

# Yoğun Kemoterapi Alan Akut Lösemi Hastalarda Kanama ve Kanamanın Mortalite Üzerine Etkisi: Geriye Dönük Çalışma

## The Bleeding and Bleeding-Related Death in Acute Leukemia Patients Receiving Intensive Chemotherapy: Retrospective Study

Tuğba ÇOBAN<sup>1</sup>, Nergiz ERKUT<sup>2</sup>, Özlen BALTA<sup>2</sup>, Merve KESTANE<sup>2</sup>, Mehmet SÖNMEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kanama akut lösemili hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Bu çalışmada yoğun kemoterapi alan akut lösemili hastalarda kanama ve kanama ilişkili ölüm ve kanamanın mortalite üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** 258 hastadan 110'u (%42.6) kadın, 148'i (%57.4) erkek olup, yaş ortalaması 42.8 ± 13.5 yıldı. Remisyon indüksiyon tedavisi esnasında akut promiyelositik lösemi hastalarında, akut lenfoblastik lösemi hastalarına göre kanama; akut miyeloid lösemi ve akut promiyelositik lösemi hastalarında, akut lenfoblastik lösemi hastalarına göre ciddi kanamanın daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla, kanama: p= 0.007, ciddi kanama: p= 0.008, p< 0.001). Fakat hastalar arasında kanamaya bağlı ölüm açısından farklılık izlenmedi. Kanama olan hastalarda trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi daha düşüktü (sırasıyla p= 0.015, p= 0.021). Ciddi kanama olan hastalarda ise lökosit sayısı, kreatinin ve ürik asit düzeyi daha yüksekken (sırasıyla p= 0.044, p= 0.006, p= 0.009), fibrinojen düzeyi daha düşüktü (p= 0.032). Remisyon indüksiyon tedavisi esnasında akut lenfoblastik lösemi hastalarında, akut miyeloid lösemi ve akut promiyelositik lösemi hastalarına göre eritrosit ve trombosit süspansiyon ihtiyacının daha az (sırasıyla eritrosit süspansiyonu; p< 0.001, p= 0.006, trombosit süspansiyonu: p< 0.001, p< 0.001) olduğu izlenirken, akut promiyelositik lösemi hastalarında, akut miyeloid lösemi hastalarına göre taze donmuş plazma ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edildi (p= 0.001). Toplam sağkalım süresi ciddi kanaması olmayan hastalarda, ciddi kanaması olan hastalara göre daha uzundu.

**Sonuç:** Akut promiyelositik lösemi ve akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin erken dönemlerinde kanama daha sık izlenmesine rağmen uygun yapılan kan transfüzyonu ile kanamanın mortalite üzerine olan etkisinin ortadan kalktığı gözlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lösemi; kanama; risk; mortalite

### ABSTRACT

**Objective:** Bleeding is one of the most critical complications in acute leukemia. The aim was to determine bleeding and bleeding-related death and evaluate the effect of bleeding on mortality in patients with acute leukemia receiving intensive chemotherapy.

**Patients and Methods:** Data were evaluated retrospectively.

**Results:** Of 258 patients, 110 (42.6%) were female and 148 (57.4%) were male, with a mean age of 42.8 ± 13.5 years. Bleeding was detected more frequently in patients with acute promyelocytic

**Makale atfı:** Çoban T, Erkut N, Balta Ö, Kestane M, Sönmez M. Yoğun kemoterapi alan akut lösemi hastalarda kanama ve kanamanın mortalite üzerine etkisi: Geriye dönük çalışma. LLM Dergi 2024;8(1):11-19.

### Yazışma Adresi

**Nergiz ERKUT**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,  
Trabzon, Türkiye

**Geliş:** 20.07.2023 - **Kabul:** 29.03.2024

**E-posta:** drnusta@hotmail.com

leukemia than patients with acute lymphoblastic leukemia and severe bleeding was occurred more frequently in patients with acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia than patients with acute lymphoblastic leukemia in remission induction treatment (bleeding;  $p=0.007$ , severe bleeding;  $p=0.008$ ,  $p<0.001$ , respectively). However, there was no difference among patients in terms of bleeding-related death. Thrombocyte count and fibrinogen level were lower in patients with bleeding than patients without bleeding ( $p=0.015$ ,  $p=0.021$ , respectively). Leukocyte count, creatinine and uric acid levels were higher ( $p=0.044$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.009$  respectively) and fibrinogen level was lower in patients with severe bleeding than patients without severe bleeding ( $p=0.032$ ). During the period of remission induction treatment, erythrocyte and thrombocyte suspensions requirement was lower in patients with acute lymphoblastic leukemia than patients with acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia (erythrocyte suspension;  $p<0.001$ ,  $p=0.006$ , thrombocyte suspension;  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively), fresh frozen plasma requirement was higher in patients with acute promyelocytic leukemia than patients with acute myeloid leukemia ( $p=0.001$ ). Overall survival time was longer in patients without severe bleeding than patients with severe bleeding ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Although bleeding is observed more frequently in the early stages of treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and acute myeloid leukemia, it is observed that the effect of bleeding on mortality disappears with appropriate blood transfusion.

**Key Words:** Akut leukemia; bleeding; risk; mortality

## GİRİŞ

Akut lösemili hastalarda kemik iliği infiltrasyonu ve yüksek doz sitotoksik kemoterapi nedeniyle hematopoezin bozulması sonucu anemi ve trombositopeni gelişmektedir (1). Bu hastalarda trombositopeniye bağlı olarak peteşi, purpura, kolay morarmının yanında hayatı tehdit eden mukoza ve organ içi kanamaları izlenebilmektedir (1,2). Özellikle akut promiyelositik lösemi (APL) hastalarında yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve primer hiperfibrinoliz gibi koagülasyon anormallikleri ile ilişkili olarak retinal, santral sinir sistemi (SSS) ve akciğer kanamaları gibi ciddi kanamalar gelişebilmektedir (3). Ne yazık ki yeterli allojenik kan transfüzyonuna rağmen özellikle erken dönemde kanama nedeniyle gelişen morbidite ve mortalite halen önemli bir problemdir (1,2). Literatürde akut lösemi hastalarında kanama ile ilişkili bazı yayınlar olmakla birlikte, özellikle kanama, kanama ilişkili mortalite ve kan transfüzyon ihtiyacını birlikte değerlendiren çalışma izlenmemektedir. Bundan dolayı bu çalışmada yoğun kemoterapi alan akut lösemili hastalarda kanama ve kanamanın mortalite üzerine olan etkisi ve kan transfüzyon ihtiyacının değerlendirilmesi amaçlandı.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hastalar

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya kliniğimize Ocak 2008 ile Aralık 2018 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan hastalar alındı. Lokal Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı.

Çalışma için 18-60 yaş arasında yüksek doz kemoterapi alan akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve APL tanılı 674 hasta tarandı. Bilgileri yetersiz olan, düşük doz kemoterapi ya da destek tedavi alan, bifenotipik lösemi tanısı olan ve merkezimiz dışında tedavisi başlayan ya da devam eden 416 hasta çalışmaya alınmadı. Bunun sonucunda 258 hasta çalışmaya dahil edildi.

## Çalışma dizaynı

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, laboratuvar tetkikleri [trombosit, lökosit, hemogloblin (hb), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, ürik asit, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR), fibrinojen ve D-dimer] hastane otomatik veri sisteminden kaydedildi. Tüm tedavi ve remisyon-indüksiyon (Rİ) tedavisi boyunca transfüze edilen eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS) ve taze donmuş plazma (TDP) ünite sayısı hastane otomatik veri sistemi ve epikrizlerden tespit edildi.

Tüm tedavi ve Rİ tedavisi dönemindeki allojenik kan transfüzyonu, trombosit refrakterliği, YDP, kanama, ciddi kanama ve kanamaya bağlı ölüm oranları belirlendi. Ayrıca bu oranların akut lösemi alt tipleri arasında karşılaştırılması yapıldı. Kanama ve ciddi kanamayı etkileyen demografik ve laboratuvar tetkikleri araştırıldı. Ayrıca kanama ve ciddi kanama durumunun tam yanıt (TY), relaps ve toplam sağkalım (TS) süresi üzerindeki etkileri tespit edildi.

### Tanımlar

Trombosit refrakterliği, en az iki uygun transfüzyon sonrası düzeltilmiş sayı artışı (CCI) formülüne göre trombosit sayısında beklenen artışın olmaması olarak kabul edildi (4). Ciddi kanama, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kanama sınıflamasına göre SSS, retinal, gastrointestinal sistem, pulmoner, batin ve kas içi ve anormal vajinal kanama olarak değerlendirildi (2,5). Yaygın damar içi pıhtılaşması, International Society on Thrombosis and Haemostasis/Scientific and Standardization Committee (ISTH/SSC)'ye göre trombosit sayısı, PT, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri düzeyi dikkate alınarak YDP skoruna göre konuldu (6).

Kemik iliği aspirasyonunda (KİA) immatür hücre oranı  $<5\%$  olan, periferik kanda immatür hücre, ekstramedüller hastalık, hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati olmayan, hematolojik olarak normal kan değerleri olan (nötrofil sayısı  $\geq 1 \times 10^9/L$ , trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/L$ )

hastalar TY olarak değerlendirildi. İlk remisyona değerlendirilmesinde remisyona girmeyen hastalar primer refrakter hastalar olarak kabul edildi. Remisyona girilen hastaların periferik kanda yeniden immatür hücre görülen ya/ya da KİA'da immatür hücre oranı >%5 olan hastalar relaps olarak değerlendirildi (7).

### İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama ve standart deviasyon olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk durumları Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Bağımsız gruplar arasında ölçümsel verilerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında ANOVA ve Student's t-test, sağlanmadığında ise Kruskal Wallis-H ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. Hastaların sağkalımı Kaplan-Meier sağkalım analizi ile hesaplandı. Sağkalım sürelerinin ortanca değerleri %95 güven aralığı (CI) ile birlikte sunuldu. Toplam sağkalım, tanı anından herhangi bir nedenle ölüm veya son takip süresine kadar geçen süre olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

### Hastalar

Çalışmaya alınan 258 hastadan 110'u (%42.6) kadın, 148'i (%57.4) erkek olup, yaş ortalaması  $42.8 \pm 13.5$  yıldır. Hastaların 151'i (%58.5) AML, 66'sı (%25.6) ALL ve 41'i (%15.9) APL idi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 258 hastadan 31'i Rİ tedavisi esnasında eksitus oldu. Takip edilen 227 hastanın 208'inin (%91.6) remisyona girdiği, 19'unun (%8.4) primer refrakter olduğu, takiplerinde remisyonda olan 208 hastadan 97'sinin (%46.6) relaps olduğu gözlemlendi. 258 hastanın (%100) Rİ tedavisi, 208 hastanın (%80.6) konsolidasyon tedavisi, 116 hastanın (%45) refrakterlik ya da relaps nedeniyle yüksek doz tedavi (YDT) aldığı ve 76 hastanın da (%29.5) allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) olduğu gözlemlendi.

### Trombosit Refrakterliği, Kanama, Ciddi Kanama ve Kanamaya Bağlı Ölüm Değerlendirmesi

Tedavi süresi boyunca tüm hastaların %29.1'inde, AML'li hastaların %34.4'ünde, ALL'li hastaların %27.3'ünde ve APL'li hastaların %12.2'sinde trombosit refrakterliği gözlemlendi. AML hastalarında, APL hastalarına göre trombosit refrakterliğinin daha fazla olduğu izlendi ( $p = 0.010$ ). Rİ tedavisi boyunca tüm hastaların %12'sinde, AML'li hastala-

**Tablo 1. Akut lösemili hastaların tanı anındaki demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri**

Özellikler	
Yaş yıl, ortalama ( $\pm$ SD)	42.8 (13.5)
Cinsiyet, n (%)	110 (42.6)
Kadın	148 (57.4)
Erkek	
Akut lösemi tipi, n (%)	
AML	151 (58.5)
ALL	66 (25.6)
APL	41 (15.9)
YDP, n (%)	32/231 (13.9)
Trombosit $\times 10^9/l$ , ortalama ( $\pm$ SD)	71.4 (74.5)
Hemoglobin gr/dL, ortalama ( $\pm$ SD)	9.6 (2.4)
Lökosit $\times 10^9/l$ , ortalama ( $\pm$ SD)	42.2 (70.8)
LDH U/l, ortalama ( $\pm$ SD)	826 (887)
Kreatinin mg/dL, ortalama ( $\pm$ SD)	0.9 (0.5)
Ürik asit mg/dL, ortalama ( $\pm$ SD)	5.9 (2.5)
PT sn, ortalama ( $\pm$ SD)	15 (2.9)
aPTT sn, ortalama ( $\pm$ SD)	30.3 (5.8)
INR, ortalama ( $\pm$ SD)	1.3 (0.4)
Fibrinojen mg/dL, ortalama ( $\pm$ SD)	405.1 (184.3)
D-dimer mg/L, ortalama ( $\pm$ SD)	8.3 (11.6)

SD: Standart deviasyon, AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşması, LDH: Laktat dehidrogenaz, sn: Saniye, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International normalized ratio.

rın %16.6'sında, ALL'li hastaların %4.5'inde ve APL'li hastaların %7.3'ünde trombosit refrakterliği gözlemlendi. AML hastalarında, ALL hastalarına göre trombosit refrakterliğinin daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p= 0.027$ ). Konsolidasyon tedavisi boyunca tüm hastaların %4.8'inde, refrakterlik ve relaps nedeniyle verilen YDT boyunca tüm hastaların %26.7'sinde, AHKHN olan tüm hastaların %19.7'sinde trombosit refrakterliği gözlemlendi.

Tedavi süresi boyunca tüm hastaların %65.5'inde, AML'li hastaların %61.6'sında, ALL'li hastaların %68.2'sinde, APL'li hastaların %75.6'sında kanama gözlemlendi. Tüm tedavi boyunca hastalar arasında kanama açısından farklılık tespit edilmedi. Rİ tedavisi boyunca tüm hastaların %29.8'inde, AML'li hastaların %29.8'inde, ALL'li hastaların %19.7'sinde, APL'li hastaların %46.3'ünde kanama tespit edildi. APL hastalarında, ALL hastalarına göre kanamanın daha fazla olduğu gözlemlendi ( $p= 0.007$ ). Konsolidasyon tedavisi boyunca hastaların %20.2'sinde, refrakterlik ve relaps nedeniyle verilen YDT boyunca hastaların %44'ünde ve AHKHN olan hastaların %25'inde kanama gözlemlendi.

Tedavi süresi boyunca tüm hastaların %45'inde, AML'li hastaların %45'inde, ALL'li hastaların %40.9'unda, APL'li hastaların %51.2'sinde ciddi kanama gözlemlendi. Tüm tedavi boyunca hastalar arasında ciddi kanama açısından farklılık izlenmedi. Rİ tedavisi boyunca tüm hastaların %19.8'inde, AML'li hastaların %21.9'unda, ALL'li hastaların %6.1'inde, APL'li hastaların %34.1'inde ciddi kanama gözlemlendi. AML ve APL hastalarında, ALL hastalarına göre ciddi kanamanın daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p= 0.008$ ,  $p\leq 0.001$ ). Konsolidasyon tedavisi boyunca hastaların %10.6'sında, refrakterlik ve relaps nedeniyle verilen YDT boyunca hastaların %33.6'sında ve AHKHN olan hastaların %11.8'inde ciddi kanama gözlemlendi.

Tedavi süresi boyunca tüm hastaların %12'sinde, AML'li hastaların %13.2'sinde, ALL'li hastaların %9.1'inde, APL'li hastaların %12.2'sinde kanamaya bağlı ölüm olduğu gözlemlendi. Rİ tedavisi boyunca tüm hastaların %5.8'inde, AML'li hastaların %6.6'sında, ALL'li hastaların %1.5'inde, APL'li hastaların %9.8'inde kanamaya bağlı ölüm olduğu tespit edildi. Tüm ve Rİ tedavileri boyunca hastalar arasında kanamaya bağlı ölüm açısından farklılık izlenmedi. Refrakterlik ve relaps nedeniyle verilen YDT boyunca hastaların %11.2'sinde, AHKN olan hastaların %2.6'sında kanamaya bağlı ölüm olduğu gözlemlendi. Konsolidasyon tedavisi boyunca kanamaya bağlı ölüm tespit edilmedi (Tablo 2).

#### Kanama ve Ciddi Kanamaya Etkilen Faktörler

Kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, lösemi tipi ve hb düzeyi açısından fark izlenmedi. Tanı anındaki trombosit sayısı, kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre daha düşük olarak gözlenirken ( $p= 0.015$ ), ciddi kanama olan ve

olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Tanı anındaki lökosit sayısı, kreatinin ve ürik asit düzeyi, ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p= 0.044$ ,  $p= 0.006$ ,  $p= 0.009$ ). Tanı anındaki fibrinojen düzeyi, kanama ve ciddi kanama olan hastalarda kanama ve ciddi kanama olmayan hastalara göre daha düşük olarak saptandı (sırasıyla  $p= 0.021$ ,  $p= 0.032$ ) (Tablo 3).

#### Kanamının Hastalık Sonuçları Üzerine Etkisi

Kanama olan hastaların %81.1'i ve kanama olmayan hastaların %79.8'i remisyona girdi. Kanama olan hastaların %56.2'si ve kanama olmayan hastaların %28.2'sinde relaps gözlemlendi. Ciddi kanama olan hastaların %76.7'si, ciddi kanama olmayan hastaların %90.6'sı remisyona girdi. Ciddi kanama olan hastaların %62.9'u ve ciddi kanama olmayan hastaların %43.8'inde relaps olduğu tespit edildi. Kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında remisyon açısından fark izlenmezken, kanama ve ciddi kanama olan hastalarda kanama ve ciddi kanama olmayan hastalara göre relaps oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p< 0.001$ ,  $p= 0.048$ ).

Kanama olan hastaların TS süresi 18 ay (%95 CI, 13.1-22.9), kanama olmayan hastaların TS süresi 22 ay (%95 CI, 7.3-36.7) idi. Kanama olan ve kanama olmayan hastalar arasında TS süresi açısından fark gözlemlenmedi. Ciddi kanama olan hastaların TS süresi 15 ay (%95 CI, 10.7-19.3), ciddi kanama olmayan hastaların TS süresi 30 ay (%95 CI, 13.5-46.5) idi. Ciddi kanama olmayan hastalarda, ciddi kanama olan hastalara göre TS süresi daha uzun olarak izlendi ( $p= 0.001$ ) (Şekil 1). AML, ALL ve APL hastalarında kanama olan ve olmayan hastalar arasında TS süresi açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Ciddi kanama olan ve olmayan hastaların sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. (Tablo 4).

#### Hastalara Yapılan Allojenik Kan Transfüzyonları

Akut lösemi hastaları tedavi boyunca ortalama  $28.5 \pm 22.2$  ünite TS, ortalama  $18.1 \pm 13.7$  ünite ES,  $12.2 \pm 15$  ünite TDP, Rİ tedavisi boyunca ortalama  $10.3 \pm 8$  ünite TS, ortalama  $7.2 \pm 4$  ünite ES, ortalama  $11.6 \pm 14$  ünite TDP aldı.

Tüm tedavi boyunca APL'li hastalarda, AML ve ALL'li hastalarına göre TS ve ES ünite ihtiyacının daha az olduğu gözlemlendi (sırasıyla TS=  $p< 0.001$ ,  $p< 0.001$ , ES=  $p< 0.001$ ,  $p< 0.001$ ). APL'li hastalarda, AML ve ALL'li hastalara göre TDP ünite ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p< 0.001$ ,  $p= 0.031$ ).

Rİ tedavisi boyunca ALL'li hastalarda, AML ve APL'li hastalara göre TS ve ES ünite ihtiyacının daha az olduğu gözlemlendi (sırasıyla TS=  $p< 0.001$ ,  $p< 0.001$ , ES=  $p< 0.001$ ,  $p= 0.006$ ). APL'li hastalarda, AML'li hastalara göre TDP

**Tablo 2. Hastaların trombosit refrakterliği, kanama, ciddi kanama ve kanamaya bağlı ölüm sonuçları**

Tedavi	Trombosit Refrakterliği n (%)			Kanama n (%)	Kanamaya Bağlı Ölüm n (%)			
	AML- ALL	ALL-APL	AML-APL		AML-ALL	ALL-APL	AML-APL	
Toplam	75 (29.1)			169 (65.5)				
AML	52 (34.4)			93 (61.6)				
ALL	18 (27.3)	0.378	0.109	45 (68.2)	0.438	0.546	0.089	
APL	5 (12.2)			31 (75.6)				
Rİ	31 (12)			77 (29.8)				
AML	25 (16.6)			45 (29.8)				
ALL	3 (4.5)	0.027	0.673	13 (19.7)	0.167	0.007	0.071	
APL	3 (7.3)			19 (46.3)				
Konsolidasyon	10 (4.8)			42 (20.2)				
Yüksek doz tedavi	31 (26.7)			51 (44)				
AHKHN	15 (19.7)			19 (25)				
Tedavi	Ciddi Kanama n (%)	AML-ALL	ALL-APL	AML-APL	Kanamaya Bağlı Ölüm n (%)	AML-ALL	ALL-APL	AML-APL
Toplam	116 (45)				31 (12)			
AML	68 (45)				20 (13.2)			
ALL	27 (40.9)	0.573	0.399	0.598	6 (9.1)	0.522	0.745	1.000
APL	21 (51.2)				5 (12.2)			
Rİ	51 (19.8)				15 (5.8)			
AML	33 (21.9)				10 (6.6)			
ALL	4 (6.1)	0.008	<0.001	0.156	1 (1.5)	0.179	0.136	0.503
APL	14 (34.1)				4 (9.8)			
Konsolidasyon	22 (10.6)				0 (0)			
Yüksek doz tedavi	39 (33.6)				13 (11.2)			
AHKHN	9 (11.8)				2 (2.6)			

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi, Rİ: Remisyon indüksiyon, AHKHN: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli.

ünite ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edildi ( $p=0.001$ ) (Tablo 5).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanama akut lösemili hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan biridir (2). Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, hiperlökositoz, vasküler defekt, koagülopati, artmış fibrinolizis, YDP, ilaçlar (L-asparaginaz, antitrombosit globulin) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) kanamaya neden olmaktadır. En yaygın olarak cilt, göz, burun, diş eti ve gastrointestinal bölgelerde kanama izlenmektedir. Kanama akut lösemi hastalarının yaklaşık %7'sinin ölümünden sorumludur (8).

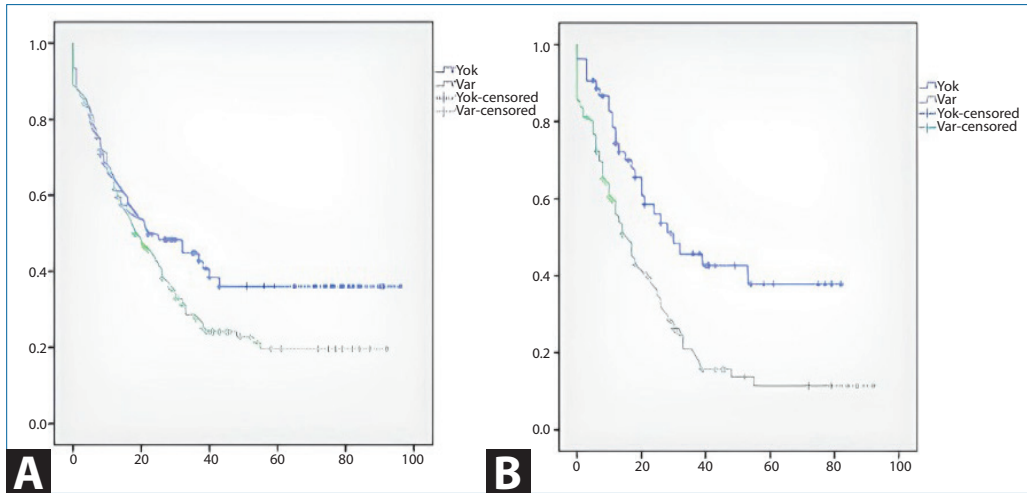
Akut lösemili hastalarda tanı anındaki peteşi, purpura, ekimoz ve diğer kanamalar %40-70 oranında izlenmektedir (8). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda kanama %65.5 ve ciddi kanama %45 oranında gözlemlendi ve en yüksek oran

relaps ya da refrakterlik sonrası verilen YDT ve sonrasında da Rİ tedavisi esnasında idi. Bu dönemlerde kanama oranının daha fazla olması, kemik iliği infiltrasyonu ve koagülasyon anormalliğinin daha belirgin olması ve daha yüksek doz kemoterapi verilmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Webert ve arkadaşlarının AML'li hastalarda yaptığı çalışmada, herhangi bir şiddetteki kanama oranı %58.4 olarak izlenmiştir (2). Leinoe ve arkadaşlarının AML'li hastalarda yaptığı çalışmada da tüm tedavi boyunca hastaların %57'sinde minör kanama, %35'inde majör kanama olduğu gözlemlenmiştir (9). Özellikle APL'de prokoagülan aktivite, fibrinolizis, proteinolizis ve sitokin anormallikleri nedeniyle gelişen koagülopati ve trombositopeni oldukça belirgindir. Diğer lösemi tiplerine göre APL'de daha ciddi ve yaygın kanama izlenmekte ve bu da erken mortalitede artışa neden olabilmektedir (10). Kim ve arkadaşları APL'li hastalarda %27 oranında klinik olarak önemli kanama olduğunu

Tablo 3. Hastaların kanama durumunu etkileyen faktörler

Özellikler	Kanama Olmayan (n= 89)	Kanama Olan (n= 169)	p	Ciddi Kanama Olmayan (n= 142)	Ciddi Kanama Olan (n= 116)	p
Yaş yıl, (± SD)	43.6 (13.9)	42.2 (13.3)	0.381	42.3 (13.6)	42.4 (13.3)	0.893
Cinsiyet, n (%)						
Kadın	34 (38.2)	76 (45)	0.296	28 (52.8)	48 (41.4)	0.165
Erkek	55 (61.8)	93 (55)		25 (47.2)	68 (58.6)	
Tanı, n (%)						
AML	58 (65.2)	93 (55)	0.214	25(47.2)	68 (58.6)	0.295
ALL	21 (23.6)	45 (26.6)		18 (34)	27 (23.3)	
APL	10 (11.2)	31 (18.3)		10 (18.9)	21 (18.1)	
YDP, n (%)	4 (5.3)	28 (18.1)	0.015	6 (12.5)	22 (20.6)	0.327
Trombosit x10 <sup>9</sup> /L, ortalama (± SD)	88.2 (85.8)	62.5 (66.4)	0.015	57.7 (50.4)	64.7 (72.6)	0.984
Hemoglobin gr/dL, ortalama (± SD)	10 (2.4)	9.4 (2.3)	0.065	9.5 (2)	9.3 (2.4)	0.452
Lökosit x10 <sup>9</sup> /L, ortalama (± SD)	45.7 (75.3)	40.3 (68.4)	0.955	28 (56.7)	46 (72.7)	0.044
LDH U/L, ortalama (± SD)	862.9 (1126.3)	806.6 (733.6)	0.904	813.9 (779.9)	803.3 (714.9)	0.740
Kreatinin mg/dL, ortalama (± SD)	0.89 (0.32)	0.91 (0.59)	0.598	0.91 (0.94)	0.92 (0.33)	0.006
Ürik asit mg/dL, ortalama (± SD)	5.9 (2.5)	5.9 (2.4)	0.823	5.3 (2.3)	6.2 (2.5)	0.009
PT sn, ortalama (± SD)	14.6 (1.9)	15.1 (3.3)	0.313	14.7 (2.1)	15.3 (3.7)	0.222
aPTT sn, ortalama (± SD)	30.6 (5.6)	30.1 (5.9)	0.935	29.5 (5.3)	30.4 (6.2)	0.422
INR, ortalama (± SD)	1.2 (0.2)	1.3 (0.4)	0.533	1.2 (0.2)	1.3 (0.5)	0.150
Fibrinojen mg/dL, ortalama (± SD)	447.9 (180.8)	384.1 (182.9)	0.021	428.9 (193.8)	364 (175)	0.032
D-dimer mg/L, ortalama (± SD)	6.5 (9.9)	9.2 (12.3)	0.086	8.4 (11.2)	9.5 (12.7)	0.725

SD: Standart deviasyon, AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşması, LDH: Laktat dehidrogenaz, sn: Saniye, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International normalized ratio.



Şekil 1. A. Kanama olan ve kanama olmayan hastaların genel sağkalım grafikleri, B. Ciddi kanama olan ve ciddi kanama olmayan hastaların genel sağkalım grafikleri.

tespit etmişlerdir (11). Dally ve arkadaşlarının APL'li hastalarda yaptığı çalışmada da ciddi kanamanın hastaların %29'unda izlendiğini göstermişlerdir (12). Diğer taraftan Yanada ve arkadaşlarının APL'li hastalarda yaptığı çalışmada ise hastaların %6.5'inde ciddi kanama olduğu gözlenmiştir (13). Çalışmamızda APL hastalarında kanama ve

ciddi kanamanın daha önce yapılan çalışmalara göre daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durumunda muhtemelen hastaların başvurularının uzaması nedeniyle tanının geç konmasıyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda AML, ALL ve APL hastaları arasında tüm tedavi boyunca kanama ve ciddi kanama açısından fark olmadığı tespit edildi. Fakat Rİ



**Tablo 4. Hastaların kanama durumuna göre toplam sağkalım sonuçları**

Tüm Hastalar				
	Kanama ve Ciddi Kanama Durumu	Hasta Sayısı	Genel Sağkalım Süresi, Ay (%95 CI)	p
<b>Toplam</b>	Kanama olan	169	18 (13.1-22.9)	0.082
	Kanama olmayan	89	22 (7.3-36.7)	
	Ciddi kanama olan	116	15 (10.7-19.3)	
	Ciddi kanama olmayan	53	30 (13.5-46.5)	
AML, ALL ve APL Hastalar				
<b>Toplam</b>	Kanama olan	93	15 (9.9-20.1)	0.057
	Kanama olmayan	58	21 (5.4-36.6)	
<b>AML</b>	Kanama olan	45	17 (10.9-23)	0.511
	Kanama olmayan	21	21 (5.2-36.8)	
<b>ALL</b>	Kanama olan	31	57.2 (41.7-72.8)	0.369
	Kanama olmayan	10	73.1 (51-95.2)	

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi.

**Tablo 5. Akut lösemili hastaların tanılara göre aldığı kan ürünleri**

Kan Ürünleri	AML (n= 151)	ALL (n= 66)	APL (n= 41)	AML-ALL	ALL-APL p	AML-APL
<b>Tüm Tedavi</b>						
TS alan hasta, n (%)	150 (99.3)	66 (100)	40 (97.6)			
TS ünite (± SD)	31.5 (23.1)	30 (22.3)	14.9 (11.6)	1.000	<0.001	<0.001
ES alan hasta, n (%)	150 (99.3)	64 (97)	41 (100)			
ES ünite (± SD)	19.6 (13.6)	20.1 (15.6)	9.4 (6.5)	1.000	<0.001	<0.001
TDP alan hasta, n (%)	79 (52.3)	38 (57.6)	36 (87.8)			
TDP ünite (± SD)	8.2 (9.3)	11.7 (14.7)	21.6 (20.6)	0.618	0.031	<0.001
<b>Remisyon-İndüksiyon Tedavisi</b>						
TS alan hasta, n (%)	150 (99.3)	55 (83.3)	40 (97.6)			
TS ünite (± SD)	11.6 (8.5)	6 (4.8)	11.1 (7.8)	<0.001	<0.001	1.000
ES alan hasta, n (%)	150 (99.3)	55 (83.3)	41 (100)			
ES ünite (± SD)	8.1 (3.9)	4.7 (2.9)	7.2 (4.4)	<0.001	0.006	0.293
TDP alan hasta, n (%)	51 (33.8)	26 (39.4)	35 (85.4)			
TDP ünite (± SD)	7 (6.6)	10.3 (9.9)	19.2 (20.3)	0.775	0.136	0.001

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi, TS: Trombosit süspansiyonu, ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma.

tedavisi boyunca APL hastalarında, ALL hastalarına göre kanama ve ciddi kanamanın daha fazla oranda olduğu gözlemlendi. Ek olarak ciddi kanamanın AML hastalarında, ALL hastalarına göre daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durumda literatüre benzer şekilde APL hastalarında kanamanın daha fazla olması ile uyumludur.

Akut lösemili hastalarında tedavideki gelişmeler sonucu uzun dönem sağkalım artmasına rağmen kanama nedeniyle erken mortalite halen sorun oluşturmaktadır. Kim ve arkadaşlarının akut lösemili hastalarda yaptığı çalış-

mada, kanamaya bağlı ölüm oranı %18.9 olarak tespit edilmiştir (14). Bu çalışmada kanamaya bağlı ölüm oranı %12 iken, en yüksek oranın relaps ya da refrakterlik sonrası verilen YDT'de olduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda kanamaya bağlı ölüm oranının APL ve AML hastalarında ALL hastalarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (14,15). Bizim çalışmamızda tüm tedavi ve Rİ tedavisi boyunca kanamaya bağlı ölüm oranları açısından AML, APL ve ALL hastaları arasında fark yoktu. Rİ tedavisi boyunca özellikle APL hastalarında kanamanın daha fazla olması rağmen akut lösemi tipleri arasında kanamaya bağlı

ölüm açısından fark izlenmemesi yeterli ve etkili allojenik kan transfüzyonu yapılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da Rİ tedavisi boyunca AML ve APL hastalarına ALL hastalarına göre TS ve ES, APL hastalarına AML ve ALL hastalarına göre TDP'nin daha fazla verildiği gözlenmektedir. Diğer taraftan tüm tedavi boyunca APL hastalarına AML ve ALL hastalarına göre TS ve ES'nin daha az miktarda verildiği gözlemlendi. APL'li hastaların erken dönem tedavilerinde transfüzyon ihtiyacı fazla olmasına rağmen, uzun dönemde ihtiyacın daha az olduğu gözlenmektedir.

Çoğu hastada trombosit transfüzyonu sonrası trombosit sayısında yeterli bir artış olsa da, %28-44 hastada yeterli yanıt gelişmemektedir (16,17). Trombosit refrakterliği human leukocyte antigen (HLA) ve trombosit spesifik antikorlar ile ilişkili olarak immün veya ateş, enfeksiyon, antibiyotik, kanama, YDP, splenomegali ve kan transfüzyon öyküsü gibi immün olmayan nedenlere bağlı gelişmektedir (17). Zhou ve arkadaşları akut lösemili hastalarda immün trombosit refrakterlik oranının %25 olduğunu tespit etmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda trombosit refrakterlik oranı %29.1 olarak gözlemlendi. Tanı tiplerine göre değerlendirdiğimizde ise trombosit refrakterliği tüm tedavi boyunca AML'li hastalarda APL'li hastalara, Rİ tedavisi boyunca AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha yüksek oranda gözlenmektedir. Bu durumda ciddi kanamanın Rİ tedavisi boyunca AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha fazla olmasına katkı sağlayabilir.

Akut lösemili hastalarda kanama riskini artıran çeşitli faktörler mevcuttur. Webert ve arkadaşları akut lösemi hastalarında kanama için trombositopeninin bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (2). Kim ve arkadaşları akut lösemili hastalarda, lökositoz, trombositopeni ve uzamış PT'nin ciddi kanama ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (14). Yanada ve arkadaşları APL'li hastalarda fibrinojen düşüklüğü ve lökositozun kanama için prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir (13). Chu ve arkadaşları APL'li hastalarda trombositopeni ve fibrinojen düşüklüğünün kanama ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (19). De La Serna ve arkadaşları APL'li hastalarda lökosit sayısı ve kreatinin düzeyi yüksekliği ve koagülopati varlığının ciddi kanama ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (20). Bizim çalışmamızda kanamalı hastalarda trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi düşüklüğü izlenirken, ciddi kanaması olan hastalarda ise lökosit sayısı, kreatinin ve ürik asit düzeyi yüksek, fibrinojen düzeyi ise düşük olarak tespit edildi. Bu sonuçların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bunun sonucunda tümör yükünün fazla olması ve koagülopatinin olması kanamayı artırdığı düşünülmüştür. Ayrıca kreatinin yüksekliği trombosit fonksiyon bozukluğuna

neden olarak kanama eğilimine neden olabilir. Deneysel hayvan çalışmalarında aneminin kanama zamanını uzattığı ve eritrosit tansfüzyonu ile bunun düzeldiği gözlenmiştir (21). Klinik çalışmalarda da anemik hastalarda eritrosit transfüzyonu verilmesiyle aPTT ve kanama zamanının kıaldığı izlenmiştir (22). Böylece dolaylı olarak hb düşüklüğünün kanamayı arttırdığı kanaatine varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hb düzeyi ile kanama arasında bir ilişki gözlenmemektedir.

Akut lösemili hastalarda kanama varlığı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SSS kanaması olan akut lösemili hastalarda, SSS kanaması olmayan hastalara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir (14). Minamiguchi ve arkadaşları APL'li hastalarda yaptığı çalışmada, ciddi kanaması olmayan hastalarda yedi yıllık hastalıklı sağkalım (DFS) oranı %84.4 iken, ciddi kanaması olan hastalarda ise yedi yıllık DFS oranı %40 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (23). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, tüm tedavi süresince kanama olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark izlenmezken, ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre sağkalımın daha kısa olduğu gözlemlendi.

Ayrıca akut lösemi tipleri ayrı olarak değerlendirildiğinde de tüm tedavi süreci boyunca AML, ALL ve APL arasında kanama açısından fark izlenmedi.

Bu çalışma sonucunda erken dönemde AML ve özellikle de APL hastalarında kanama daha sık izlenmektedir. Erken dönemde ES ve TS ihtiyacı AML ve APL, FFP ihtiyacı APL hastalarında daha fazla olduğu gözlenmektedir. Kanama ALL'ye göre daha fazla oranda izlenmesine rağmen hastalarda kanamaya bağlı ölüm açısından bir fark olmadığı izlenmektedir. Sonuç olarak, akut promiyelositik lösemi ve akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin erken dönemlerinde kanama daha sık izlenmesine rağmen uygun yapılan kan transfüzyonu ile kanamanın mortalite üzerine olan etkisinin ortadan kalktığı gözlenmektedir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü KTÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 10.05.2019, Karar no: 24237859-353).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.



**YAZAR KATKISI**

Literatür taranması: NE, TÇ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: NE, TÇ; Verilerin toplanması: TÇ, MK; Makalenin yazımı: NE, TÇ, ÖB; Onaylama: NE, MS.

**KAYNAKLAR**

- Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;3(6):1011-28. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.006>
- Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebullia P, Heddle NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530-7.
- Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016;23(2):121-6. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000221>
- Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000;14(2):180-96. [https://doi.org/10.1016/S0887-7963\(00\)80007-3](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(00)80007-3)
- Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113(7):1564-73. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-178236>
- Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1327-30. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616068>
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
- Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Bleeding complications in patients with hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(1):94-100.
- Leino EB, Hoffmann MH, Kjaersgaard E, Nielsen JD, Bergmann OJ, Klausen TW, et al. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function. *Br J Haematol* 2005;128(4):526-32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05335.x>
- Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2012;87(6):596-603. <https://doi.org/10.1002/ajh.23158>
- Kim DY, Lee JH, Lee JH, Kim SD, Lim SN, Choi Y, et al. Significance of fibrinogen, D-dimer, and LDH levels in predicting the risk of bleeding in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2011;35(2):152-8. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.05.022>
- Dally N, Hoffman R, Haddad N, Sarig G, Rowe JM, Brenner B. Predictive factors of bleeding and thrombosis during induction therapy in acute promyelocytic leukemia- A single center experience in 34 patients. *Thromb Res* 2005;116(2):109-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.11.001>
- Yanada M, Matsushita T, Asou N, Kishimoto Y, Tsuzuki M, Maeda Y, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: Incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol* 2007;78(3):213-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00803.x>
- Kim H, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, et al. Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia. *Leukemia* 2006;20(5):770-6. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404148>
- Montesinos Pau, Martin Giorgos, Martínez Jesús MN. Incidence and prognostic factors for infectious and hemorrhagic death in patients with acute myeloid leukemia: A single-centre study. *Blood* 2007;110(11):4300. <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.4300.4300>
- Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, Simson G, Lynen R, Humpeet A, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol* 1997;74(4):185-9. <https://doi.org/10.1007/s002770050280>
- Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang* 1994;66(3):200-5. <https://doi.org/10.1159/000462509>
- Zhou Z, Gao Y, Li X, Ren J, Liu Y, Li J. The clinical characteristics of patients with acute leukemia or cell transplantation exhibiting immune based platelet refractoriness. *Transfus Apher Sci* 2020;59(3):102725. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102725>
- Chu T, Wang H, Lv X, Qi J, Tang Y, Fan Y, et al. Investigation of fibrinogen in early bleeding of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Platelets* 2021;32(5):677-83. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1799969>
- De La Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395-402. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-100669>
- Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994;86(2):347-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04737.x>
- Ho CH. The hemostatic effect of packed red cell transfusion in patients with anemia. *Transfusion* 1998;38(11-12):1011-4. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1998.38111299056308.x>
- Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, Asou N, Sakura T, Ueda Y, et al. Japan Adult Leukemia Study Group. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2020;99(12):2787-800. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04245-6>