

الآية

بسم الله الرحمن الرحيم

قال الله تعالى

لِلَّهِ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ يُهَبِّ لِمَنْ يَشَاءُ إِبْنًا وَيُهَبِّ لِمَنْ يَشَاءُ الذَّكَوْرَ
(49) أَوْ يُزَوِّجُهُمْ ذُكْرًا وَإِنَاثًا وَيَجْعَلُ مَنْ يَشَاءُ عَقِيمًا إِنَّهُ عَلِيمٌ قَدِيرٌ (50)

صدق الله العظيم

سورة الشورى الآيات 49-50

Dedication

I dedicate this research to

The person whose prayers help me and encourage me to the way of

Success.....

My mother

To the soul of my father and aunts

Who gave me meaning of being.....

My brothers and sister

For their support and my friends and my colleague....

The people, whom I love, respect and appreciate and every one from
whom I learned.....

Acknowledgment

First of all I thank Allah for giving me the strength and patience to perform this work.

I would like to express my deepest gratitude and respect to Dr. Munsoor Mohamed Munsoor for his supervision, time, patience effort and invaluable a devices.

I would like to express my thanks to the staff at Radiation and Isotope Center—Khartoum (RICK).

My colleagues and friends, and for their support and help throughout this study.....

Abstract

This is study a cross sectional hospital based study, conducted at Radiation and Isotop Center-Khartoum (RICK) during the period between first of March up to first of September 2012. The aim of this study was to measure some haemostatic parameters among Sudanese leukaemic patients at RICK in Khartoum State. People recruited for this study were 50 leukaemic patients (16 AML, 17 ALL, 11 CML, and 6 CLL). Among these patients 30 males and 20 females, their age ranged between 2 to 66 years, 30 health individuals used as a control. 50 Blood samples were collected from both patients and control and investigated for Prothrombin time -PT, activated partial Thromboplastin time-APTT and platelets count using routine methods. Fully automated hematology analyzer (sysmex) was used for platelets count and manual analysis for PT and APTT tests.

The results of this study showed that the mean of platelets count within normal range regardless of sex, age of patients and type of leukemia. But platelets count within normal range in ALL and CML patients but statistical insignificantly different between patients and control (P value =0.96, 0.54) respectively, Insignificant decrease in platelets count in AML and CLL patients compared to control (P value= 0.09) and (P value= 0.44) respectively.

There was significant prolongation in PT in study group mean ($19.7 \pm \text{SD}$) compared to control group mean ($14.4 \pm \text{SD}$) (P value =0.00), but significant increase in PT according to age group from 2-20 years mean ($17.9 \pm \text{SD}$), from 21-40 years mean ($19.0 \pm \text{SD}$) and from 41-66 years mean ($24.0 \pm \text{SD}$) (P value=0.03), The PT was significant prolonged in AML mean ($21.9 \pm \text{SD}$), ALL mean ($19.7 \pm \text{SD}$), CML mean ($18.3 \pm \text{SD}$) in

patients compared to control mean ($13.4 \pm \text{SD}$) (P value=0.00) and in CLL mean ($15.9 \pm \text{SD}$), (P value=0.04). Insignificant difference of PT according to sex (P value =0.12) Insignificant difference of PT according to type of disease (P value=0.27).

There was significant prolongation in APTT in case mean ($37.7 \pm \text{SD}$), compared to control mean ($29.5 \pm \text{SD}$), (P value =0.00), The APTT was significant prolonged in ALL mean ($36.7 \pm \text{SD}$) and AML mean ($41.3 \pm \text{SD}$) patients compared to control mean ($29.5 \pm \text{SD}$) (P value=0.02), and (P value=0.00) respectively. While Insignificant difference in APTT according to sex (P value =0.17), according to age group (P value=0.07), Insignificant difference in APTT according to type of disease (P value =0.47). But the APTT in CML and CLL patients was insignificant difference in these value between patients and control (P value=0.08) and (P value=0.07) respectively.

Due to prolongation in PT and APTT and decrease in platelets count, the present results concluded that the leukaemic patients in this study were risk of bleeding problems.

مستخلص الاطروحة

اجريت الدراسة الوصفية بالمركز القومي للعلاج بالاشعة والطب النووي بولاية الخرطوم , في الفترة من مارس 2012 وحتى سبتمبر 2012. الهدف من الدراسة هو تقييم الية تخثر الدم عند السودانيين المصابين بسرطان الدم بالمركز القومي بالاشعة والطب النووي بولاية الخرطوم. عدد الاشخاص المشاركين فى هذه الدراسة هم خمسون مريضا بسرطان الدم (ستة عشر مريضا بسرطان الدم النقوى الحاد, سبعة عشر مريضا بسرطان الدم الليمفاوى الحاد, احدي عشر مريضا بسرطان الدم النقوى المزمن , وستة مرضى بسرطان الدم الليمفاوى المزمن). منهم ثلاثون ذكورا وعشرون انثى , ومدى اعمارهم من 2—66 سنة. ثلاثون شخصا اصحاء تم استخدامهم كمجموعه ضابطه. جمعت عينات الدم من المرضى والاشخاص الاصحاء وخضعت للفحوصات المعملية التالية : زمن الثرومبين , وزمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى وحساب الصفائح الدموية باستخدام الطرق الروتينية. تم استخدام جهاز سيسمكس لتحليل عدد الصفائح الدموية الذى يعمل اتوماتيكيا وتم تحليل زمن الثرومبين , وزمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى بالطرق اليدوية . اوضحت نتائج هذة الدراسة الاتي:

لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في عدد الصفائح الدموية لمجموعة المرضى مقارنة بالمجموعة الضابطه (الفروق المعنوية = 0.50), لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في عدد الصفائح الدموية وفقا للنوع (الفروق المعنوية=0.80), لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في عدد الصفائح الدموية وفقا لمجموعات الاعمار (الفروق المعنوية=0.84), لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في عدد الصفائح الدموية وفقا لنوع المرض (الفروق المعنوية=0.54). وعدد الصفائح الدموية داخل المدى الطبيعى و لا توجد فروق ذات دلالة احصائية عند مرضى سرطان الدم الليمفاوى الحاد, وسرطان الدم النقوى المزمن مقارنة بالمجموعة الضابطه (الفروق المعنوية=0.96) و (الفروق المعنوية=0.54) علي التوالي.

لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في عدد الصفائح الدموية عند مرضى سرطان الدم النقوى الحاد و مرضى سرطان الدم الليمفاوى المزمن مقارنة بالمجموعة الضابطه (الفروق المعنوية=0.09) و (الفروق المعنوية=0.44) على التوالي.

فى زمن البروثرومبين هناك زياده ذات دلالة احصائية لمجموعة الدراسة (المتوسط=19.7 \pm الانحراف المعياري) مقارنة بالمجموعة الضابطه (المتوسط= 13.4 \pm الانحراف المعياري) , (الفروق المعنوية=0.00). ولكن توجد فروق ذات دلالة احصائية في زمن البروثرومبين وفقا

لمجموعات الاعمار المتوسط من العمر (2 الى 20 سنة = $17.9 \pm$ الانحراف المعياري), المتوسط من العمر (21 الى 40 سنة = $19.0 \pm$ الانحراف المعياري) والمتوسط من العمر (41 الى 66 سنة = $24.0 \pm$ الانحراف المعياري), (الفروق المعنوية = 0.03), فى زمن البروثرومبين هناك زيادة ذات دلالة احصائية عند مرضى سرطان الدم النقوى الحاد (المتوسط = $21.9 \pm$ الانحراف المعياري), سرطان الدم الليمفاوى الحاد (المتوسط = $19.7 \pm$ الانحراف المعياري) , وسرطان الدم النقوى المزمن (المتوسط = $18.3 \pm$ الانحراف المعياري) مقارنة بالمجموعة الضابطة (المتوسط = $13.4 \pm$ الانحراف المعياري) , (الفروق المعنوية = 0.00) وعند مرضى سرطان الدم الليمفاوى المزمن (المتوسط = $15.9 \pm$ الانحراف المعياري) , (الفروق المعنوية = 0.04). ولا توجد فروق ذات دلالة احصائية في زمن البروثرومبين وفقا لنوع المرض (الفروق المعنوية = 0.27). لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في زمن البروثرومبين وفقا للنوع (الفروق المعنوية = 0.12).

فى زمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى هناك زياده ذات دلالة احصائية لمجموعة الدراسة (المتوسط = $37.7 \pm$ الانحراف المعياري) مقارنة بالمجموعة الضابطة (المتوسط = 29.5 \pm الانحراف المعياري) , (الفروق المعنوية = 0.00). ولكن هنالك زيادة فى زمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى ذات دلالة احصائية عند مرضى سرطان الدم الليمفاوى الحاد (المتوسط = 36.7 \pm الانحراف المعياري) , وسرطان الدم النقوى الحاد (المتوسط = 41.3 \pm الانحراف المعياري) مقارنة بالمجموعة الضابطة (المتوسط = 29.5 \pm الانحراف المعياري) (الفروق المعنوية = 0.02) و (الفروق المعنوية = 0.00) على التوالي. ولكن لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في زمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى وفقا للنوع (الفروق المعنوية = 0.17), ولا توجد فروق ذات دلالة احصائية في زمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى وفقا لمجموعات الاعمار (الفروق المعنوية = 0.07), ولا توجد فروق ذات دلالة احصائية في زمن الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى وفقا لنوع المرض (الفروق المعنوية = 0.47). ولكن لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في الثرومبوبلاستين المنشط الجزئى عند مرضى سرطان الدم النقوى المزمن و مرضى سرطان الدم الليمفاوى المزمن مقارنة بالمجموعة الضابطة (الفروق المعنوية = 0.08) و (الفروق المعنوية = 0.07) على التوالي. نتيجة لزيادة زمن الثرومبين , وزمن الثرومبوبلاستين الجزئى المنشط ونقصان عدد الصفائح الدموية نستخلص من هذه الدراسة ان مرضى سرطان الدم اكثر عرضة للاصابة بالمشاكل النزيفية.

List of abbreviations

ALL:	Acute Lymphoid Leukemia
AML:	Acute Myeloid Leukemia
APC:	Activated Protein C.
APTT:	Activation Partial Thromboplastin Time.
B.M:	Bone Marrow
CBC:	Complete Blood Count
CD:	Cluster Differentiation
CLL:	Chronic Lymphoid Leukemia
CML:	Chronic Myeloid Leukemia
DIC:	Disseminated Intravascular Coagulopathy
FDPS:	Fibrin Degradation Products
GP:	Glycoprotein
Hb:	hemoglobin
HMWK:	High Molecular Weight Kininogen
LAP:	Leukocyte Alkaline Phosphatase
MPO:	Myeloperoxidase
PBP:	Peripheral Blood Picture
Ph:	Philadelphia chromosome
PIVKA:	Protein formed In Vitamin K Absence.
PPP:	Platelet Poor Plasma.
PT:	Prothrombin Time.

RBCs: Red Blood Cells

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor.

vWF: von Will brand Factor

WBCs: White Blood Cells

List of contents

Title	Page
الايه	I
Dedication	II
Acknowledgement	III
Abstract	IV
مستخلص الأطروحة	VI
Abbreviation	VIII
List of Content	X
Chapter One	
1: Introduction and Literature Review	1
1.1: Introduction	1
1.1.1: physiology of haemostatic mechanism	1
1.1.2: Leukemia	2
1.1.2: Over view about leukemia	2
1.2: Literature Review	4
1.2.1: Haemostasis	4
1.2.1.1: Definition	4
1.2.1.2: Over view of haemostasis	4
1.2.1.3: Component of the haemostasis system	5
1.2.1.3.1: Blood vessel	5
1.2.1.3.2: Platelets	7
1.2.1.3.3: Coagulation system	8
1.2.1.3.3.1: Coagulation factors	9
1.2.1.3.3.2: Coagulation inhibitors	12
1.2.1.4: Haemostatic mechanism	13
1.2.1.4.1: Primary haemostasis	13
1.2.1.4.2: Secondary haemostasis	15
1.2.1.4.3: Fibrinolysis	16
1.2.1.5: Laboratory test of haemostasis	17
1.2.1.5.1: Samples for collection testing	17
1.2.1.5.2: First line investigation	18
1.2.1.5.3: Second line investigations	20
1.2.1.6: Disorder of haemostasis	21
1.2.1.6.1: platelets disorders	21
1.2.1.6.1.1: Quantitative platelets disorders	21
1.2.1.6.1.2: Qualitative platelets disorders	22
1.2.1.6.2: Vascular disorders	24
1.2.1.6.2.1: Inherited vascular disorders	24

Title	Page
1.2.1.6.2.2: Acquired vascular disorders	25
1.2.1.6.2.3: Lab diagnosis of vascular and platelets disorder	25
1.2.1.6.3: Coagulation disorders	26
1.2.1.6.3.1: Hereditary coagulation disorders	26
1.2.1.6.3.2: Acquired coagulation disorders	30
1.2.2: Leukemia	34
1.2.2.1: Definition	34
1.2.2.2: Classification of leukemia	34
1.2.2.3: Causes of leukemia	35
1.2.2.4: Acute Myeloid Leukemia(AML)	37
1.2.2.5: Acute Lymphoid Leukemia(ALL)	40
1.2.2.6: Chronic Lymphoid Leukemia(CLL)	43
1.2.2.7: Chronic Myeloid Leukemia(CML)	44
1.3: Objectives	48
1.4: Rationale	49
Chapter two	
2: Material and Methods	50
2.1: Study design	50
2.2: Study area	50
2.3: Study population	50
2.4: Inclusion criteria	50
2.5: Exclusion criteria	50
2.6: Sample size	50
2.7: Data collection	50
2.8: Data presentation	50
2.9: Data analysis	51
2.10: Ethical consideration	51
2.11: Time line	51
2.12: Sampling	51
2.13: Methodology	51
Chapter three	
3.1: Distribution of sex in types of leukemia	57
3.2: Distribution of case group according to sex	58
3.3: Coagulation profile in study group compared to control	59
3.4: Coagulation profile in sex	60
3.5 : Coagulation profile in age groups	61
3.6: Coagulation profile in type of diseases	62

Title	Page
3.7: Coagulation profile in ALL compared to control	63
3.8: Coagulation profile in AML compared to control	64
3.9: Coagulation profile in CML compared to control	65
3.10: Coagulation profile in CLL compared to control	66
Chapter four	
4.1: Discussion	69
4.2: Conclusion	72
4.3: Recommendation	73
References	
Appendix I	
Appendix II	

List of table

Title	Page
1.1: Coagulation factor and relative substance	10
3.1: Coagulation profile in study group compared to control	57
3.2: Coagulation profile in sex	58
3.3: Coagulation profile in age groups	59
3.4: Coagulation profile in type of diseases	60
3.5: Distribution of sex in types of leukemia	61
3.6: Coagulation profile in ALL compared to control	62
3.7: Coagulation profile in AML compared to control	63
3.8: Coagulation profile in CML compared to control	64
3.9: Coagulation profile in CLL compared to control	65
3.10: Distribution of case group according to sex	66

List of figures

Title	Page
3.1: frequency of types of diseases	67
3.2: frequency of age group	68