

Akut Lösemiler

*Semra DÜNDAR **

*Kemal SAĞDUYU **

Lösemiler, kan yapan hücrelerin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır (3,6)

Bu hastalığın tarihçesine kısaca göz attığımızda Hipokrat'tan sonra ilk kez bu konuya bilimsel olarak yaklaşımın ancak 1839-45 yılları arasında yapıldığını görüyoruz. Hastalığın kliniğini ilk tanımlayan 1857 de Velpau'dur. Virchow hastalığa "weises blut" (beyaz kan) adını vermiştir.

Yaş dağılımı, tedaviye yanıt ve benzeri nedenlerle çok farklı olan akut lösemileri akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut nonlenfoblastik (lösemi (ANLL) olarak ikiye ayırabiliriz (3,6). Bunlar kendi içlerinde de sınıflara ayrılırlar. ANLL ye genelde akut myelogen veya akut myeloid lösemi (AML) denmektedir. Bu iki grubu ayırmak en çok tedavi yönünden önemlidir, ALL de kemoterapiye yanıt çok daha yüz güldürücüdür. Bu konuda konvansiyonel yöntem, Romanowsky ve Wright boyalı yaymaların kullanılmasıdır. Ancak sitokimyasal çalışmalar, kromozom analizleri ve immün marker'ların kullanılması ve özel enzim ölçümleri ile tanımlamalar gelişmektedir,

ALL de lenfoblastların yüksek nükleo-sitoplazmik oranı karakteristiktir, çekirdekçik sayısı düşüktür, azurofil granulier minimaldir ve sitoplazmada Auer cisimleri yoktur. Granülositik serinin matür elemanları normal görünümündedir. ANLL nin aksine lenfoblastlar Sudan Black B ve myeloperoksidaz ile (-) reaksiyon verirler.

Fransız -Amerikan - İngiliz (FAB) ortak grubu akut lösemiler için bir sınıflandırma geliştirmiştir (16, 17), (Tablo I, II).

Ancak gelişen monoklonal antikor teknolojisi ile yüzey marker'ların artması, ALL lerin sınıflamasını etkilemiş, giderek tanımlanamayan tipler azalmış, tüm ALL lerin % 5'ini oluşturur hale gelmiştir (5,9, 15), (Tablo III).

Bir de bunlara ek olarak "Atipik Lösemiler" denen lösemi grubu vardır. Bunlar da tablo IV de görülmektedir. Bunlardan bazı prelösemi durumları ve hipoplastik akut lösemiler, akut lösemi grubuna da sokulabilir (3,6).

ANLL de bulunan karyotipik blast anormallikleri sınıflandırmaya ek bir bakış açısı getirmiştir. Yeni bilgilere göre hemen tüm lösemik hücrelerin demontre edilebilen genetik anormallikleri vardır (3). Tablo V.

İNSİDANS VE PREVALANS

Lösemi tüm dünyada görülen bir hastalıktır ve ülkelerin yıllık mortalite hızları 100 000'de 3-7 arasında oynamaktadır. İskandinav ülkeleri ve İsrail'de mortalite en çok, Japonya'da en düşüktür. Amerika'da lösemi ölümlerinin % 50-60'ı akut lösemilere bağlıdır.

Tüm lösemi tiplerine, erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık rastlanmaktadır. Akut lösemilerde bu oran 3/2 iken, kronik lenfositik lösemide 2/1 dir. Çok küçük çocuklarda seks insidansı hemen hemen eşittir. Amerika'da genel ALL insidansı ANLL insidansına eşit gibidir, ama göze çarpan yaş ve ırk farklılıkları mevcuttur. Çocuklarda lösemiler tüm neoplazmaların yarısını oluşturmaktadır. Maksimum ALL insidansı 2-2-4 yaş arasındadır. ANLL insidansı ise yaş ile artmaktadır.

ETİYOLOJİ VE EPİTEMIYOLOJİ

Lösemi etiolojisi henüz bilinmemektedir. Ancak hastalığa predispozan olduğu bilinen faktörler vardır (3,16,17). Bunlar:

1-İyonize radyasyon: 100 rad'dan fazla alınan radyasyon AML ve KML ile yakın bağlantı göstermektedir. Henüz bir eşik radyasyon değeri bulun-

* Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Ana Bilim Dalı.

Tablo: 1
ANLL'nin FAB Sınıflaması

| Tip | Tanım | Frekans(%) |
|-----|--|------------|
| M1 | Matürasyon göstermeyen blastların hakim olduğu tip | 20 |
| M2 | Matür blastlar hakim | 30 |
| M3 | Promyelositik | 8 |
| M4 | Myelomonositik | 28 |
| M5 | Monositik (5a: immatür, 5b: matür) | 10 |
| M6 | Eritrolökemi | 4 |

Tablo: 2
ALL'nin FAB Sınıflaması

| Tip | Tanım |
|-----|---|
| L1 | İleojen ve ufak tipte blastlar (çocuklukta sık) |
| L2 | Heterojen tipte blastlar (erişkinde sık) |
| L3 | "Burkitt" tipi blastlar |

mamıştır, İlk radyologlar, Hiroşima ve Nagazaki'deki bomba kurbanları ve diagnostik olarak X- ışınlarına maruz kalan kişilerde, radyasyonun etkinliği gözlenebilmektedir.

2- Virüsler: Virüslerin hayvanlarda akut lösemiye neden olabildiği bilinen bir gerçektir. Bu hayvanların bazıları (kediler, maymunlar, kemirgenler gibi) hastalık etkeninin sadece taşıyıcılığını üstlenebilmektedirler.

Tip C virüslerde bulunan DNA polimeraz ya da revers transkriptazın hücrenin genomuna girip virüs yönetiminde sonsuz genetik determinant üretebilen bir DNA üretimini sağladığı bilinmektedir.

Viral lökomojenezde, retroviral ve hücrel onkogenlerin tanımlanması ve ilk insan retrovirüsünün gösterilmesiyle büyük aşamalar sağlanmıştır. Henüz kesin olarak neoplazilerdeki rolü gösterilememiş olmasına rağmen, onkogenlerin malign dönüşümü başlatabileceği bilinmektedir.

3- Kimyasal maddeler: Kimyasal ajana maruz kalma sonrası oluşan lösemilerin çoğu AML veya KML dir. Benzen'e maruz kalmanın lösemi insidansını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır. İstanbul'da

Tablo: 3
Gelişen İmmün Marker Sistemleri Yardımıyla Ortaya Çıkan Yeni ALL Sınıflaması

| »P | Tanım |
|---------------------------|--|
| B - hücreli ALL | slg (+), cALLA(T)V(-A, elg, pan T, SER(-) |
| Pre B - hücreli ALL | c m, slg(T), % 90 cALLA(T), slg, pan T, SER(-) |
| Erken pre B - hücreli ALL | c m, slg (-), % 90 cALLA(4), pan T, SER(-) |
| Null-hücreli ALL | Sayılan tüm markerler negatif |
| N. Killer-hücreli ALL | Leu 7, Leu II(-t), N. K. targetlanma bağlanıp öldürebilme özelliği (t) |
| T-hücreli ALL | c, slg(....), cALLA(T) olabilir pan T (+), S E R (») olabilir. |

benzene maruz kalan ayakkabıcılarda akut lösemiye yakalanma oranı 1000 000 de 13 olarak bulunmuştur. Kloramfenikol ve fenilbutazon gibi ilaçlar kemik iliği depresyonu, lökomojenik etki yapabilirler. ANLL, Hodgkin hastalığı, multipl myeloma, KLL, över kanseri, diğer tip kanserler ve malign olmayan hastalıklarda sitotoksik ilaçlar (özellikle alkilleyiciler) verilmesi son rası ortaya çıkabilmektedir. Bu risk kemoterapi - radyasyon tedavisi uygulananlarda daha yüksektir. Bu sekonder lösemilerde kromozom 5 ve kromozom 7 veya kromozom parçalarının kaybına sık rastlanır.

4- Herediter faktörler: Kanser insidansı yüksek olan ailelerde, monozygot ikizlerde ve spesifik herediter sendromlarda lösemilerin görülmesi herediter faktörleri önemli kılmaktadır. En yüksek risk tek yumurta ikizi olan ve hastalığa 8 yaşın altında yakalanan hastalardadır. İkizlerde ayrıca intrauterin enfeksiyon, radyasyon, ilaç alımı gibi durumların söz konusu olabileceği aşikardır.

Tablo: 4
Atipik Lösemilerin İsimleri

- Pre lösemi
- Refrakter anemi ve blast artışı (RAEB)
- Smoldering leukemia
- Subakut kronik myelomonositik lökemi
- 5q sendromu
- Hipoplastik akut lökemi

AKUT LÖSEMİDE BOZUKLUĞUN YAPISI

Lösemnin genellikle tek hematopoetik stem cell'den kaynaklandığını gösteren güzel deliller mevcuttur (16, 17). Defektin ne olduğu kesin değil, fakat intrinsek ve herediter geçişi olduğu bilinmektedir. İlaçla indüklenen remisyonlarda metafazların azaldığı veya kaybolduğu saptanmıştır. Relaps ise, yeni bir lösemi oluşumu değil, rezidüel olarak yaşayan hücrelerin yeniden üremeye başlamasıyla oluşur. Lösemik transformasyon, akut lösemilerde, öncül hücrelerde başlar. Kğer bu farklılaşma hem eritrosit hem granülositik öncül hücreleri kapsıyorsa, eritrolösemi ortaya çıkar. Lösemide kritik bir defekt te, defektif matürasyonudur. Böylece lösemik hücreler, ileri hücre safhalarını üretecekleri yerde, daha çok öncül (anastem) hücre üretirler ve bu hücrelerin proliferasyon potansiyeli sınırsızdır. Bazı löss r r popülasyonlarında ise (örneğin RAKB ve diğer dismyelopoetik durumlarda) hücrelerin çoğunluğu bölünme yeteneğini kaybedenedeck olgunlaşır. Bu durumda davranışları normal hematopoetik hücrelere benzer ve lösemik popülasyon çok yavaş yayılır.

Lösemik hücrelerin kontrolden kaçış hızı değişkendir, ve hastalığın prognozunu belirler.

AKUT LÖSEMİLERDE KLİNİK

Akut lösemilerin klinik bulguları da kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini lösemik hücrelerin almış olmasından kaynaklanır. Semptomlar bariz şekilde yüksek ateş, kanama gibi olaylarla ya da zamanla artan halsizlik, solukluk, fazla yükselmeyen ateş, küçük kanama olayları veya rekürrent enfeksiyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Bazan ise hiç bir ön semptom yokken tanı menorajinin ya da diş çekimi sonrası durmayan kanamanın incelenmesi sırasında ortaya çıkar.

Remisyon indüksiyonu sırasında granülosit yıkımına bağlı bir ateş de oluşur. Ayrıca ateş bir enfeksiyonun da işareti olabilir. Ama bazan ne ateşin nedeni olan bir etken bulunur ne de tedavilere yanıt alınır. Akut lösemilerde normalde avirülen olan etkenler de önemli hastalıklara yol açabilir.

Fizik muayenede hiç bulgu olmayabilir. Tonsiller, lenf nodları ve dalak büyümesinde ALL de sık rastlanır. Dalakta infarkt, subkapsüler kanama, nadiren rüptür oluşabilir. Karaciğer ve böbrekler de infiltrasyona bağlı olarak sıklıkla büyürler, ancak fonksiyonlarında bir bozukluk olmaz (komplikasyonlar olmadığı sürece). Gingiva ve derinin lösemik infiltrasyonuna daha çok monositik lösemide rastlanır. Granülositik lösemilerde yeşilimsi görünen, deri, orbita ve diğer dokularda yerleşen tümoral kitlelere chloroma denir (3, 4, 16, 17). Yeşil rengi veren myelope-

roksidazdır. Lösemi nadiren kendini, yaygın kemik tutulumu öncesi, lokalize kemik tümörü olarak gösterir. Blastların artışına bağlı lökostat, perivasküler infiltrasyon ve damar duvarı zayıflığı sonucu yırtılmaları ile intrakranial kanamalar olabilir. Kanama her yerde olabilir; en çok intrakranial, gastrointestinal ve pulmoner kanamalar görülür.

Lokal enfeksiyonlara sık rastlanır. Peritonsiller ve perirektal apseler gibi vücut orifislerini içeren ciddi olaylar gelişebilir. Bu enfeksiyon odaklarındaki lösemik infiltrasyonlar iyileşmeyi engeller. Akciğerler nadiren infiltre olur ve bunu bazan pulmoner enfeksiyondan ayırt etmede güçlük doğar; sıklıkla ikisi bir aradadır. Plevral effüzyon gelişebilir. Gastrointestinal sistemde intussepsiyon, kanama, enfeksiyon, perforasyon gelişebilir. Sternal duyarlık sıklıkla vardır. Multipl kemik ve eklem ağrıları, kemik infarkları ve subperiostal infiltrasyonlara bağlı olarak gelişir. ALL deki bu kemik ağrıları çocukta romatizmal ateş veya romatoid artrit ile karışır. Anoreksi, kilo kaybı ve kas erimeleri sıklıkla oluşur.

Nörolojik bulgular çıkabilir. Periferik sinirler, spinal sinir kökleri, kranial sinirler tutulabilir. Intrakranial kanama veya leptomenikslerin infiltrasyonuna bağlı ağrı, kusma, konvulsiyonlar, görme bozukluğu, papiilödem ve ense sertliği gibi bulgular gelişebilir. Eğer profilaktik intratekal kemoterapi ve kranial radyasyon yapılmazsa araknoid infiltrasyonuna bağlı lösemik menenjit oluşmasına çok sık rastlanır, ANLL de bu durum nadirdir. Nadiran hipotalamusa lösemik infiltrasyon oluşur bunun sonucunda hiperfaji, obesité ve davranış bozuklukları oluşur. Uygunsuz ADH salınımı ve gerçek diabetes insipidus da nadiren gelişebilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Anemi, hafif derecede de olsa, daima mevcuttur. Ağır hemolitik anemi nadirdir. Retikülositler azalmıştır, eritrositler genellikle normokrom normositerdir. Bazan kırmızı küre öncülleri megaloblastik özellikler gösterirler, makrositler ve eritroblastlar periferik kanada görülebilir. Myeloblastik değişiklikler B 12 vitamini veya nütrisyonel faktörlerin verilmesi ile düzelmez.

Plateletler genellikle azalmıştır. Kanamaya eğilimin derecesi genellikle platelet sayısı ile orantılıdır. Eğer platelet sayısı yüksek olduğu halde kanama varsa, plateletlerin anormal olduğu ya da fonksiyonlarının bozuk olduğu düşünülür.

Ayrıca diğer bir kanama nedeni olan dissémine intravasküler koagülasyon da gelişebilir. Dissémine intravasküler koagülasyona en sık promyelositik lösemide rastlanır.

Tablo: 8
ANLL Tedavisinde VAPS Tedavisi

| | 1 nci Kür | 2 nci Kür |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|
| Vincristine 1,5 mg/m ² iv | 1 ve 5 nci gün | 1 nci gün |
| Adriamycin 30 mg/m ² iv | 1,2,3 ncü gün | 1,2ncigün |
| Prednisolone 40 mg/m ² iv | 12 saatte bir | |
| | 1,2,3,4,5 nci gün | 1,2,3,4,5 gün |
| Cytosar 100 mg/m ² iv | 1,2,3,4,5,6,7 günler | 1,2,3,4,5 gün |

Birinci Kürden 14 gün sonra remisyon yoksa 2 nci kür

idame:

- 1 nci Kür:** Adriamycin 45 mg/m² 1 nci gün
Cytosar 200 mg/m² 1,2,3,4,5 nci gün 3-4 hafta arayla 4 defa
- 2 nci Kür:** Adriamycin 30 mg/m² 1 nci gün
5- Azacytidine 150mg/m² iv infüzyon
1,2,3,4,5 nci gün 3-4 hafta arayla 4 defa
- 3 ncü Kür:** Vincristine 1,5 mg/m² 1 nci gün
Methylprednisolone 800 mg/m² 1,2,3,4,5 nci gün
Methotrexate 1,5 mg/m² iv 1,2,3,4,5 nci gün
3-4 hafta arayla 4 defa
Cytosar 200 mg/m² 1,2,3,4,5 nci gün iv
infüzyon
3-4 hafta arayla 4 defa

Bazan Ewing sarkoma, embriyonel rabdomyosarkom ve akciğerin küçük hücreli karsinomu, eğer kemik iliği infiltrasyonu akut lösemi ile karışabilir. Kan ve kemik iliği infiltrasyonu Neo - Hodgkin lenfomada sık oluşur. Bazen en iyi tekniklerle bile lenfoma hücreleri ile blastlar birbirinden ayrılamaz. Kötü diferansiyel lenfositik lenfomadaki neoplastik hücreler, ALL deki "null" veya "T" hücreleri olabilir. Aynı şekilde Burkitt lenfoması hücreleri ALL nin L3'ünün aynı hücre yapısına kromozomal anomalisine sahiptirler. Bazan lenfomalar hiç biyopsiye uygun lenf nodu oluşturmayıp; kemik iliği, karaciğer ve dalağı infiltre edebilirler. Marker teknolojisi ile lösemi -lenfoma ayırımı yapılmaya çalışılır (3,4,9,16).

Aplastik anemide ilik hipoplastikse veya rejeneratif fazda ise akut lösemi ile karışabilir. Tanı için kemik iliği biyopsisi yapılması şarttır. Bazı aplastik anemik hastaların hızlı gelişen myeloblastik veya monositik lösemiden eks oldukları bilinmektedir (3,16).

Tablo: 9
ANLL Tedavisinde TAD Tedavisi

İndüksiyon:

Cytarabine 100 mg/m² iv/ 12 saatte bir g 7 gün
6—thioguanine 100 mg/m² p.o./ 12 saatte bir 7 gün
Daunorubicin 60 mg/m² iv/ 4 saatte bir 5, 6, 7 nci günler
Bu tedavi 1-3 defa verilebilir.
14 ncü gün Kİ aspirasyonu ve biyopsisi yapılır.

Konsolidasyon (1 veya 2 defa):

Cytarabine ve 6- thioguanine aynı dozda 5 gün
Daunorubicin tek doz 6 nci gün.

İdame:

2 ay aralıklarla

Cytarabine 100 mg/m² iv/12 saatte bir 5 gün
6— thiofuanine 100 mg/m² p.o./ 12 saatte bir 5 gün

ALT 150 O ise 6-thioguanine 75 mg/m²

ALT 300 Ü ise 6-thioguanine 25 mg/m²

Bilirubin 1,5 mg/dl ise Daunorubicin 45 mg/m²

Bilirubin 3 mg/dl ise Daunorubicin 30 mg/m²

Prelösemi adı altında incelenen durumlar, akut lösemi gelişiminin öncüsü olabilir; eğer kromozomal anomali varsa, akut lösemi gelişmesi şansı daha yüksektir.

TEDAVİ

Son yıllarda akut lösemilerde tedavi sonrası tam remisyon kalma süresi giderek uzamaktadır. Akut lösemili hastalarda genellikle 1013 kadar lösemik hücre bulunur ve komplet remisyon sağlamak için 2-3 jenerasyonu yok etmek yeterlidir. Maksimum lösemik hücre öldürmek için ilk ilke hemen tanıdan sonra tedaviye başlamaktır. Böylece hücreleri daha erken jenerasyonlarda yakalayıp yok etme şansı doğar. Genelde ikinci ve daha sonraki remisyonları elde etmek ilkinden çok daha zordur. Etkif ilaçların kombinasyonlarını kullanarak daha sık ve uzun süreli remisyonlar elde edilebilmektedir. Ama bu ilaçların nasıl en başarılı kombinasyonda kullanılacağını saptamak zordur. Çünkü pek çok bilinmeyen faktör vardır ve yeni kombinasyonlar ampirik olarak yapılmaktadır. Dünyanın dört bir yanında araştırmacılar klinik sonuçları daha iyiye götürmeye uğraşmaktadırlar (2,7,8,10,12,13,14).

Erişkin ve çocuklarda lösemi tedavisi için kullanılan çok sayıda tedavi şeması ve protokol mevcuttur. Tablo V'de ALL li hastalarda remisyon indüksiyon

Tablo: 10)
ANLL Tedavisinde COAP Tedavisi

| | | |
|-------------------------|------------------------|--------------|
| Cyclophosphamide | 100 mg/m2 p.o./ | 4 gün |
| Vincristin | 2 mg i.v | 1 nci gün |
| Cytarabine | 100mg/m2iv | 4gün |
| Prednison | 200 mg | 4gün |

Remisyon elde edilinceye kadar 2 haftada bir tekrar (2-6 hafta)
Remisyonunda, Puniethol 50 mg/m2 p.a. her gün
Metotraxate 20 mg/m2 p.o. haftada bir

yonunda sıklıkla kullanılan ilaçlar, tablo 6'da ise ALL li hastalarda remisyon idamesi için kullanılan ilaçlar görülmektedir. Tablo 7'de ALL de remisyon indüksiyonunda kullanılan ilaç kombinasyonları ve bunların basan yüzdeleri görülmektedir.

ALL de çocuklarda % 90 dan fazla, erişkinlerde % 85 in üzerinde tam remisyon elde etme şansı mevcuttur. Hemen her terapide Prednison (40-100 mg/m2/gün) ve Vin Cristin (1,5 - 2 mg/m2/5 - 7 gün maksimum 4 mg) bulunur. Bu iki ilaç lenfoblastları öldürmekte çok başarılı ve kemik iliğine çok az toksiktir. Ek bir tedavi verilmezse remisyon ancak bir kaç ay süreceğinden, ek ilaçlar, profilaktik intratekal kemoterapi ve / veya kranial radyasyon tedavileri de verilmektedir.

Tedavide çocuklarda testiküler reiaıpsa dikkat etmek gerekir. Bu nedenle planlanan tedavinin sonunda biyopsi alınır, lösemi bulunursa kemoterapi - radyasyon uygulanır.

Erişkinlerde hiperürisemi ve hiperkalsemi olursa bunlara yönelik tedavi uygulanmalıdır. Hiperürisemi için Alopurinol (ksantin oksidazı inhibe edip, hipoksantinin ürik aside dönüşümünü engeller), 100 mg 8 saatte bir, 48 saat içinde yeterli yanıt sağlayacaktır. Hiperkalsemi için hidrasyon ve kortikosteroidler yeterli olur.

ALL tedavisinde bir önemli nokta da, L - asparaginas'ın hepatotoksik etkisinin Vin Cristinin toksik etkisini arttırmasıdır. Bu nedenle asparaginas kullanılmadan önce Vin Cristin tedavisi bitmelidir.

ANLL de pek çok tedavi şeması vardır. Kullanılacak ilaçlar ve tedavi şeması uzmanın tercihine bağlıdır. En iyi tedavilerde remisyon şansı % 60 - 80 dir ve ancak % 10 - 15 hasta 5 yılın üstünde remisyonunda kalabilir. Tedavinin başarısızlık nedenlerinden birincisi, verilen ilaçların normal hematopoetik hücreler için de çok toksik olmasıdır. Bu nedenle kemik iliği aplastik hale gelmeden hasta pek remisyona girmez.

Tablo: 11)
ANLL Tedavisinde CROP Tedavisi

| | | |
|---------------------|-----------------------------|------------------|
| Cytarabine | 100mg/m2 iv infüzyon | 4 gün |
| Daunorubicin | 50 mg/m2 iv | 1 nci gün |
| Vincristine | 1-4 mg/m2 iv | 1 nci gün |
| Prednisolon | 40 mg p.o. | 4 gün |

Remisyon, COAP'taki gibi

Hastaların tedaviye verdiği yanıtlar da çok değişkendir. Bu nedenle tedaviyi düzenlemek te oldukça zordur. Hastalara bireysel tedavi şemaları oluşturabilmek için hastanın genel durumunu, hematolojik parametrelerini ve terapötik yanıtı dikkatle izlemek gerekir.

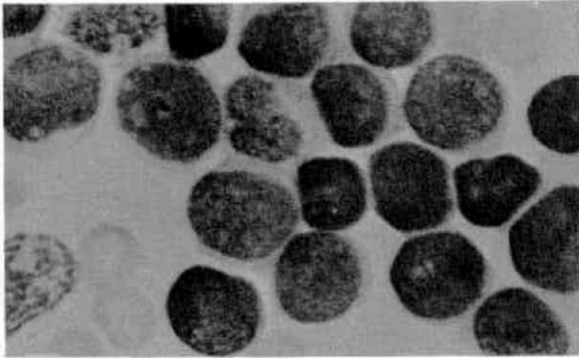
En yeni tedavilerden başarılı olanları, bir antrasiklin (örneğin daunorubisin veya doksorubisin) ile bir arabinosil sitozini kombine eder, bazan buna bir purin analog'u (örneğin 6-thioguanin veya 6 mereaptopurin) eklenir. Bazan başka ilaçlar da eklenebilir. Eğer hastanın yüksek sayıda blastı varsa hemen i.v. başlanacak olan sitozin anabinoside 200 mg/m2/24 saat veya hidroksiüre 2-3 g/m²/24 saat, biast, sayısını düşüreceklerdir. Fakat tek ilaçla remisyon hızı daha düşüktür. Tablo 8, 9, 10, 11, 12 de ANLL tedavisinde en çok kullanılan tedavi rejimleri görülmektedir.

Kanın masif lökoferezi ve ekstrakorporeal irradiasyonu yapılabilir, fakat, bunların pek başarılı sonuç vermediği görülmüştür.

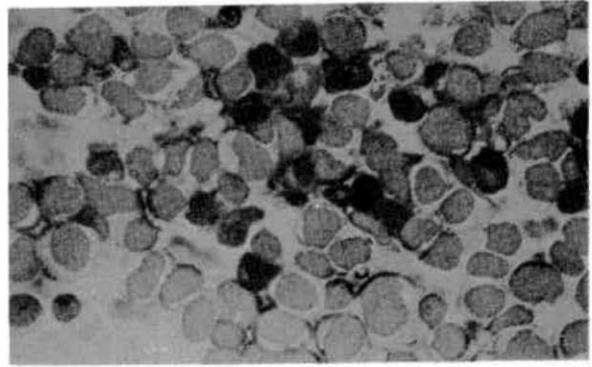
Hastanın tedaviye vereceği yanıtta, supportif yöntemlerin de katkısı büyüktür. Enfeksiyonların tedavisi, gerektiğinde kan ve platelet transfüzyonları hayat kurtarıcı olabilir.

Bazan lösemik hücreler santral sinir sistemi veya vücudun değişik yerlerinde kitleler oluşturur. ANLL de santral sinir sistemi tutulumu nadirdir ve daha çok M4, M5 tiplerinde görülür. Bu durumda sistemik tedaviye lokal radyoterapi (300-600 rad) eklenebilir. Pek çok merkez, santral sinir sistemi lösemisi için profilaksi kullanmaz ve ancak olay gelişirse kranial radyasyonla beraber intratekal metotraksat veya ara-C tedavisine başlar.

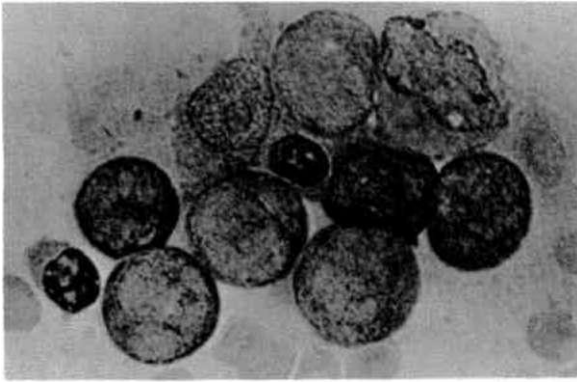
Remisyon giren hastalarda kemik iliği transplantasyonu düşünülmelidir (1, 11, 13). HLA doku grubu tutan bir yakınından veya kendinden kemik iliği transplantasyonu yapılabilir. Yakınından kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda % 29 - 39 kadar 4 yıl yaşama süresi bildirilmektedir. Kohler ve Milste-



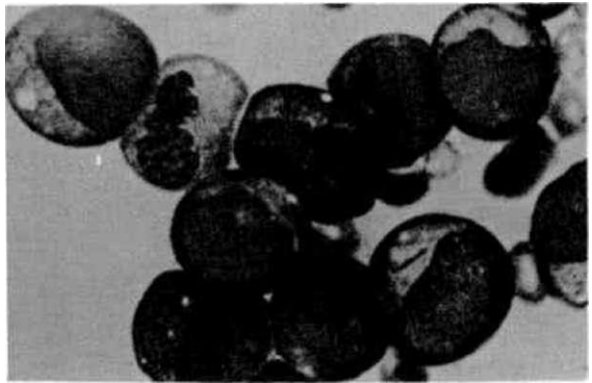
Şekil: 1. Comomon ALL (Wright boyası)



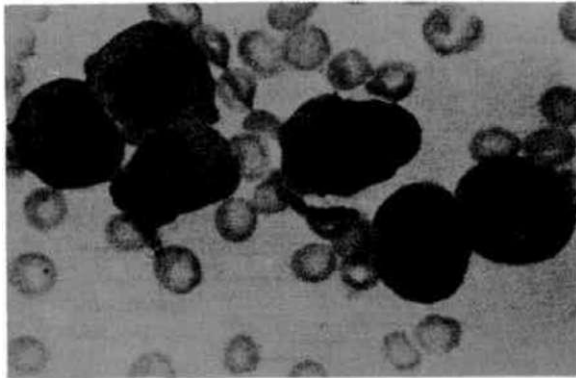
Şekil: 4. Akut monositik L. (Wright boyası)



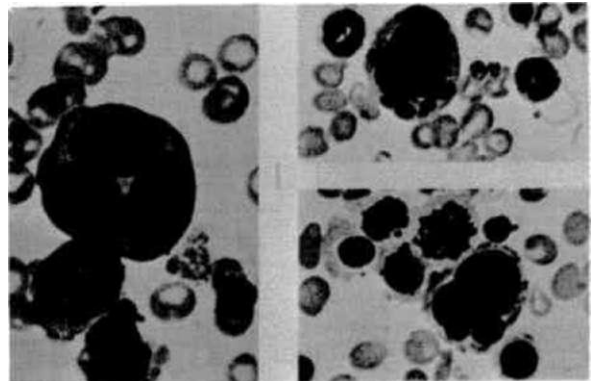
Şekil: 2. AML (Wright boyası)



Şekil: 5. Akut myelomonositik L. (Wright boyası)



Şekil: 3. Promyelositik L. (Wright boyası)



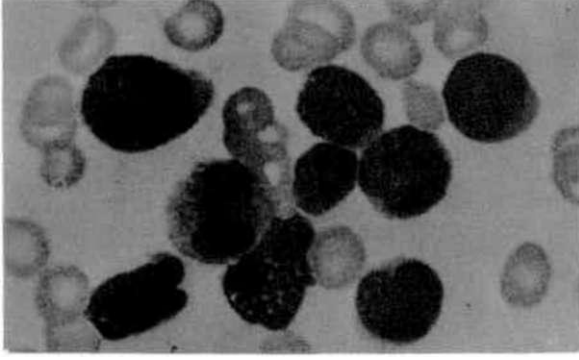
Şekil: 6. Eritrolökemia (Wright boyası).

in'ih hibridoma tekniğini geliştirmesinden sonra, lösemik hücrelerin yüzeyindeki antijenlere karşı monoklonal antikorlar oluşturulabilmiş ve böylece olog transplantasyon şansı doğmuştur. Burada monoklonal antikorlar oluşturulabilmiş ve böylece olog transplantasyon şansı doğmuştur. Burada monoklonal antikorlar ve komplemanla dolu, hastanın kendi ilgi kullanılmaktadır.

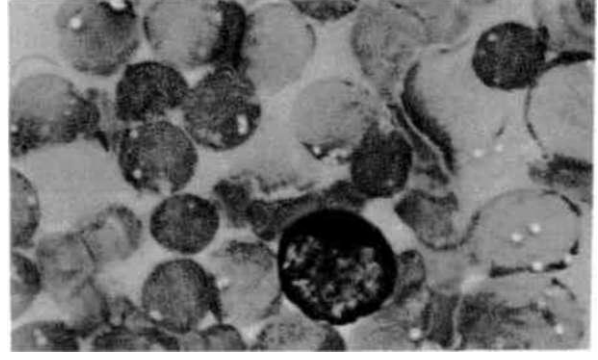
GİDİŞ VE KOMPLİKASYONLAR

Lösemik hastaların % 90'ından fazlasında hastalığın gidişi sırasında pansitopeni görülür. Sekonder enfeksiyonlar, kanamalar, renal ve hepatic yetmezlikler fatal sonuçlar doğururlar.

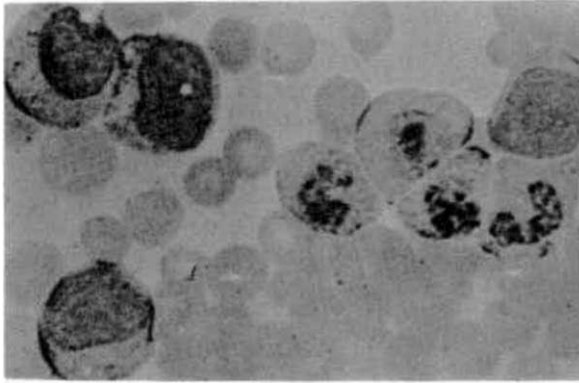
Metabolik etkenler: En önemli ürün ürik asittir. Ayrıca lösemik hücrelerden salınan fosfatlar, sülfat-



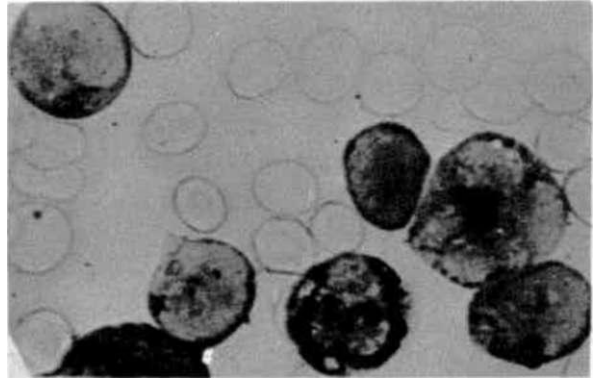
Şekil: 7. Common ALL de peroksidaz



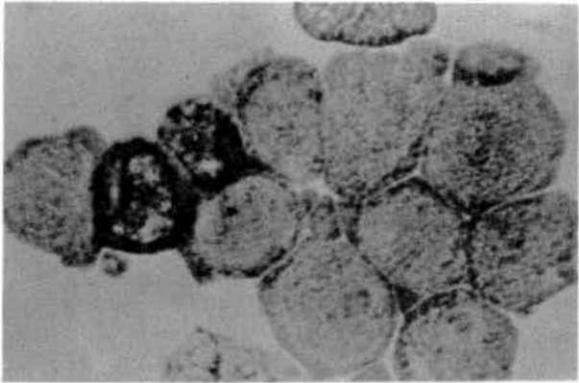
Şekil: 10: Common ALL de Sudan Black



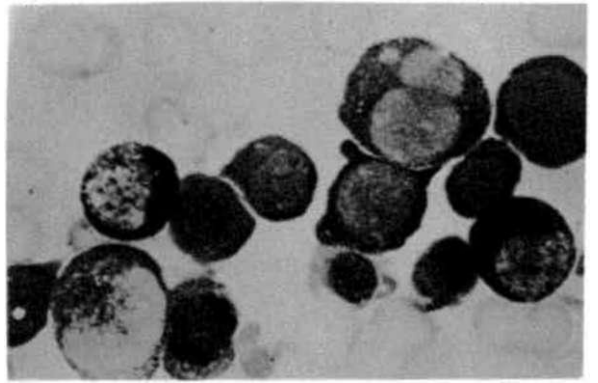
Şekil: 8. AML de peroksidaz



Şekil: 11. AML de Sudan Black



Şekil: 9. Eritrolökemide peroksidaz (nötrofiller-i-, eritroblastlar-)

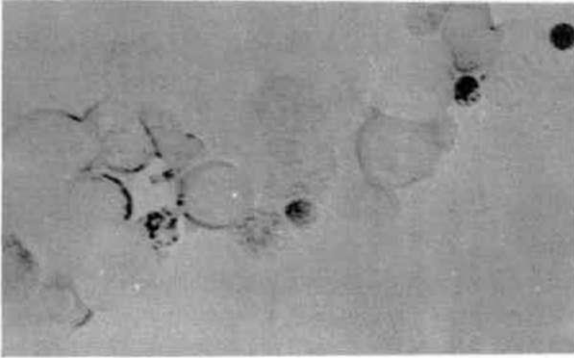


Şekil: 12- Eritrolökemide Sudan Black (eranüosit prekürsörleri-t-, eritroblastlar—)

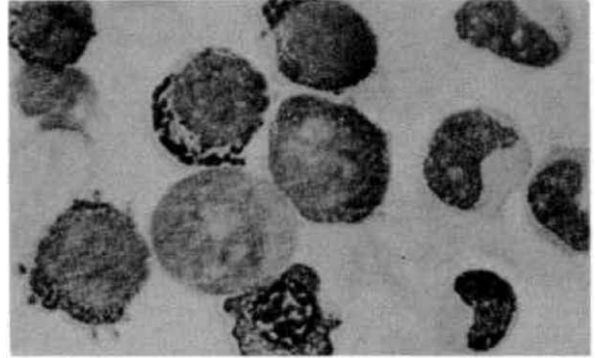
lar ve diğer organik anyonlar serum Ca ve Mg konsantrasyonlarını düşürebilirler. Ayrıca salınan prokoagülanlar, intravasküler hemolizi başlatabilirler.

Lökopeniye sekonder olarak enfeksiyonlar geliştiği gibi, uzun süre antibiyotik kullanma durumunda fungal superenfeksiyon geliştiği bilinmektedir. Bu nedenle örneğin ALL li hastalardan granülositi

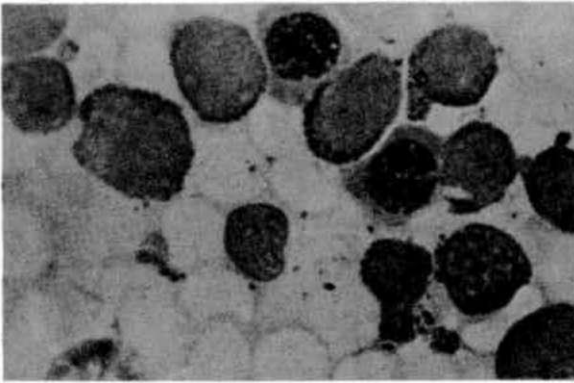
1000/mm³ olan remisyondaki hastalarda profilaktik antibiyotik kullanılmamaktadır. Laminar hava adaları (life island) ile izolasyonun yararlı olduğunu deneyler göstermektedir. Viral enfeksiyonların kemoprofilaksisi sınırlıdır. Sitomegalovirüs için profilaktik interferon'un başarısını gösteren yayınlar vardır. Pnömasıstis carinii pnömonisinden korunmada trimetoprim-sulfametaksazol'ün etkinliği kanıtlanmıştır.



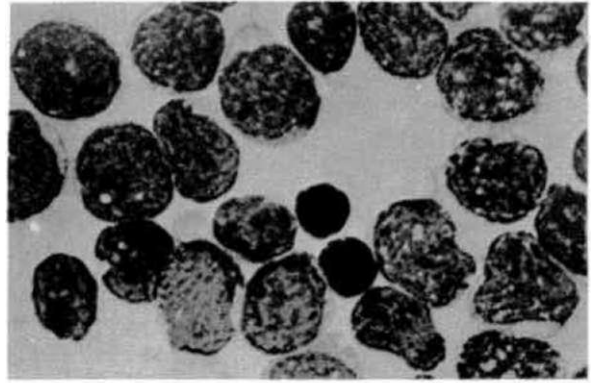
Şekil: 13. Normal KI de PAS



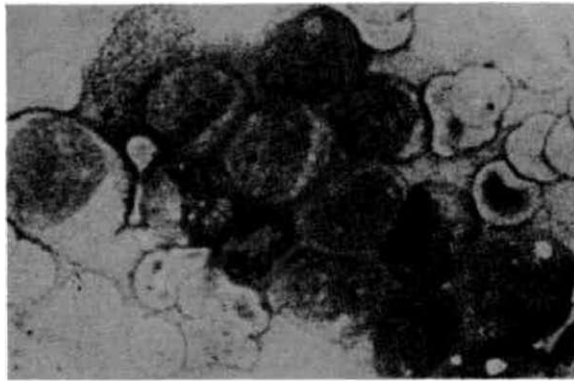
Şekil: 16. Eritrolökemide, eritroblastlarda PAS pozitifliği



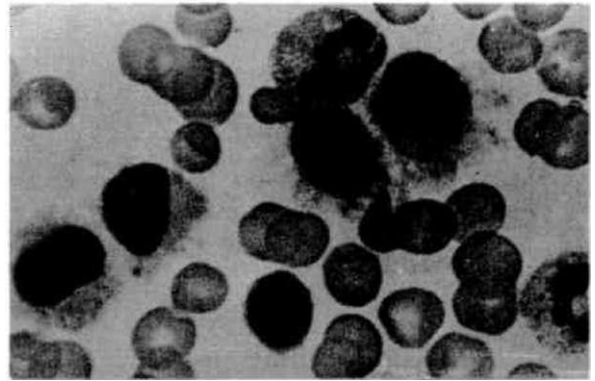
Şekil: 14. C ALL de PAS



Şekil: 17. Proliferatif L. (Wright boyası)



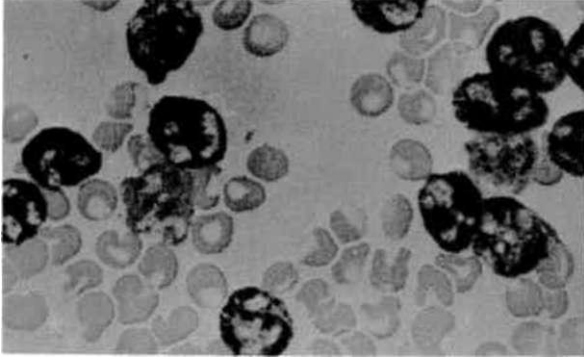
Şekil: 15. AML de PAS



Şekil: 18. Hairy Cell L. (Wright boyası)

Kemoterapi alan lösemili hastalarda mukoza infiltrasyonu ve nötropenin birlikte olması sonucunda gram (→) enterik bakteriemi (hastanın kendi barsak florası ile enfekte olması) sık görülür. Bundan korunmada da yarı steril diyet, hastanın florasının antibiyotiklerle yok edilmesi kullanılmaktadır. Ayrıca hastanın vücut direncini arttırmak amacıyla iyi beslenmesine önem verilmelidir.

Trombositopeni ve dissémine intravaskülerkoagülasyon nedeniyle ortaya çıkan cilt ve mukoza kanamaları hayatı tehdit edici mahiyet alabilir. Platelet transfüzyonları (m² ye 10 Ü) kanamayı durdurur. Dissémine intravasküler koagülasyon saptandığında, heparin + antitrombin III infüzyonu ve plazma infüzyonları ile tedaviye çalışılır.



ALL, ANLL ve KML de hiperlökositoza bağlı lo kostaz sonucu stüpor, koma, papillödem, priapizm gelişebilir. Sitolitik ilaçlar, lokoferez ile bu komplikasyonlar önlenabilir.

Tablo 12)

ANLL Tedavisinde Düşük Doz Aleksan Tedavisi

10 mg/gün Aleksan s.c. veya iv 14 gün devam

Nükleik asit yıkım ürünü olan ürik asit, düşük PH da çöker. Normalde günde 300-500 mg idrarla atılan ürik asit, tedavisiz lösemi veya relapslarda çok artar ve idrardaki konsantrasyonunun çok yüksek rakamlara ulaşması ile renal tübülülerde çökerek, renal yetmezliğe yol açar. Önlem olarak bol su ve Allopurinol verilmelidir. Eğer nefropati başlamışsa idrar, sodyum bikarbonatla alkalileştirilebilir. Mannitol diürezisi, ureteral lavaj ve hemodializ uygulamaya dek gidilebilir.

KAYNAKLAR

1. Barret, A.S.: Bone marrow transplantation in the management of the patient with acute myeloblastic leukemia in remission, *Haematology Reviews*, 1:1, 1986.
2. Canstaigne, S., Daniel, M.T., Tilly, H., et al: Does treatment with ARA-C in low dosage Cause Differentiation of Leukemic Cells. *Blood*. 62(1): 85. 1983.
3. Clarkson, B.: Acute leukemias; Principles of Internal Medisan. Harrison, tenth edition, 1983, sayfa 798.
4. Clarkson, B., Ellis, s., Little, C., et al: Acute lymphoblastic leukemia in adults, *Seminars in Oncology*, 12 (2): 160, 1985.
5. Crist, W.M., Grossi, C.E., Pullen, D.I., et al: Immunologic markers in acute lymphocytic leukemia *Seminars in Oncology*, 12 (2): 105, 1985.
6. De Gruchy, g.c: Acute leukemias: Clinical Haematology in Medical Practice, fourth edition, 1978, sayfa 444.
7. Durrant, J.: Curing ALL with drugs, *Haematology Reviews*, 1: 37, 1986.
8. Esterhay, R.J., Wiernik, P.H., Grove, W.R.: Moderate dose Methatrexate, Vincristine, Asparaginase and Dexamethasone for treatment of adult acute lymphocytic leukemia, *Blood* 3(2): 334, 1982.
9. Foon, K.A., Schroff, R.W., Gale, P.P.: Surface markers on leukemia and lymphoma cell: Recent advances, *Blood* 60(1): 1, 1982.
10. Gorin, N. C., Herve, P., Aegerter, P., et al: Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission, *Br. J. Haematol*, 64: 385, 1986.
11. Gorin, N.C., Herve, P., Aegerter, P., et al: Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission, *Br. J. Haematol*, 64: 385, 1986.
12. Gale, R.P., Foon, K.A., Cline, M.J., et al: Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia, *Ann. Int. Med.* 94: 753, 1981.
13. Kruger, A., Smith, A.G.: Current chemotherapy of AML. Kill or Cure, *Hematology Reviews*, 1: 15, 1986.
14. Leyden, M., MANOHARAN, A., BOYD, A.: Low dose Cytosine Arabinoside: partial remission of acute myeloid leukemia without evidence of differentiation induction, *Br. J. Haematol.* 57: 301, 1984.
15. Prentice, H.G., Grob, J.P., Brennen, M.K.: Bone marrow transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, *Haematology Reviews*, 1: 49, 1986.
16. Robert, K.H., Hellestrom, E., Tinhorn, S., et al: Acute Myelogenous Leukemia of Unfarourable Prognosis treated with retinoic acid, vitamin D3 Arabinoside, *Scand. J. Haematol. Supp.* 44, 34: 61, 1986.
17. Thiel, E., Rpd, H., Ihuh, D., et al: Multimarker Classification of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for further T subgroups and evaluation of their clinical significance, *Blood* 56(5): 759, 1980.
18. Wintrobe, M.M.: Acute lymphoblastic leukemia, clinical Hematology, eight edition, 1981, sayfa 1507.
19. Wintrobe, MJVL: Acute myeloid leukemia, Clinical Hematology, eight edition, 1981, sayfa 1536.