylerinde önemli bir fark saptanmamıştır. Aktif hastalığı olan ve remisyonundaki hastalar arasında total PAI aktivitesinde anlamlı fark saptanmıştır. PAI düzeyleri ile LDH ve total lökosit sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Sonuçta total PAI aktivitesinin AML hastalarının izleminde relaps ve ilk tanı kriteri olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. PAI aktivitesinin uPA ve uPAR 'a sekonder olarak arttığı düşünülerek uPa ve uPAR inhibisyonunun AML hastalarının tedavisinde kullanılabilmesini öne sürmüşlerdir (164, 165, 166).

Scherer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, monositik lösemili hastalarda ilk başvuruda ve relapslarda PAI-2 düzeyinin arttığı, remisyonunda ise PAI-2 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle monositik karakterli lösemide PAI-2 'nin tümör göstergesi olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır (164,167). uPA-uPAR kompleksinin lösemik hücre migrasyon ve invazyonunda rol oynadığı fikrinden yola çıkarak Andreasen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uPA düzeyi ekstre medüller infiltrasyon ve organ tutulumlu AML-M4-M5 hastalarında yüksek saptanmıştır (105). Scherrer ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, uPAR, uPA ve PAI'lerin normal kan hücrelerinde mevcut olduğu ancak akut lösemili hastaların plazmasında ve blastik hücrelerde yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. 26 AML ve 11 ALL olan 37 lösemi olgusunda lösemik hücrelerde uPA, tPA, uPAR, PAI-1 ve PAI-2 üretimi incelenmiştir. Bunların mRNA içeriği ve enzimatik aktivitelerine bakılmıştır. Tüm AML olgularında (M1-M5) uPA mRNA'sı bulunurken tPA mRNA'sı saptanmamıştır. M4-M5 subgruplarında uPAR; M3, M4, M5 subgruplarında PAI-1; M2, M4, M5 subgruplarında PAI-2 mRNA'sı saptanmıştır. 16 AML olgusunda ve sadece bir T-ALL'li olguda PAI-1 mRNA'sı saptanırken, B-ALL'li olgularda saptanmamıştır. Malign promyelositlerdeki yüksek uPA düzeyinin M3 hastalarında fibrinolitik dengesizlik ve kanamaya eğilimin nedeni olabileceğini belirtilmiştir. Plazminojen aktivasyonunun lösemik hücrelerin invazif özelliklerine ve lösemi hastalarında gözlenen fibrinolitik dengesizliğe katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (6).

Lösemik hücrelerin plazminojen aktivatörlerini, özellikle de uPA'yı ürettikleri Mustjoki ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir. Lösemik hücreler yüksek düzeyde dolaşımda yayılma ve organları infiltre etme kapasitesine sahiptirler. Bunu plazminojen aktivasyonu ile yapmaktadırlar. İn vitro lenfoblastik T-hücrelerinin migrasyonunun PA antikorları veya plazmin inhibisyonu ile engellendiği gösterilmiştir. APL hücre kültürlerinde retinoik asit tedavisi ile plazminojen aktivasyonunda geçici bir artış gözlenmiştir. uPA, uPAR ve plazmin aktivasyonundaki bu artışın ATRA'nın neden olduğu 'retinoik asit sendromu' ( ATRA tedavisi gören APL hastalarında hiperlökositoz, ateş, akciğer infiltrasyonu ile karakterize tablodur) ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. uPA ekspresyonu en yüksek APL 'li olgularda saptanmıştır. İlginç şekilde kronik lösemili olgularda yapılan çalışmalarda mononükleer hücre yüzeylerinde PA aktivitesi saptanmamıştır. Ancak kronik lösemili hastalarda blast krizleri sırasında KML hücrelerinde uPA saptanabilmiştir (132).

Aref ve arkadaşlarının hem AML hem de ALL hastaları ile yapılan bir çalışmada plazma uPAR düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmış ve uPAR düzeyleri periferik blastik hücreler ile korele bulunmuştur (168, 149). uPAR düzeyi yüksek olan hastalarda cilt ve doku infiltrasyonu ile kromozom anomali sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. AML hastalarında yüksek PAI-1 aktivitesi saptanmış ancak FAB subgrupları kıyaslandığında subgruplar arasında önemli bir farklılık görülmemiştir. APL hastalarında plazma uPA düzeyi kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek saptanmış ancak ALL, nonlenfositik lösemi ve kronik myelositik lösemi hastalarında saptanmamıştır (6, 164, 169).

Solid tümörlerde fibrinolitik sistemle ilgili yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen literatür bulguları incelendiğinde çocukluk yaş grubu hematolojik maligniteleri ile fibrinolitik sistem ve bunun üyeleri PAI-1 ve vitronektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olduğu görüldü. Yapılan çalışmalar daha çok AML olgu gruplarını içermekteydi ve ALL olgu grupları ile yapılmış çalışma sayısı azdı.

Çalışmamızda ALL tanısı almış yaşları 9 ay-17 yaş arasında değişen, yeni tanı almış 37 olgunun kemoterapi öncesi PAI-1 ve vitronektin düzeylerine bakılarak, bu yaş grubu ALL hastalarında PAI-1 ve vitronektinin bazal düzeylerinin araştırılması planlandı ve bu düzeylerin risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca aynı yaş grubundaki 25 sağlam çocuğun vitronektin ve PAI-1 düzeylerine bakıldı.

ALL grubundaki olguların ortalama plazma PAI-1 düzeyi  $27,36 \pm 16,53$  ng/mL iken kontrol grubundaki olguların ortalama PAI-1 düzeyi  $23,60 \pm 10,44$  ng/mL saptandı. ALL grubundaki olguların ortalama plazma vitronektin düzeyi  $97,54 \pm 29,82$  iken kontrol grubunda ortalama plazma vitronektin düzeyi  $85,50 \pm 20,85$  saptandı. Yapılan analizde ALL grubunun vitronektin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlılığa yakın yüksek bulundu ( $p=0,06$ ). ALL grubu ve kontrol grubunun PAI-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemekle birlikte ALL grubunda PAI-1'in daha yüksek saptanması dikkat çekiciydi ( $p=0,27$ ).

Çalışmamıza benzer şekilde ALL olgularında PAI-1 düzeylerinin yüksek bulunmadığı daha önce Wada ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada belirtilmişti. Yılmaz ve arkadaşlarının AML olgularında yaptıkları çalışmada ise AML grubu lösemik blastların PAI-1 ekspresyonu yaptıkları düşünülmüştür. Benzer şekilde Scherer ve arkadaşlarının çalışmasında AML olguların çocuğunda PAI-1 mRNA'sı saptanırken, B-ALL olgularında saptanmamıştı. Yine Plesner ve arkadaşları lenfoblastik hücrelerin uPAR sentezlemediğini göstermişti. ALL grubu lösemik blastlar PAI-1 sentezlemedikleri için çalışmamızda PAI-1 düzeyleri anlamlı yüksek saptanmamış olabilir.

PAI-1 ölçümleri 5-40 ng/mL olan olgular normal, 40 ng/mL'nin üzerinde olan olguları yüksek şeklinde sınıflayarak yaptığımız incelemede; ALL grubunda, PAI-1 için yapılan sınıflamaya göre, normal olgu %81,1 oranında görülürken, yüksek bulunan % 18,9 olgu vardı. Kontrol grubunda olguların % 92'sinde normal, % 9'unda PAI-1 düzeyleri yüksek olarak saptandı.

Vitronektin ölçümlerinde değeri  $< 100$  olan olgular normal,  $100$ 'ün üzerinde olan olguları yüksek şeklinde sınıflayarak yaptığımız incelemede; ALL grubunda, vitronektin için yapılan sınıflamaya göre, normal olgu %51,4 oranında görülürken, yüksek bulunan % 48,6 olgu vardır. Kontrol grubunda, olguların % 84'ünde normal, % 16'sında vitronektin düzeyleri yüksek olarak saptandı.

ALL grubunu standart risk ve orta-yüksek risk grubu olarak incelediğimizde standart riske sahip olguların % 87,5'inde normal, %12,5'inde ise yüksek, orta-yüksek risk grubu olguların %76,2'sinde normal, %23,8'inde ise yüksek olarak saptandı. Kontrol grubundaki olguların % 92'sinde normal, % 9'unda PAI-1 düzeyleri yüksek olarak bulundu.



ALL grubunu standart risk ve orta-yüksek risk grubu olarak incelediğimizde standart riske sahip olguların vitronektin düzeyleri %37,5'inde normal, %62,5'inde ise yüksek, orta-yüksek risk grubu olguların %61,9'unda normal; %38,1'inde ise yüksek olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda, olguların % 84'ünde normal, % 16'sında vitronektin düzeyleri yüksek olarak saptandı.

ALL grubu uygulanan BFM protokolü kriterlerine göre standart ve orta-yüksek grup olarak sınıflandığında standart risk grubunda 16 hasta, orta-yüksek risk grubunda 21 hasta yer aldı. Kontrol grubu ile standart risk ve orta-yüksek risk grupları karşılaştırıldığında standart risk grubunun vitronektin düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (**p=0,048**). Orta-yüksek risk grubu ile kontrol grubu arasında vitronektin düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (**p=0,76**). PAI-1 düzeyleri kontrol grubu ile standart risk ve orta-yüksek risk grupları karşılaştırıldığında standart risk grubu ile kontrol grubu arasında hiç farklılık bulunmadı (**p=1,00**). Ancak orta-yüksek risk grubunda anlamlı farklılık olmamakla birlikte PAI-1 ölçümleri daha yüksek saptandı (**p=0,25**). Özetle; iki ALL grubuna beraber bakıldığında, standart risk grubunda PAI-1 daha düşük, buna bağlı olarak vitronektin düzeyleri daha yüksekti. Orta-yüksek risk grubuna gelindiğinde PAI-1 yükselirken, paralel bir şekilde vitronektin düşme gösteriyordu. Bunu şöyle yorumlamak mümkün olabilir. Orta-yüksek risk grubunda tümör yükü fazla olduğu için fibrinolitik aktivite artmıştır. Bu artışa paralel olarak PAI-1 düzeyleri yüksek, vitronektin düzeyleri düşük saptanmaktadır. Standart risk grubunda ise tümör yükü düşük olduğu için PAI-1 düzeylerini düşük, buna paralel olarak vitronektin düzeylerini ise yüksek bulunmaktadır.

Çalışmamızda PAI-1 düzeyleri tüm ALL olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptanmıştır. Vitronektin düzeyleri ise tüm ALL olgularında kontrol grubuna göre anlamlılığa yakın oranda yüksek saptandı. ALL olgularını gruplara ayırdığımızda vitronektin düzeyleri standart risk grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. PAI-1 düzeyleri orta yüksek risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı. Bu nedenle ALL grubunun totalde vitronektin yüksekliği, standart risk grubundaki yükseklikten, bunun da PAI-1'deki göreceli düşüklükten kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Loskutoff ve arkadaşları PAI-1'in vitronektin ile kompleks oluşturarak vitronektinin integrinler ve uPA, uPAR ile olan bağlantısını bloke ettiği, böylece tümör yayılımını engellediğini belirtmişlerdi. Bizim çalışmamızda da bu bilgiye paralel olarak düşük risk grubunda vitronektin anlamlı yüksek bulunurken, risk grubu arttıkça istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte PAI-1'de bir artış ve vitronektin de göreceli bir düşme gözlemlendi. Bunu da daha önce ifade ettiğimiz gibi fibrinolitik aktivite ile açıklamak mümkündür. Standart risk grubunda blast yükü düşük ve fibrinolitik aktivite düşük olduğu için PAI-1 düzeylerinin düşük ve vitronektin düzeylerinin yüksek, blast yükü ve fibrinolitik aktivite yüksek olan orta-yüksek risk grubunda PAI-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek, buna paralel olarak da vitronektin düzeylerinin düşük olması yorumu değer kazanmaktadır.

Önemli iki risk faktörü yaş ve lökosit değerlerinin, PAI-1 ve vitronektin ile korele olup olmadığına bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Oysa Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında AML olgularında PAI düzeyleri ile LDH ve total lökosit sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştı. Bunu da ALL ve AML'deki blastların farklı özelliklerinden kaynaklandığı şeklinde açıklamak mümkündür.

Kanser tedavisinde ideal olan normal hücreleri etkilemeden kanser hücrelerini yok etmektir. Ancak lösemi tedavisinde bunu konvansiyonel kemoterapi yoluyla başarmak zordur. Bu nedenle lösemi hücrelerinin karakteristik özelliklerini saptamak önemlidir. Risk gruplarını daha net belirlemek üzere birçok çalışma yapılmaktadır. Fibrinolitik sistem elemanları da bu çalışmalarda yer almaktadır. Bu amaçla, lösemili olgularda fibrinolitik sistemin prognostik faktör olarak kullanılabilirliği hakkında olgu sayısı artırılarak yapılacak geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara hala gereksinim vardır. Fibrinolitik sistem belki de gelecekte tedavi planlanmasında çok önemli yerlere gelecektir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda çocukluk çağı ALL risk faktörleri ile PAI-1 ve vitronektin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, PAI-1 ve vitronektinin prognostik faktör olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Pediyatrik yaş grubunda 37 yeni tanılı ALL olgusu değerlendirilmiştir. ALL olgularında PAI-1 plazma düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmamıştır, ancak vitronektin anlamlılığa yakın yüksek saptanmıştır. Ayrıca ALL olguları kendi içinde risk gruplarına ayrılarak incelenmiştir. Kontrol grubu ile standart risk ve orta-yüksek risk grupları karşılaştırıldığında orta-yüksek risk grubunda PAI-1 düzeyleri daha yüksek olarak saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Standart risk grubunda ise vitronektin düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmış, orta-yüksek risk grubu ile kontrol grubu arasında vitronektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çocukluk çağı ALL olgularında fibrinolitik sistem elemanlarının prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar yeterli değildir. Bu çalışmalar olgu ve merkez sayısı artırılarak tamamlandığında, fibrinolitik sistem parametrelerinden risk sınıflamasında yararlanım olasılığı mevcuttur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Arlene Redner MD. Leukemias. In: Lanzkowsky P ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, San Diego: Elsevier Academic Press, 2005; 415-53.
2. Morgalin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute lymphoblastic leukemia. In Pizzo PA and Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins Company, 2002; 489-544.
3. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995; 75: 2186-95.
4. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350:1535-48.
5. Schrappe M, Reiter A, Ludwig W-D, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-22.
6. Scherrer A, Wohlwend A, Kruithof E, et al. Plasminogen activation in human acute leukemias. *J Haematol.* 1999;105: 920-927.
7. Tapiovaara H, Alitalo R, Vaheri A. Plasminogen activation on tumor cell surface and its involvement in human leukemia. *Cancer research.* 1996; 69:101-133.
8. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
9. Velders MP, Horst SA, Kast WM. Prospect for immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2001;15:701-6.
10. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In Poplack DG, ed. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philadelphia: Saunders, 1997: 409-504
11. Bhatia S, Robinson LL. Epidemiology of Leukemia in Childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 6 th ed. Philadelphia: Saunders 2003: 1081- 1100
12. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. Childhood Leukemias Cambridge; Cambridge University Press, 1999;3-18.

13. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia *Blood*. 2002;100:1957-64.
14. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2007;20: 5-12
15. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukaemia* 1993; 7: 27-34.
16. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 511-4.
17. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J. Clin.* 2000; 50:7-34.
18. Çevik N. Pediatric Hodgkin's disease in Turkish. *Eur School Oncol* 1993:1-23.
19. Hjalgrim L. L, Rostgaard K, Schmiegelow K. et al. Age and sex specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in Nordic Countries. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 20: 1539-44.
20. Smith M, Ries G. A. L, Gurney G. J, Rose A. J. Cancer incidence and survival among children and adolescents 1975-1995, SEER pediatrics monograph: *Journal of National Cancer Institute*:17-34
21. Greaves MF, Alexander FE: An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993; 7: 349-360.
22. Swensen AR, Ross JA, Severson RK et al. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer*, 1997; 79: 2045-2051.
23. Lightfoot T, Etiology of childhood leukemia. *Bioelectromagnetics Supplement* 2005; 7: 5-11.
24. Berg AD, Bartram CR, Basso G. Minimal requirements for the diagnosis classification and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the BFM Family Cooperative Group. *Med Ped Oncol* 1992; 20: 497-503.
25. Mahoney HD. Acute lymphoblastic leukemia. In: Mc Millan J, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. *Oski's Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins, 1999; 1493-1501.
26. Hilmi Apak. Çocukluk çağı lösemileri *Türk Pediatri Arsivi* 2006; 41: 189-96.

27. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, Pediatric Hematology. 3rd edition. Oxford, Blackwell Publishing; 2006; 450-82.
28. Lightfoot J. T, Roman E. Causes of childhood leukemia and lymphoma. Toxicology and Applied Pharmacology 2004;199:104-17
29. Dinçol G, PekçelenY, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık S. Klinik Hematoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2003;167-179.
30. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukemia. Criticals in Oncology\Hematology. 2004; 50:223-261.
31. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children:a review. Environmental Health Perspectives 2007;115:138-43.
32. Yalcın A. Klinik Hematoloji, 1. Baskı, Ankara, Gata Basımevi. 2001;105-112.
33. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH. et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. Am J Epidemiol. 2003;158:207-13.
34. Margolin JF, PoplackDG, et al. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5 th edition. Philedelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 489-540.
35. Barnard DR, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic classification of ALL in childhood. Leukemia 1996;10: 5-12.
36. Yıldız I. Çocukluk çağı ALL'sinde sınıflama, klinik bulgular ve tedavi esasları. Hematoloji-Onkoloji. 2000; 2: 3-10.
37. Lilleyman S. J, Hann M. I, Stevens F.R, Eben B. O, Richards M. S. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. J Clin Pathol. 1986; 39: 998-1002.
38. Schumacher HR. Acute leukemia: Approach to diagnosis. Schumacher HR edt. Igaku-Shoin Ltd, New York, 1990; 225-232.
39. Murphy SB, Bowman MP, Abromowitch M, et al. Results of treatment of advanced stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high dose methotraxate and cytarabine. J Clin Oncol, 1986; 4: 1732-39.
40. Rubnitz E. J, Pui H. C. Childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncologist 1997;2:374-80.

41. Manera R, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia*. 2000; 14: 1354-1361.
42. Campana D, Behm G. F. Immunophenotyping of leukemia. *Journal of Immunological Methods* 2000; 243: 59-75
43. Celkan T. Çocukluk çağı lenfoblastik lösemisi. *Klinik Gelişim* 2007;2:14-25
44. Carroll L. W, Bhojwani D, Min J. D. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2003;1:102-31.
45. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:67-71.
46. Rocha JCC, Cheng C, Liu W, et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;105:4752-4758.
47. Escalon EA. Acute lymphocytic leukemia in Childhood. *International Pediatrics*. 1999;14:83-89.
48. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998; 339:605-615.
49. Ozkan A. Akut lenfoblastik lösemi. Ozkan A. ed. *Pediyatrik Onkoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2009; 451-462.
50. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809-17.
51. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol* 1990;109: 436-44.
52. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a Pediatric Oncology Group Study, *J Clin Oncol*. 2006;24:3142-3149.
53. Pui C-H. Toward optimal CNS-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:179-181.
54. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000; 96:3381-3384.

55. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana–Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21:3616-22.
56. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d’Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
57. Chessells JM, Harrison CJ, Kempski H, et al; MRC Childhood Leukemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukemia of infancy: report from MRC Childhood Leukemia working party. *Leukemia* 2002 May;16(5):776-84.
58. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338: 1663-71.
59. Schrappe M, Reiter A, Welte K, et al. Risk adapted treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: Data from the BFM Group. *Haematol Blood Transfus* 1997; 38: 601-610.
60. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55:1–20.
61. Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, et al. Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia: Ara-C is not a substrate for the breast cancer resistance protein. *Leukemia* 2004;18:78–83.
62. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999;93:1643-50.
63. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, et al. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1999;85:1395-1404.
64. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001;2: 409–17.
65. Feroni L, Harrison CJ, Hoffbrand AV, et al. Investigation of minimal residual disease in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia by molecular analysis. *Br J Haematol* 1999;105:7.



66. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, et al. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:67-71.
67. Razis E, Arlin Z.A, Ahmed T. et al.. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in acute leukemia. *Acta Haematol* 1994;91:171-174.
68. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the UK Medical Research Council ALL 97 randomized trial. *Br J Haematol*. 2005;129:734-745.
69. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008; 11: 4477-89.
70. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol*. 2003;21:1790-1797.
71. Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349:640-649.
72. Eitzman DT, Fay WP, Ginsburg D. Plasminogen activator inhibitor-1. In: Richard C.Becker edit. *Textbook of Coronary Thrombosis and Thrombolysis*. Massachusetts, Kluwe Academic Pub. 1997; 65-77.
73. Irigoyen JP, Munoz-Canoves P, Montero L, Koziczak M, Nagamine Y. The plasminogen activator system: biology and regulation. *Cell Mol Life Sci*. 1999;56:104-132.
74. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
75. Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor-1 levels in coronary artery aneurysmatic patients. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 207-211.
76. Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781-791.
77. Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the humanplasminogen-activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. *Eur J Biochem* 1988; 176: 609-616.

78. Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1986; 4: 249-301.
79. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost*, 2005;3:35-45.
80. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. *J Clin Invest*. 1996;97:34-36.
81. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
82. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 343-350.
83. Winman B. Plasminogen aktivator inhibitor 1 in plasma. Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-76
84. Keber I, Keber D. Hypobetalipoproteinemia Is Associated With Low Levels of Hemostatic Risk Factors in the Framingham Offspring Population. *Haemostasis*. 1992; 22: 187-194.
85. Stuart H. Orkin David E. Fisher A. Thomas Look Samuel E. Lux David Ginsburg David G. Nathan editors. *The Molecular Basis of Fibrinolysis*. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th Edition. Philadelphia. Saunders. 2009; 1425-1447.
86. Halleux CM, Declerck PJ, Tran SL, Detry R, Brichard SM. Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and production in human adipose tissue: stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4097-105.
87. Folsom AR, Qamhi HT, Wing RR, et al. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor-1, factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb*. 1993 Feb;13(2):162-9.
88. Crandall DL, Quinet EM, Morgan GA, et al. Synthesis and Secretion of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Human Preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3222–3227.
89. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:10739-10745.

90. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allelespecific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1851-1855.
91. Ter Bogt NC, Hoekstra T, Roest M, Van De Vijver LP, Verhoef P. The 4G allele of the PAI-1 gene is not consistently associated with a higher prevalence of coronary stenosis. *J Thromb Haemost.* 2004;9:1668-1670.
92. Natalia V. Gorlatova I, Jacqueline M, et al. Mechanism of Inactivation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by a Small Molecule Inhibitor. *J Biol Chem.* 2007;282:9288-9296.
93. Webb, D.J., K.S. Thomas, and S.L. Gonias. Plasminogen activator inhibitor-1 functions as a urokinase response modifier at the level of cell signaling and thereby promotes MCF-7 cell growth. *J. Cell Biol.* 2001;152:741–752.
94. Liu D, J.A. Ghiso, Y. Estrada, L. Ossowski. EGFR is a transducer of the urokinase receptor initiated signal that is required for in vivo growth of a human carcinoma. *Cancer Cell.* 2002;1:445–457.
95. Degryse B, C.F.M. Sier, M. Resnati, M. Conese, and F. Blasi. PAI-1 inhibits urokinase-induced chemotaxis by internalizing the urokinase receptor. *FEBS Letters* 2001; 505: 249–254.
96. Okumura Y, Kamikubo Y, Curriden SA, et al. Kinetic analysis of the interaction between vitronectin and the urokinase receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 9395–9404.
97. Erickson LA, Fici GJ, Lund JE, et al. Development of venous occlusions in mice transgenic for the Plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature.* 1990;346:74-76.
98. Zhu Y, Carmeliet P, Fay W. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation.* 1999;99:3050-3055.
99. Lawn RM, Wade DP, Hammer RE, et al. Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein (a). *Nature.* 1992;360:670.
100. Idell S, James KK, Gillies C, et al. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in lung lavage of rats with oleic acid and bleomycin induced lung injury support alveolar fibrin deposition. *Am J Pathol.* 1989;135:387.
101. Berstein JM, Riley M, Bang NU. Role of Plasminogen activator inhibitor-1 in the pathogenesis and outcome of the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:755.

102. Li-Jun Ma<sup>1</sup>, Su-Li Mao<sup>1</sup>, Kevin L. Taylor, et al. Prevention of Obesity and Insulin Resistance in Mice Lacking Plasminogen Activator Inhibitor 1. *Diabetes*. 2004;53:336-346.
103. Park YJ, Liu G, Lorne EF, PAI-1 inhibits neutrophil efferocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:11784-9.
104. Wada H, Nobori T, Watanabe R, et al. Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) and Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) in Patients with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC.) *Turk J Haematol* 2002;19(2):235-237.
105. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, et al. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis. *Int J Cancer*. 1997;72:1-22.
106. HC Kwaan, J Wang, K Svoboda, PJ Declerck. Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis. *Br J Cancer* 2000;82:1702-1708.
107. Chiho Isogai, Walter E. Laug, Hiroyuki Shimada, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes Angiogenesis by Stimulating Endothelial Cell Migration toward Fibronectin. *Cancer research*. 2001;61:5587–5594.
108. Schmitt M, Wilhelm O, Janicke F et al. Urokinase type plasminogen activator (u-PA) and its reseptor (CD87); a new target in tumor invasion and metastasis. *Obstet Gynecol*. 1995;21:51-65.
109. Duffy MJ, Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualised management of patients with cancer. *Clin Biochem*. 2004;37:541-8.
110. Liew MA et al. Topological localization of plasminogen activator inhibitor type-2. *Cytometry* 2000; 40: 32-41.
111. Medcalf RL and Stasinopoulos SJ. The undecided serpin. The ins and outs of plasminogen activator inhibitor type 2. *FEBS Journal*. 2005; 272:4858-4867.
112. Lijnen HR et al. Deficiency of plasminogen activator inhibitor-2 impairs nutritionally induced murine adipose tissue development. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11): 2259-2265.
113. Darnell GA et al. SerpinB2 is an inducible host factor involved in enhancing HIV-1 transcription and replication. *J Biol Chemist* 2006;281: 31348-31358.

114. Zhou HM et al. Overexpression of plasminogen activator inhibitor type 2 in basal keratinocytes enhances papilloma formation in transgenic mice. *Cancer Research*. 2001;61: 970-976.
115. Mayasundari A, Whittemore NA, Serpersu EH, et al. The solution structure of the N-terminal domain of human vitronectin. *J Biol Chem*. 2004;279:29359-66.
116. Schwartz I, Seger D, Shaltiel S. Vitronectin. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:539-44.
117. Preissner KT, May AE, Wohn KD et al. Molecular cross-talk between adhesion receptors and proteolytic cascades in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 1997;78:88-97.
118. Preissner KT, Seiffert D. Role of vitronectin and its receptors in haemostasis and vascular remodeling. *Thromb Res*. 1998;89:1-21.
119. Ekmekci B.O, Ekmekci H. Vitronectin in atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta*. 2006;77-83.
120. Seiffer D. Constitutive and regulated expression of vitronectin. *Histol Histopathol* 1997; 12:787-97.
121. Brown SL, Kundgren CH, Nordt T, et al. Stimulation of migration human aortic smooth muscle cells by vitronectin: implication atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1815-20.
122. Peng L, Bhatia N, Parker AC, et al. Endogenous vitronectin and plasminogen activator inhibitor-1 promote neointima formation in murine carotid arteries. *Arterioscler Thromb Vasc*. 2002;22:934-9.
123. Podor TJ, Peterson CB, Lawrence DA, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor binds to fibrin via vitronectin. *J Biol*. 2000;275:19788-94.
124. Jankun J, Jankun ES. Yin and yang of plasminogen activator inhibitor. *Translational Medicine*. 2009;119:410-416.
125. Stoop AA, Lupu F, Pannekoek H. Colocalization of thrombin, PAI-1 and vitronectin in the atherosclerotic vessel wall: a potential regulator mechanism of thrombin activity by PAI-1/vitronectin complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1143-9.
126. Konstantinides S, Schafer K, Thinner T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and its cofactor vitronectin stabilize arterial thrombi after vascular injury in mice. *Circulation*. 2001;103:576-83.
127. Fay WP, Parker AC, Ansari MN, et al. Vitronectin inhibits the thrombotic response to arterial injury in mice. *Blood*. 1999;93:1825-30.

128. Reheman A, Gross P, Yang H, et al. Vitronectin stabilizes thrombi and vessel occlusion but plays a dual role in platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2005;3:875-83.
129. Ekmekci H, Ekmekci OB, Sonmez H, et al. Evaluation of fibronectin, vitronectin and leptin levels in coronary artery disease: impact on thrombosis and thrombolysis. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2005;11:63-70.
130. Donadieu J, Hill ., et all. Early response to chemotherapy as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: a methodological review. *Br J Haematol* 2001;115: 34-45.
131. Loskutoff DJ, Cuuriden SA, Hu G. Regulation of cell adhesion by PAI-1. *APMIS.* 1999;107:54-61.
132. Mustjoki S, Alitalo R, Stephens RW, and Vaheri A. Plasminogen activation in human leukemia and in normal hematopoietic cells. *APMIS* 1999;107:144- 149.
133. Nykjaer A, Moller B, Todd III RF, Christensen T, Andreasen PA, Gliemann J, and Petersen CM. Urokinase receptor. An activation antigen in human T lymphocytes. *J Immunol* 1994;152: 505-516.
134. Woodhead VE, Stonehouse TJ, Binks MH, Speidel K, Fox DA, Gaya A, Hardie D, Henniker AJ, Horejsi V, Sagawa K, Skubitz KM, Taskov H, Todd III RF, van Agthoven A, Katz DR, and Chain BM. Novel molecular mechanisms of dendritic cell-induced T cell activation. *Int Immunol* 2000;12: 1051-1061.
135. Pyke C, Graem N, Ralfkaer E, Ronne E, Hoyer-Hansen G, Br nner N, and Dano K. Receptor for urokinase is present in tumor-associated macrophages in ductal breast carcinoma. *Cancer Res* 1993;53: 1911-1915
136. Mustjoki S. Urokinase, urokinase receptor and ICAM s in human leukemia. Department of virology University of Helsinki, Academic Dissertation. 2001; 29-69.
137. Andreasen PA, Egelund R, and Petersen HH. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell Mol Life Sci,* 2000; 57: 25-4.
138. Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, S rensen S, Dano K, and Br nner N. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 869-87.
139. Blobel CP. Remarkable roles of proteolysis on and beyond the cell surface. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 606-612.
140. Reijerkerk A, Voest EE, and Gebbink MFBG. No grip, no growth: the conceptual basis of excessive proteolysis in the treatment of cancer. *Eur J Cancer* 36: 1695-1705, 2000.

141. Guo Y, Higazi AA-R, Arakelian A, Sachais BS, Cines D, Goldfarb RH, Jones TR, Kwaan H, Mazar AP, and Rabbani SA. A peptide derived from non-receptor binding region of urokinase plasminogen activator (uPA) inhibits tumor progression and angiogenesis and induces tumor cell death in vivo. *FASEB J* 2000; 14: 1400-1410.
142. Wada H, Kumeda Y, Ogasawara Z, Ohiwa M, Toshihiro K, Tamaki S, Ohno T, Kageyama S, Kobayashi T, Deguchi K, and Shirakawa S. Plasminogen activators and their inhibitors in leukemic cell homogenates. *Am J Hematol* 42; 166-170: 1993.
143. Plesner T, Rafkier E, Wittrup M, Johnsen H, Pyke C, Pedersen TL, Hansen NE, and Dano K. Expression of the receptor for urokinase-type plasminogen activator in normal and neoplastic blood cells and hematopoietic tissue. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 835-841.
144. Jardi M, Ingles-Esteve J, Burgal M, Azqueta C, Velasco F, Lopez-Pedreira C, Miles LA, and Felez J. Distinct patterns of urokinase receptor (uPAR) expression by leukemic cells and peripheral blood cells. *Thromb Haemost* 1996; 76: 1009-1019.
145. Mustjoki S, Alitalo R, Stephens RW, and Vaheri A. Plasminogen activation in human leukemia and in normal hematopoietic cells. *APMIS* 1999; 107: 144-149.
146. Bajou K., Masson V., Gerard RD., et al. The plasminogen activator inhibitor PAI-1 controls in vivo tumor vascularization by interaction with proteases, not vitronectin: Implications for antiangiogenic strategies. *J Cell Biol* 2001; 152:777-784.
147. Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by uPA and PAI-1. *J. Natl Cancer Inst* 2001;93:913-920.
148. Harbeck N, Kates RE, Maxima PL, et al. Enhanced Benefit from Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Classified High-Risk according to Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1. *Cancer Research*. 2002; 62: 4617-4622.
149. Salvatore U, Enke B, Savatore S. The Urokinase Plasminogen Activator System: A Target for Anti-Cancer Therapy. *Current Cancer Drug Targets*. 2009; 9: 32-71.
150. Tecimer C, Doering D, Goldsmith L, Meyer J. Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitor type 1 in ovarian cancer. *J Gynecol Cancer*. 2000; 10, 372-381.
151. Steiner E, Pollow K, Hasenclever D, Schormann W, Hermes M, Schmidt M, Puhl A, Brulport M, Bauer A, Petry I. B, Koelbl H. Role of Urokinase-Type Plasminogen

- Activator (uPA) and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) for Prognosis in Endometrial Cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 569-576.
152. Memarzadeh, S., Kozak K. R., Chang L., Natarajan S., Shintaku P., Reddy S. T., Farias-Eisner R. Urokinase Plasminogen Activator Receptor: Prognostic Biomarker for Endometrial Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 10647-10652.
153. Daneri-Navarro A, Macias-Lopez G, Ocegüera-Villanueva A, Del Toro-Arreola S, Bravo-Cuellar A, Perez-Montfort R, Orbach-Arbouys S. Urokinase-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in Extracts of Invasive Cervical Carcinoma and Precursor Lesions. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 566-569.
154. Hofmann R, Lehmer A, Buresch M, Hartung R, Ulm K. Clinical Relevance of Urokinase Plasminogen Activator, its Receptor, and its Inhibitor in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 487-492.
155. Speleman L., Kerrebijn J. D., Look M. P., Meeuwis C. A., Foekens J. A., Berns E. M. Prognostic Value of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck.* 2007; 29: 341-350.
156. Sakakibara T., Hibi K., Koike M., Fujiwara M., Kodera Y., Ito K., Nakao A. Plasminogen Activator Inhibitor-1 as a Potential Marker for the Malignancy of Gastric Cancer. *Cancer Sci.* 2006;97: 395-399.
157. Riisbro R, Christensen I. J, Nielsen H. J, Brüner N, Nilbert M, Fernebr E. Preoperative Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Prognostic Marker in Rectal Cancer Patients. An EORTC-Receptor and Biomarker Group Collaboration. *Int. J. Biol. Markers* 2005; 20: 93-102.
158. Shin S. J, Kim K. O, Kim M. K, Lee K. H, Hyun M. S. Expression of E-Cadherin and uPA and Their Association with the Prognosis of Pancreatic Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005; 35: 342-348.
159. Nielsen A, Scarlett C. J, Samra J. S, Gill A, Li Y. Significant Overexpression of Urokinase-Type Plasminogen Activator in Pancreatic Adenocarcinoma Using Real-Time Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 256-263.
160. Salajegheh M, Rudnicki A, Smith T. W. Expression of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) in Primary Central Nervous System Neoplasms. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2005; 13: 184-189.



161. Werle B, Kotsch M, Lah T. T, Kos J, Gabrijelcic-Geiger D. Cathepsin B, Plasminogen Activator-Inhibitor (PAI-1) and Plasminogen Activator- Receptor(uPAR) are Prognostic Factors for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2004, 24, 4147-4161.
162. Gutova M, Najbauer J, Gevorgyan A, Metz MZ, Weng Y, Shih CC, Aboody KS. Identification of uPAR-positive chemoresistant cells in small cell lung cancer. *PLoS One.* 2007; 28:2(2):e243.
163. Tugcu D, Devecioglu O, Ekmekci H. Çocukluk çağı nöroblastom risk faktörleri ile plazminojen aktivator inhibitör-1 ve vitronektin arasındaki ilişki. IU ITF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji AD. Yan dal tezi. 2009.
164. Yılmaz M, Dagdas S, Akı S, et all. The relation between plasminogen inhibitor activity and disease activation in acute myeloblastic leukemia patients. *Clin. Lab. Haem.* 2006; 28: 313-316.
165. Plesner T., Ralfklaer E., Wittrup M., Johnsen H., Pyke C., Pederson T.L., Hansen N.E. & Dane K. Expression of the receptor for urokinase type plasminogen activator in normal and neoplastic blood cells and hematopoietic tissue. *J ClinPathol* 1994; 102: 835–841.
166. Wilson L., Jacobs P. & Dowdle E. The secretion of plasminogen activators by human myeloid leukemic cells in vitro. *Blood* 1993;61: 568–574.
167. Scherer A, Kruithof E.K.O, Grob J.P. Plasminogen activator inhibitor-2 in patients with monocytic leukemia. *Leukemia.* 1991; 5: 479-486.
168. Aref S, El-Sherbiny M, Mabed M, Menessy A. Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Soluble Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Hematology.* 2003;8:385-391
169. Graf M, Reif S, Hecht K, et all. High expression of Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Acute Myeloid Leukemia is Associated with Worse Prognosis. *Am. J. Hematol.* 2005; 79: 26-35

**EK -1 (TABLO)****ALL olgularının başvuru lökosit sayıları, yaşları, Vitronektin ve PAI-1 düzeyleri:**

<b>ALL Olguları</b>	<b>Vitronektin (%)</b>	<b>PAI-1 (ng/ml)</b>	<b>Risk grubu</b>	<b>Başvuru lökosit sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Yaş (yıl)</b>
<b>AŞ</b>	92,63	11,96	standart risk	13.000	3.5
<b>EAP</b>	128,68	19,29	standart risk	17.600	3
<b>SÖ</b>	133,24	10,98	standart risk	?	4.5
<b>AÖ</b>	72,47	51,61	standart risk	10.400	2.5
<b>TK</b>	73,9	42,09	orta risk	1.200	2.5
<b>CD</b>	106,52	17,73	orta risk	2.000	10
<b>ET</b>	82,88	59,63	orta risk	21.000	11
<b>EÇ</b>	115,13	16,1	standart risk	40.800	1.5
<b>SÇ</b>	119,86	32,61	yüksek risk	210.000	12
<b>ÖÇ</b>	90,13	10,44	yüksek risk	130.000	2.5
<b>FD</b>	132,15	59,01	standart risk	6.100	2.5
<b>ZİK</b>	106,95	12,08	orta risk	2.900	12
<b>SD</b>	130,27	11,63	standart risk	23.000	5
<b>ENA</b>	149,42	22,72	standart risk	1.400	2.5
<b>SÖ</b>	79,56	32,28	yüksek risk	55.000	15
<b>ŞK</b>	94,65	6,14	orta risk	15.000	4
<b>MİD</b>	90,31	10,23	yüksek risk	8.700	13
<b>CK</b>	89,25	33,76	yüksek risk	330.000	8
<b>DÇ</b>	58,54	27,26	yüksek risk	45.300	4
<b>BE</b>	57,4	61,78	orta risk	17.100	6.5
<b>BŞ</b>	131,61	11,96	standart risk	2.400	4.5
<b>MUS</b>	136,02	32,61	standart risk	14.300	4
<b>HT</b>	121,32	38,35	yüksek risk	33.000	17
<b>TA</b>	121,56	21,6	orta risk	1.500	6
<b>ST</b>	63,59	5,8	orta risk	41.500	4.5
<b>Yİ</b>	131,61	22,6	standart risk	42.800	6
<b>BG</b>	64,84	65,75	orta risk	22.000	1.5
<b>CT</b>	120,1	20,51	orta risk	46.600	15
<b>YBA</b>	55,38	27,26	orta risk	32.000	8
<b>NV</b>	55,94	19,03	standart risk	7.100	4
<b>KK</b>	123,55	49,44	yüksek risk	21.000	4
<b>IB</b>	57,06	17,86	standart risk	6.300	2
<b>EK</b>	55,94	29,57	orta risk	2.600	13
<b>ZG</b>	57,4	10,87	standart risk	6.900	3
<b>BS</b>	72,33	26,05	standart risk	13.000	3
<b>KAS</b>	132,97	32,28	yüksek risk	110.000	1
<b>HK</b>	104,02	31,8	standart risk	4.000	5

**Kontrol grubunun vitronektin ve PAI-1 düzeyleri:**

<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Vitronektin (%)</b>	<b>PAI-1 (ng/ml)</b>
<b>BO</b>	84.26	26.75
<b>YEK</b>	98	16.19
<b>NO</b>	73.76	21.07
<b>EG</b>	87.68	27.59
<b>UA</b>	85.7	14.48
<b>TY</b>	39.66	25.16
<b>HÇ</b>	87.14	21.11
<b>MZG</b>	71.6	20
<b>BB</b>	66.3	16.8
<b>EA</b>	82.4	58.8
<b>EEA</b>	125.6	24.6
<b>ÜÇ</b>	123.4	16.84
<b>CSA</b>	67.07	14.6
<b>SK</b>	126.4	13.5
<b>CE</b>	82.8	25.7
<b>AK</b>	73.5	30
<b>HK</b>	90.9	11.6
<b>YÇ</b>	78.2	25.6
<b>ÖK</b>	78.7	30.5
<b>MS</b>	121.7	22.6
<b>BD</b>	94	34.9
<b>MAD</b>	88.9	11.9
<b>BB</b>	73	42.4
<b>EKŞ</b>	69.1	19.5
<b>EB</b>	67.9	17.9

## **Yardımcı Araştırmacının Özgeçmişi:**

### **Kişisel Bilgiler**

Adı Soyadı: Semra AYDURAN

Doğum tarihi :08.07.1979

Doğum yeri : Kocaeli

Medeni hali: Evli

### **Eğitim**

Çınarlı İlköğretim Okulu

Seka Çocuk Dostları Ortaokulu

İzmitYabancı Dil Ağırlıklı Lise

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (Okul birincisi)

İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi

### **Adres**

Merkez Efendi Mahallesi, Mevlana Caddesi, Oğuzlar Sitesi, No:106, Kat:12, Daire:50

Zeytinburnu/İstanbul

Cep tlf: 0 535 348 45 16

e-posta: dr\_semrazozkurt@mynet.com

### **Yabancı Dil**

İngilizce

### **Katıldığı Araştırmalar, Yayınlar, Bilimsel Aktiviteler:**

Prof. Dr. Serpil Baysal, Prof. Dr. Gülbin Gökçay, Dr Semra Ayduvan, Dr . Edibe Yıldız, Dr Ömer Kılıç. Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine Başvuran Anne-Bebek Çiftlerinin Beslenme Davranışları. 43. Türk Pediatri Kongresi, Bodrum 2007 (Poster sunumu).

S. Ayduvan, G. Asker, S. Halcerli, N. Salman, A. Somer. Septic arthritis after Pentavalent Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, inactivated Poliovirus, Haemophilus Influenzae type B combination vaccine and Pneumococcal conjugate vaccination. 26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics. Johannesburg, 2010.

S. Ayduvan, S. Hançerli, A. Somer. Plevral Efüzyon ve Ampiem. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2010; 2: 22-27.

9. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, Düzenleme Kurulu Üyesi

Semra Ayduran, Edibe Pembegül Yıldız, Diana Yanni PANEL: Anne Sütünü Tamamlayıcı Beslenme 9. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolizma Kongresi, 2007; konuşmacı.

### **Katıldığı Kurslar**

‘Neonatal Resüsitasyon Programı’, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Eylül 2005

‘Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji Kursu’, 28. Pediatri Günleri, Nisan 2006

‘Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu’, İ.Ü. İTF, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Ocak 2007

‘Pediatrik Allerjik Aciller Kursu’ 29. Pediatri Günleri, İstanbul; Mayıs 2007

‘Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu’ Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, İÜ İTF; Şubat 2008

‘Çocukta EKG ve Disritmi Kursu’ 32. Pediatri Günleri, İstanbul, Nisan 2010.

Amerikan Kalp Cemiyeti / Amerikan Pediatri Akedemisi sertifikalı ‘Pediatric Advanced Life Support kursu’ İÜ. İTF, Haziran 2010.

