بررسی اثرات تزریق ال–آسپارژیناز بر فعالیت پروتئین‌های ضد انعقادی و پلاکت ها در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد

محمد فرانوش [۱](M.D)، منصوره حقیقی [۲*](M.Sc)، رضا حاجی‌حسینی [۳](Ph.D)، پروانه وثوق [۴](M.D)، وحید فلاح‌آزاد [۲](M.D)، عظیم مهرور [۵](M.D)، امیر عباس هدایتی‌اصل [۶](M.D)، راهب قربانی [۷](Ph.D)، عطیه آئینه [۲](M.Sc)، مهین بهزادی [۲](M.Sc)، یاسمین هنربخش [۲](M.D)، محمدعلی فاضلی [۲](M.D)، رخسانه زنگوئی [۲](M.D)، غلامرضا محمدی [۱](M.D) ، فرحناز قهرمانفرد [۸](M.D)

۱- *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیر المومنین، گروه اطفال*

۲- *بیمارستان محک تهران*

۳- *دانشگاه پیام نور، دانشکده علوم پایه، گروه بیوشیمی*

۴- *دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه اطفال*

۵- *دانشگاه علوم پزشکی ارتش، گروه اطفال*

۶- *دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، گروه اطفال*

۷- *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، گروه پزشکی اجتماعی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی*

۸- *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه (س)، گروه داخلی*

چکیده

سابقه و هدف: لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute lymphoblastic leukemia, ALL)، شایع‌ترین بدخیمی در کودکان و نوجوانان است. ال‌آسپارژیناز (L.ASP) یکی از داروهایی است که در درمان بیماران مبتلا به ALL استفاده می‌شود. ال-آسپارژیناز (L-asparginase, L-ASP) با مهار تولید برخی از پروتئین‌های انعقادی،سبب اختلال در انعقاد طبیعی می‌گردد. در این مطالعه تاثیر L.ASP بر پروتئین‌های ضد انعقاد طبیعی (پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین III) و بر عملکرد پلاکت بررسی می‌گردد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه قبل و بعد است که بر روی ۴۱ بیمار مبتلا به ALL مراجعه‌کننده به بیمارستان محک صورت گرفت. قبل و بعد از تزریق داروی L.ASP از بیماران زمان خونروی (Bleeding Time, BT) بر اساس روش Ivy method به عمل می‌آمد و عملکرد فعالیت پروتئین C، پروتئین S به روش توربیدومتری و فعالیت آنتی‌ترومبین III به روش کروموژنیک اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۴۸/۸٪ کودکان دختر بودند. میانگین (± انحراف معیار) سن کودکان ۷/۲±۴/۰ سال بوده است.میانگین پروتئین C و آنتی‌ترومبین III و BT بعد از مداخله با داروی L.ASP به طورمعنی‌داری کاهش یافت، ولی در پروتئین S کاهش معنی‌دار نبود. در هیچکدام از بیماران فوق علائمی به نفع ترومبوز مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد داروی L.ASP منجر به کاهش پروتئین‌های انعقادی (به استثنای پروتئین S) می‌شود که این کاهش به همراه عوامل دیگر ژنتیکی می‌تواند منجر به ترومبوز در بعضی از بیماران مبتلا به ALL در هنگام درمان القایی شود.

واژه‌های کلیدی: پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین III، ال‌آسپارژیناز، زمان خونروی، لوسمی لنفوبلاستیک حاد

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) شایع‌ترین بدخیمی در کودکان و نوجوانان است. در ایالات متحده سالانه ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ مورد ALL جدید بروز می‌کند که دو سوم آن را کودکان تشکیل می‌دهند. مبتلایان به این بیماری اغلب علائم خستگی، تب و خون‌ریزی و درد استخوانی را داشته، لنفادنوپاتی منتشر، اسپلنومگالی و هپاتومگالی نیز از یافته‌های شایع بیماری است. از آن‌جا که سلول‌های لوسمی در بسیاری از بافت‌های بدن ارتشاح می‌یابند، علائم دیگری نیز ممکن است بروز کند [۷-۱].

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۸۲۴۰۵۳۲ نمابر: ۴۸۲۲۵۹۰۳ - ۰۲۱

Email: ma_haghighi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۱۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۶/۲۳

Archive of SID

www.SID.ir

خون‌ریزی یکی از علائم شایع در بیماران درمان نشده است که غالباً نتیجه ترومبوسیتوینی حاصل از تهاجم سلول‌های سرطانی به مغز استخوان است [۱۰-۸]. هموستازیا فرایند توقف خون‌ریزی در داخل عروق با پوششی از سلول‌های اندوتلیوم رخ می‌دهد. دو سیستم ضد انعقادی اصلی، آنزیم‌های سیستم پروتئینی انعقاد را به منظور کمک به مهار تشکیل لخته، تنظیم می‌نماید. این سیستم‌ها عبارتند از: سیستم پروتئین C، پروتئین S و سیستم مهارکننده سرین پروتئاز پلاسمایی [۱۳-۱۱]. ال آسپارژیناز (L-asparginase, L-ASP) یکی از داروهایی است که در درمان بیماران ALL استفاده می‌شود و استفاده از این دارو موجب انعقاد غیر طبیعی در این بیماران می‌شود که ممکن است ترومبوز یا خون‌ریزی باشد [۱۴]. L-ASP از داروهای موثری است که به صورت ترکیبی با داروهای دیگر استفاده می‌شود. L.ASP در سنتز پروتئین واکنش تجزیه آسپارژین تداخل ایجاد می‌کند. بنابراین تولید برخی از پروتئین‌های انعقادی را مختل می‌کند و از این طریق باعث اختلال در انعقاد طبیعی می‌گردد [۱۵]. در مطالعات مختلف [۱۰،۱] دیده شده L.ASP باعث کاهش سطح پروتئین C و کاهش سطح پروتئین S آزاد می‌شود. L.ASP به‌طور قابل توجهی باعث کاهش غلظت مهارکننده‌ها خصوصاً آنتی‌ترومبین III می‌شود [۱۸-۱۶]. اما در بعضی از مطالعات دیده شده که این دارو موجب افزایش غلظت پروتئین‌های ضد انعقادی [۱۹] و در برخی دیگر از مطالعات بدون تغییر مشخص در این پروتئین‌ها [۲۱،۲۰] و در بعضی از آن‌ها فقط داشتن کاتتر مرکزی شیمی‌درمانی را عامل ترومبوز در مرحله القایی درمان دانسته و ارتباط با ال آسپارژیناز نداشته است [۲۲]. L.ASP سبب آسیب به کبد و یا نکراس در بعضی از بیماران می‌شود و به دنبال ایجاد عوارض کبدی، قدرت ساخته شدن پروتئین C و S در کبد کاهش می‌یابد و منجر به کاهش این عوامل در سرم می‌شود. با توجه به این که این دارو از موثرترین داروها در مرحله القائی و تشدیدی درمان ALL می‌باشد [۱۲-۸، ۵]. لذا تاثیر این دارو بر فعالیت پروتئین‌های ضد انعقاد طبیعی و عملکرد پلاکت و موارد ترومبوز از اهداف این مطالعه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه شبه تجربی از نوع قبل و بعد بر روی ۴۱ کودک بیمار مبتلا به ALL تازه تشخیص داده شده و یا مرحله II شیمی‌درمانی تشدیدی که از تاریخ ۸۷/۷/۱ لغایت ۸۸/۶/۳۱ به طور متوالی به بیمارستان محک مراجعه می‌کردند و تحت درمان با پروتکل شیمی‌درمانی IC-BFM 2002 در مرحله درمان القایی و یا در مرحله پروتکل II بودند، انجام شده است. این کودکان که تحت درمان با L.ASP قرار گرفتند، قبل از دریافت اولین دوز دارو و بعد از دریافت آخرین دوز دارو نمونه‌گیری به عمل آمد. قبل از تزریق دارو L.ASP از بیماران تست(Bleeding time, BT) به عمل آمد و جهت بررسی عملکرد پروتئین C و پروتئین S و آنتی‌ترومبین III لوله‌های حاوی یک حجم ضد انعقاد سیترات سدیم را از ۹ حجم نمونه خون بیمار به اندازه کافی و مناسب پر کرده و بلافاصله حداقل ۴ مرتبه و به آرامی سرو ته کرده تا اختلاط صورت گیرد. پلاسما در اولین فرصت از سلول‌ها جدا شده (نمونه را ۱۵ دقیقه با دور g ۲۵۰۰ سانتریفیوژ کردیم) و با روش توربیدومتری که مبتنی بر ایجاد لخته است، فعالیت پروتئین C و پروتئین S را اندازه‌گیری نمودیم. جهت اندازه‌گیری فعالیت پروتئین C و S از پلاسما استفاده شد. فعالیت آنتی‌ترومبین III را با روش کروموژنیک اندازه‌گیری و جهت اندازه‌گیری آنتی‌ترومبین III نیز از پلاسما استفاده شد. عملکرد پلاکت را نیز بر اساس (Ivy method) انجام شد. ابزار اندازه‌گیری دستگاهDiagnostica Stago مربوط به کمپانی Stagoکشور فرانسه با کیت‌های Staclot Pr. C, Staclot Pr.S و Stachrom AT III بود.

قبل از نمونه‌گیری دلایل انجام کار برای خانواده بیمار توضیح داده شد و بعد از گرفتن رضایت‌نامه اقدام به نمونه‌گیری شد. تمام بیمارانی که سابقه ابتلا به ترومبوز در خود و بستکان درجه یک داشتند از مطالعه خارج شدند.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌های کلموگراف اسمیرنوف، t زوجی در سطح معنی‌داری ۵٪ با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 انجام شد.

Archive of SID

www.SID.ir

نتایج

از نظر جنسی ۲۰ نفر مونث (۴۸/۸٪) و مابقی مذکر بودند. حداقل سن بیماران ۲ سال و بالاترین سن ۱۶ سال و میانگین (± انحراف معیار) سن کودکان ۷/۲±۴/۰ سال بود. ۱۵ نفر (۳۶/۶٪) از کودکان مورد مطالعه زیر۵ سال و ۱۲ نفر (۲۹/۳٪) بین ۹-۵ سال و۱۴ نفر بقیه (۳۴/۱٪)۱۰ ساله یا بیش‌تر بودند.

میانگین (± انحراف معیار) پروتئین C قبل از مداخله ۳۶/۰±۱۰۰/۸ و بعد از مداخله ۲۷/۰±۷۹/۱ بود که تفاوت معنی‌دار می‌باشد (P=۰/۰۰۱). میانگین (± انحراف معیار) پروتئین S قبل از مداخله ۲۶/۹±۷۰/۷ و بعد از مداخله ۳۰/۲±۶۴/۵ بوده است که تفاوت معنی‌دار نبود (P=۰/۱۳۱) (جدول۱).

میانگین (± انحراف معیار) پروتئین آنتی‌ترومبین III قبل از مداخله ۲۶/۵±۱۲۷/۲ و بعد از مداخله ۳۰/۰±۹۹/۴ بوده است که تفاوت معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱). میانگین (± انحراف معیار) BT قبل از مداخله ۱/۶±۳/۳ دقیقه و بعد از مداخله ۱/۱±۲/۷ بوده است که تفاوت معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۸) (جدول۱).

نکته بسیار مهم در این بیماران این است که موردی از ترومبوز در هیچ‌کدام از بیماران دریافت‌کننده L.ASP دیده نشد (جدول۱).

بحث و نتیجه‌گیری

اغلب مطالعات مربوط به تاثیر L.ASP در گروه سنی کودکان بوده است [۱۰-۷، ۵] و در تعداد کمی از مقالات نیز مطالعه بر روی بزرگ‌سالان انجام شده است [۱۷-۱۱،۲۳]. در مطالعه اخیر نیز کم‌ترین سن دو سال و بالاترین سن ۱۶ سال بوده است. با توجه به این که بیش‌ترین مصرف داروی L.ASP نیز در گروه سنی کودکان و بالغین جوان می‌باشد، لذا محدوده سنی انتخاب شده در این مطالعه مانند مطالعات دیگر است.

از نتایج دیگر مطالعه این که میزان پروتئین C در اثر داروی L.ASP به طورمعنی‌داری کاهش یافت. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به ALL انجام گرفته، میزان پروتئین C کاهش قابل توجهی پیدا کرد [۲۴،۹]. در مطالعه دیگر در ۴۲ کودک مورد بررسی کاهش پروتئین C نسبت به مقادیر ابتدایی مشاهده شده است [۲۵،۱۰]. در ۸ بیمار بزرگ‌سال مبتلا به ALL کاهش حدود ۵۰٪ [۱۳] و در ۱۲ کودک مبتلا به ALL که با L.ASP تحت درمان بودند نیز کاهشی حدود ۴۲٪ در سطح پروتئین C ملاحظه گردید [۲۶،۱۱]. در مطالعه ما مقادیر کاهش پروتئین C در محدوده نرمال بوده است ولی نسبت به زمان شروع دارو کاهش داشته است که این شاید توجیهی برای عدم وجود ترومبوز در این بیماران می‌باشد.

جدول ۱. مقادیر پروتئین های ضد انعقادی و زمان انعقاد قبل و بعد از مداخله با داروی ال‌آسپارژیناز

پارامتر	قبل از مداخله				بعد از مداخله				P-Value
	میانگین	خطای معیار	مینیمم	ماکزیمم	میانگین	خطای معیار	مینیمم	ماکزیمم	
Protein C	۱۰۰/۸	۵/۶	۲۷	۱۶۵	۷۹/۱	۴/۲	۳۶	۱۴۰	۰/۰۰۱
Protein S	۷۰/۷	۴/۲	۲۱	۱۲۱	۶۴/۵	۴/۷	۱۴	۱۱۵	۰/۱۳۱
آنتی ترومبین III	۱۲۷/۲	۴/۱	۵۲	۱۵۱	۹۹/۴	۴/۷	۰	۱۵۰	<۰/۰۰۱
Bleeding Time	۳/۳	۰/۳	۱/۵	۸/۰	۲/۷	۰/۲	۱/۰	۵/۰	۰/۰۰۸

www.SID.ir

تغییرات فعالیت پروتئین S قبل و بعد از مصرف داروی L.ASP در پاره‌ای از مطالعات دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد. در مطالعه‌ای که بر روی ۸ بیمار بزرگ‌سال مبتلا به ALL انجام شده کاهش ۵۰٪ پیدا کرده است [۱۳]. در بررسی دیگری بر روی ۱۰ بیمار غلظت پروتئین S کاهش قابل توجهی پیدا کرده است [۹]. در مطالعه‌ای که بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به ALL در بیمارستان کودکان مک مستر انجام شده ملاحظه گردید که سطوح پروتئین S آزاد بعد از تجویز L.ASP به تنهایی، کاهش یافته ولی در شیمی‌درمانی ترکیبی با و یا بدون L.ASP افزایش سطوح پروتئین S توتال به بالاتر از حد نرمال و سطوح پروتئین S آزاد به حد نرمال مشاهده گردید و هیچ ارتباطی بین سطوح پایین پروتئین S توتال یا آزاد در زمان خطر ترومبوز وجود نداشت [۸]. در مطالعه ما تفاوت معنی‌داری بین فعالیت پروتئین S قبل از مداخله با L.ASP و بعد از آن مشاهده نگردید. برای این‌که در این مرکز از پروتکل‌های ترکیبی و چند دارویی استفاده می‌شود.

در بیش‌تر مطالعات تغییرات فعالیت AT III قبل و بعد از تزریق داروی L.ASP دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به ALL انجام شده است غلظت AT III به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرده است [۹]. در یک بررسی بر روی ۴۲ کودک مشاهده شده است که سطوح پلاسمایی AT III نسبت به مقادیر ابتدایی کاهش یافته است [۱۰]. در مطالعه بر روی ۱۲ کودک مبتلا به ALL که با L.ASP تحت درمان بودند ملاحظه گردید که سطوح AT III حدود ۳۴٪ کاهش پیدا کرده است [۷]. در مطالعه‌ای که بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به ALL انجام شده است، مشاهده گردید که غلظت پلاسمایی AT III در طول شیمی‌درمانی با L.ASP از نظر آماری به طور قابل توجهی بیش‌تر از کاهش غلظت پلاسمایی سایر مهار کننده‌های انعقادی است و در طول درمان تثبیت با شیمی‌درمانی ترکیبی که حاوی L.ASP بود فقط کاهش چشم‌گیر در سطوح AT III مشاهده می‌شود (P=۰/۰۰۱۴) [۸]. در مطالعه ما نیز کاهش معنی‌داری در فعالیت AT III نسبت به قبل از مداخله با L.ASP مشاهده گردید که این کاهش در محدوده نرمال بوده است. ولی از نظر آماری معنی‌دار بوده است. در واقع این کاهش ناگهانی عوامل فوق منجر به ترومبوز خواهد شد.

در پاره‌ای از مطالعات مشخص گردیده است که L.ASP عامل تجمع غیرعادی پلاکت به حساب می‌آید [۱۶-۱۴]. ولی مطالعه‌ای که میزان تغییرات زمان خونروی (BT) را قبل و بعد از تزریق داروی L.ASP بررسی کرده باشد، به دست نیامد. در مطالعه ما تغییرات BT قبل و بعد از مداخله با داروی L.ASP دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد. تغییر فاکتورهای مختلفی، از جمله تعداد PLT، عملکرد PLT، فاکتور فون ویلبراند، ممکن است باعث این کاهش شده باشند که نیاز به بررسی بیش‌تری دارد. در برخی از مطالعات تاثیر دوره‌های کوتاه‌تری از درمان با L.ASP در کودکان مبتلا به ALL بررسی شد و مشاهده گردید که استفاده از دوره‌های کوتاه‌تر تزریق L.ASP باعث کاهش عوامل لخته شدن خون بدون عارضه خون‌ریزی بیش‌تر یا علائم DIC شد [۱۲-۱۰].

بر اساس مطالعات انجام شده مکانیسم تاثیر L.ASP در کاهش فعالیت پروتئین C و پروتئین S و AT III به احتمال قوی مربوط به تداخل L ASP. با سنتز پروتئین است ولی در یک مطالعه که در In vitro انجام شده است و نمونه خون ۲۱ فرد سالم با L.ASP ۱۰۰ IU/ml به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه گردیده، ملاحظه شد که سطوح AT III و پروتئین C پلاسما در مقایسه با کنترل‌ها کاهش پیدا کردند که این احتمال را مطرح می‌کند که شاید ال‌آسپارژیناز مستقیماً به پروتئین‌های سیستم انعقادی حمله نموده و آن‌ها را غیر فعال می‌کند [۱۷].

نکته مهم در این مطالعه این است که هیچ کدام از بیماران مبتلا به ترومبوز نشده‌اند. با این که تمام بیماران در این دوره کاتترپورت مرکزی شیمی‌درمانی داشته‌اند که وجود جسم خارجی زمینه بروز ترومبوز را تشدید می‌نماید، لذا عوامل دیگر ژنتیکی در بروز ترومبوز به همراه کاهش پروتئین‌های ضد انعقادی می‌باشد که می‌تواند منجر به بروز ترومبوز در این بیماران شود [۲۹-۲۷].

Archive of SID

www.SID.ir

از محدودیت‌های این مطالعه تعداد کم نمونه و عدم تمایل والدین به خون‌گیری مکرر از کودکان خود و نداشتن تست‌های مولکولی برای شناسایی عوامل احتمالی دیگر در بروز ترومبوز بوده است.

با توجه به نتایج مشاهده می‌شود که L.ASP سبب کاهش فعالیت پروتئین C و AT III و اختلال در عملکرد پلاکت می‌شود و لذا استعداد ترومبوز به همراه ماهیت بیماری و درمان‌های پیشنهادی افزایش می‌یابد. توصیه می‌شود پانل هموستاز در تمام بیماران قبل از شروع درمان اندازه‌گیری شود تا در بیمارانی که زمینه ژنتیکی بروز ترومبوز در آن‌ها وجود دارد قبل از وقوع حادثه با داروهای معمول پیش‌گیری لازم به عمل آید. توصیه می‌شود برای حصول نتایج قطعی‌تر این مطالعه به صورت چندمرکزی با تعداد نمونه بیش‌تر همراه با تست‌های مولکولی در مورد ترومبوز انجام شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می‌دانند از مسئول فنی محترم آزمایشگاه بیمارستان محک، پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان محک، پرسنل محترم کلینیک بیمارستان محک، پرسنل محترم بخش شیمی درمانی بیمارستان محک و پرسنل محترم بخش انکولوژی I و II بیمارستان محک به جهت همکاری در انجام این تحقیق قدردانی نمایند.

منابع

[1] Pui CH. and Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998; 339: 605-615.

[2] Shabani M, Asgarian-Omran H, Vossough P, Sharifian RA, Faranoush M, Ghragozlou S. and et al. Expression profile of orphan receptor tyrosine kinase (ROR1) and Wilms' tumor gene 1 (WT1) in different subsets of B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2008; 49: 1360-1367.

[3] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. and et al. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Mod Pathol 2000; 13: 193-207.

[4] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK. and Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasm. Ann Oncol 2000; 11: 3-10.

[5] Isaacson PG. The current status of lymphoma classification. Br J Haematol 2000; 109: 258-266.

[6] Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S. and et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. Blood 2010; 115: 4999-5004.

[7] Cohen H, Bielorai B, Harats D, Toren A. and Pinhas-Hamiel O. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 703-706.

[8] Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, Kannan M, Choudhry DR, Mahapatra M. and et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. Clin Appl Thromb Hemost 2007; 13: 292-298.

[9] Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 4889-4894.

[10] Korte W, Feldges A, Baumgartner C, Ullmann S, Niederer V. and Schmid L. Increased thrombin generation during fibrinogen and platelet recovery as an explanation for hypercoagulability in children with L-asparaginase therapy for ALL or NHL: a preliminary report. Klin Padiatr 1994; 206: 331-333.

[11] Homans AC, Rybak ME, Baglini RL, Tiarks C, Steiner ME. and Forman EN. Effect of L-asparaginase administration on coagulation and platelet function in children with leukemia. J Clin Oncol 1987; 5: 811-817.

[12] Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P. and Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. Blood 1994; 83: 386-391.

[13] Saito M, Asakura H, Jokaji H, Uotani C, Kumabashiri I, Ito K. and Matsuda T. Changes in hemostatic and fibrinolytic proteins in patients receiving L-asparaginase therapy. Am J Hematol 1989; 32: 20-23.

[14] Mall V, Thomas KB, Sauter S, Niemeyer CM. and Sutor AH. Effect of glucocorticoids, E. coli- and Erwinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. Klin Padiatr 1999; 211: 205-210.

[15] Earl M. Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2009; 7: 600-606.

[16] Vigano'D'Angelo S, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, Cascione ML, Pattarini E. and D'Angelo A. L-asparaginase treatment reduces the anticoagulant potential of the protein C system without affecting vitamin K-dependent carboxylation. Thromb Res 1990; 59: 985-994.

[17] Qureshi A, Mitchell C, Richards S, Vora A. and Goulden N. Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003- re-exposure to asparaginase is feasible and safe. Br J Haematol 2010; 149: 410-413.

[18] Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C, Stigter R. and Pieters R. L- Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Thromb Haemost 2008; 100: 330-337.

[19] Attarbaschi A, Mann G, Kronberger M, Witt V, Gadner H. and Dworzak M. Effects of dose-reduced Medac L-asparaginase on coagulation in trial ALL-BFM 2000. Klin Padiatr 2003; 215: 321-326.

[20] Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nurnberger W, Munchow N. and Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant Escherichia coli asparaginase/prednisone administration. Thromb Res 2001; 103: 165-172.

[21] Elhasid R, Lanir N, Sharon R, Weyl Ben Arush M, Levin C, Postovsky S. and et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood Coagul Fibrinolysis 2001; 12: 367-370.

[22] Nowak-Göttl U, Kenet G. and Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 103-114.

[23] Sills RH, Nelson DA. and Stockman JA. L-Asparaginase-induced coagulopathy during therapy of acute lymphocytic leukemia. Med Pediatr Oncol 1978; 4: 311-313.

Archive of SID

www.SID.ir

[24] Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W. and Edson JR. The eff2ect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1982; 100: 990-995.

[25] Pui CH, Jackson CW, Chesney C, Lyles SA, Bowman WP, Abromowitch M. and Simone JV. Sequential changes in platelet function and coagulation in leukemic children treated with L-asparaginase, prednisone, and vincristine. J Clin Oncol 1983; 1: 380-385.

[26] Nowak-Göttl U, Boos J, Wolff JE, Lill H, Veltmann H, Werber G. and et al. Asparaginase decreases clotting factors in vitro: a possible pitfall? Int J Clin Lab Res 1995; 25:146-148.

[27] Faranoush M, Jafarpour A, Ghorbani R, Rahmani M, Jazebi M, Shashaani T. and et al. Correlation of thrombotic factor with bleeding severity in patient's withfactor XI deficiency. Koomesh 2009; 11: 55-60. (Persian).

[28] Faranoush M, Danaei N, Ghorbani R, Rahmani M, Jazebi M, Shashaani T. and Malek M. Survey of the relationship between of thrombophilic factors and the rate and severity of bleeding in patients with severe hemophilia A. Koomesh 2008; 9: 329-336. (Persian).

[29] Asgarian Omran H, Shabani M, Shahrestani T, Sarafnezhad A, Khoshnoudi J, Vossough P. and et al. Immunophenotypic subtyping of leukemic cells from iranian patients with acute lymphoblastic leukemia: Association to disease outcome. Iran J Immunol 2007; 4: 15-25.

Archive of SID

www.SID.ir

Effects of L-asparginase administration on anticoagulant proteins and platelet function in patients with acute lymphoblastic leukemia

Mohammad Faranoush (M.D)[1], Mansoureh Haghighi (M.Sc)[*2], Reza Haji-Hoseini (Ph.D)[3] , Parvaneh Vosough (M.D)[4], Vahid Falah-Azad (M.D)[2], Azim Mehrvar (M.D)[5], Amir Abbas Hedayati Asl (M.D)[6], Raheb Ghorbani (Ph.D)[7], Atiye Aeine (M.Sc)[2], Mahin Behzadi (M.Sc)[2], Yasamin Honar Bakhsh (M.D)[2], Mohammad Ali Fazeli (M.D)[2], Rokhsane Zangoei (M.D)[2], Gholamreza Mohammadi (M.D)[1], Farahnaz Ghahramanfard (M.D)[8]

1- Dept. of pediatric, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Amir-al-Momenin Hospital, Semnan, Iran

2 - Mahak Children's Hospital, Tehran, Iran

3 – Dept. of Biochemistry, Faculty of Basic Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

4 – Dept. of Pediatric, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 – Dept. of Pediatric, Faculty of Medicine, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6 – Dept. of Pediatric, Faculty of Medicine, Baghiat Allah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7 - Dept. of Social Medicine and Physiology Research Center, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

8 –Dept. of Internal Medicine, Fatemieh Hospital, Faculty of Medicine, Semnan University of medical sciences, Semnan, Iran

(Received: 14 Mar 2010 Accepted: 14 Sep 2010)

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is one the most common malignancies in children and adolescents. L-asparginase (L-ASP) is one of the leading medications in treatment of ALL. L.ASP interferes with the synthesis of some coagulation proteins and therefore causing disturbance in normal coagulation. In this study, the effects of L-ASP on anticoagulant proteins (protein C, protein S, and antithrombin III) and platelet function were assessed.

Material and methods: This was a before-after study on 41 patients with ALL who refered to Mahak hospital (Tehran, Iran). Before and after the injection of L.ASP, a bleeding time test was performed based on Ivy method. Protein C and protein S performance was assessed by turbidometry and antithrombin III performance was evaluated by chromogenic method.

Results: 48.8% of patients were female. Mean (±SD) of age was 4.0±7.2. A significant reduction in the mean amount of protein C, antithrombin III and bleeding time was recorded. However, the reduction in protein S was not significant. No patient showed the symptoms of thrombosis.

Conclusion: The results of this study showed that L. ASP drug reduced coagulation proteins (except the protein S). This decrease along with other concomitant genetic factors can lead to thrombosis in some patients with ALL during induction therapy.

Keywords: Protein C, Protein S, Antithrombin III, L-Asparginase, Bleeding time, Acute lymphoblastic Leukemia

* Corresponding author: Fax: +98 21 48225903 ; Tel: +98 9128240532
ma_haghighi@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir