

**SON YILLARA AİT LEUKEMİA TEDAVİSİNDE YENİ BİR  
PROBLEM OLARAK ORTAYA ÇIKAN CENTRAL  
NERVOUS SYSTEM LEUKEMİA'SININ PROFİLAKSİSİ**

**Dr. Oya Tüfekçioğlu (\*)**

Çocukluk çağı lösemileri hemen de hiç değişmeyen bir şekilde akut seyirlidirler. Kronik formalara fevkalâde nadiren rastlanır. 1970-1974 yılları arasında, kliniğimizde 35 akut lösemi vakası tedavisi ile uğraştık. Bu çaba dünyanın her yerinde olduğu gibi, bizim karşımıza da yeni bir problem çıkardı. Özellikle 1965'den sonra tatbikine başlanılan ikili sitotoksik ilâçların yardımı ile komplet remisyonların hem oranı artmış, hem de survi süresi ortalama olarak 3 senenin üstüne çıkmıştır. Bu iki neden, tedavi altındaki lösemi'lilerde residivlerin nisbetini çok aşağı seviyelere düşürdüğü için hastaların daha uzun yaşamaları, bu işle uğraşan hekimleri yeni bir problemle karşılaştırmıştır. Bu durum santral nervös sistem (C N S L) Lösemilerinin daha sık olarak rastlanmasına yol açmış ve bir çok hastaların hakiki residiv olmadan kaybedildikleri görülmüştür. Diğer büyük hematoloji servislerinde görüldüğü gibi bizim servisimizde tedavi edilen hastalar arasında da aynı durumla karşılaşıldı. Mortalite oranı bir gurup tedbirlerin alınmasını icap ettirecek derecede önemli görülüyordu.

Zaman zaman akut lösemili hastaların çevre sinirlerinde veya merkezi sinir sistemlerinde, bu alanların da lösemik proces'e iştirak ettiklerini belirten arazlar görülür. Bu alanlara: 1). Lösemik hücreler infiltre olabilir veya 2). Lokal birikme ile sinir sistemi yapısı üzerine tazyik etkisi vukua gelebilir. Akut lenfoblastik lösemili bulunan ve kemoterapi ile gittikçe artan nisbetler içinde remisyonu giren, aynı zamanda survi'leri çok uzayan çocuklar arasında sinir sistemi komplikasyonları çok görülmektedir. Böyle çocuklarda, aynı zamanda remisyonun devamı sırasında meningeal lezyonlara rastlanır. (Kan ve kemik iliğinin normalliği durumun en kati ispatıdır.) İlk tedaviden çok sonra (mesela Bernard'ın bir vakasında 6 yıl nihayetinde) bu nevi sinir sistemi komplikasyonları ile karşılaşıldığı görülmüştür.

---

(\*) II. Çocuk Kliniği (Şef. Dr. Necdet Özlem).

Evans, Gilbert ve Zandstra (1970) çoğunda hastalığın lenfoblastik formu olan 209 çocukta merkezi sinir sistemi lösemisini incelemişler ve bütün insidansı % 5 bulmuşlardır. Araştırmaları neticesi, ortalama yaşama süresi, ilk menenjeal epizoddan itibaren 9 aydır. C N S semptomları ilk 24 ay içinde ayda % 3,8, 2 ci 2 yıl içinde ayda % 2, 4 yıl yaşayanlarda % 75 dir. Bu suretle uzun survinin santral sinir sistemi lösemisi rizkini arttırdıklarını göstermişlerdir. Melhorn ve birlikte çalışanlar (1970) survi uzadıkça santral sinir sistemi lösemisinin daha sık görüldüğü müşahedesini doğrulamışlardır.

Uzun survinin C N S lösemisinin ortaya çıkışında başlıca neden olması dolayısıyla son senelere ait lösemi de tatbik olunan çeşitli tedavi yöntemlerinden bahsetmeyi uygun bulduk.

#### SON 10 YILIN İLK YARISI İÇİNDE LÖSEMİ'DE TATBİK OLUNAN ÇEŞİTLİ TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN ÖZETİ

1965'den sonra, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin tedavisi için özel bir yöntem (Total Therapy) kabul edilmiştir. Bu tedavi programında, ilk planda, etkili antilösemik ilaçlardan birkaç tanesinin aynı zamanda kullanılması ile en uzun komplet remisyonun sağlanması amacını güttüğü bir gerçektir. Yalnız hasta çocuğun sağlık durumundaki ağırlık derecesi mutlaka hesaba katılmalıdır. Bu maksatla, total tedavi planının ilk safhasında, lösemili hastayı toksik gastroentestinal reaksiyonlara ve bir kemik iliği depresyonuna mümkün olduğu kadar daha az maruz bırakmak maksadıyla, süratli olarak tedavi yönteminin ikinci fazına geçilmez. Prednison ve Vincristine Sulfate, başlangıçta kullanılacak hızlı bir antilösemik etkiye sahip olan, kusma, mukozal ülserasyon, lökopeni, trombositopeni gibi komplikasyonlara pek yol açmayan en seçkin iki ilaç sayılır. Söz konusu ilaçların ve bunlara eklenen antibiotiklerin tatbiki ile infeksiyonlardan kurtulan, kanamaları duran, beslenme durumları düzelen yani kısmi bir remisyonuna giren lösemili çocuğa birkaç hafta sonunda artık tedavi yönteminin ikinci fazını (Intensive Therapy) uygulama zamanının geldiğine hükmedilir. Bu dönem, bir hafta müddetle yüksek dozda antimetabolit ilaçların her gün oral veya parenteral yollardan verilmesine inhisar eder. Amaç, antilösemik ilaçların vücuda maksimum bir seviyede yayılımını başarmaktır.

Total tedavi yönteminde aynı antimetabolitleri aynı yollardan kullanmak zorunluluğu yoktur. İlerde de görüleceği üzere bu ilaçlar ve verilmiş şekilleri değişebilir.

T A B L O I

Acute Lymphocytic Leukemia'lı Çocuklarda Diğer Total Tedavi Yöntemleri İle,  
Elde Edilen Survi Sonuçlarının Mukayesesi

Referance	Yapılan Tedavi		Hasta Sayısı	% C R hastalar	CR ortalama devamı ay	HR ortalama devamı ay	ortalama survi ay	5 yıllık survi gösteren hasta	5 yıllık şifa gösteren hasta
	Remission Tevlidi	Remissionun Devamı							
Freidreich ve ark	Pred	MP	92	60	....	7	12	....	...
Frei ve ark.	Pred+MP	Kombine Mtx, MP intratekal Mtx	166	82	....	7	13	....	...
Zuelzer	Pred+MP	Cyclic Pred, Mtx, MP	175	...	....	11	17	7	6
Acute Leukemia Group B4	Pred+VCR	Intermittent Parenteral Mtx	22	84	....	11	27	....	...
Acute Leukemia Group B5	Pred+VCR	Intermittent Oral Mtx	20	96	....	10,4	...	....	...
Nagao ve ark.	Pred+VCR	Haftalık Mtx intravenoz	36	90	....	7,7	...	....	...
Saunders ve ark.	Pred+MP	Müteakib gün MP, Mtx, cyclo VCR	71	94	....	12 (total)	17	4	...
Krivit ve ark.	Pred+Mtx veya MP	Cyclic veya müteakib günde Mtx, VCR, Pred Cyclo, MP	229	72	....	....	...	....	12
Willoughby-Laurie	Pred+MP	Cyclic Mtx, Cyclo, MP	31	100	13	13	20	3	2
Henderson-Samaha	Pred, VCR MP, Mtx	Aynı kombinasyon	35	91	....	13,5	33	2	2
Total Therapy 1-2	Pred+VCR	Kombine Mtx veya MP, Cyclo, VCR, CNS radiation - 500 rads	15	87	8	14	20	2	2
Total Therapy 3	Pred+VCR	Kombine Mtx, MP Cyclo, VCR, CNS radiation 1200 rads	26	92	15	22	35	6	5

CR = Complete Remission; HR = Hematological remission; Pred = Prednisone veya Prednisolone; MP = Mercaptopurine; Mtx = Methotrexate; Cyclo = Cyclophosphamide; VCR = Vincristine Sulfate; CNS = Central Nervous System

Total tedavi yönteminin 3'cü fazını medulla spinalis'in irradiasyonu olayı teşkil eder. Bu işlemin tatbik nedeni, kan-liquor bariyerini tam olarak geçemiyen antilösemik ilâçların yok etme etkisinden kurtulan, santral nervös sistem alanındaki lösemik hücreleri de tamamen ortadan kaldırmaktır. Aksi takdirde lösemili çocuğu esas hastalığın adeta tekrarlanması şeklinde telakki edilebilecek kadar önemli ve tehlikeli bir komplikasyon sayılan santral nervös sistem lösemisinin, günün birinde bütün semptomları ile tezahür etmesi tehdidi ile karşı karşıya bırakılmış olunur.

Total tedavi yönteminin 4'cü ve son safhası çeşitli kemoterapatik-lerin ayrı ayrı kombinasyonlar halinde ve 2-3 sene süre ile kullanılmalardan ibarettir. Geniş incelemeleri ile, Tbc basilleri ile insan lösemik hücrelerinin rejenerasyon zamanları arasında bir yakınlık ve uyarlılık bulunduğu kanısına varan araştırmacılar Tbc de olduğu gibi, lösemide de uzun süreli kemoterapiden daha büyük bir fayda beklemişlerdir. İdame tedavisinde zamansız kesilen ilaçların, lösemi vakalarının daha büyük çoğunluğunda ve değişik süreleri müteakip residivlerin belirmesine sebep oldukları müşahede edilir. Bu müşahedeler 2-3 sene süreli uzun idame tedavisi taraftarlarına hak verdirmektedir.

Muhtelif araştırmaların total tedavi yöntemleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo 1'deki cetvelin tetkikinden de anlaşılacağı üzere; 41 vak'alık total tedavi 1-2-3 gurupları ele alınmış. Vak'a sayısı 1'ci gurupta 3, 2'ci gurupta 12 (Total therapy 1-2 15 vak'a), 3'cü gurupta 26'dır. Bütün vak'alar Prednisone-vincristine ile remisyona sokulmuş, remiyon husule geldikten sonra kombine tedavi tatbik olunmuştur. İdame tedavisi olarak 1'ci guruptaki 3 vak'aya sadece mercaptopurine ve haftada 1 defa 1 v Vincristine, cyclophosphamide zerki yapılmıştır. 2'ci grubu teşkil eden 12 çocuğa ya hergün mercaptopurine verildiği yahut her hafta methotrexate ile birlikte vincristine, cyclophosphamide kombinasyonu yapıldığı görülmektedir. Bu uygulama 2 haftada bir tekrar edilmiştir. Total therapy 1-2 deki 15 lösemiliye remiyon safhasında ve bütün serobrospinal axis alanına 500 rads Cobalt teletherapy tatbik edilmiştir. Geriye kalan ve çoğunluğu teşkil eden 3'cü guruptaki 26 vak'aya intensive terapi gayesiyle (1-2 guruplardan farklı olarak) 1 hafta süre ile yoğun mercaptopurine, methotrexate ve cyclophosphamide verilmiştir. Müteakiben de her gün mercaptopurine almak ve haftada bir kendilerine methotrexate, cyclophosphamide ve vincristine yapılmak suretiyle idame tedavisi altına alınmışlardır. Son gurubun bütün vakalarına C N S lösemi'yi önlemek amacıyla serebrospinal aks

üzerine 1,200 rads cobalt teletherapy tatbik olunmuştur. Total therapy 1-2 gurubunda komplet remisyon oranı % 87,3 cü gurubunda ise % 92 dir. Beş yıllık survi ve beş yıllık şifa gösterenler; ilk guruplarda 2 şer tane, 3 cü gurupta ise 5 yıllık survi: 6,5 yıllık şifa gösteren hasta sayısı 5'dir. (5 yıllık survi: Hastalık durumu hiç bir şekilde göz önüne alınmadan, hastanın teşhis konulduğu tarihten itibaren 5 sene müddetle yaşaması anlamını ifade eder. 5 senelik şifa: Hastanın tedavi edilmesini müteakip, lösemi ile ilgili herhangi bir belirti arz etmeden en az 5 yıl hayatta kalmasıdır.)

Total therapy 1-2-3 guruplarındaki vakalarda kontroller esnasında karşılaşılan toksik reaksiyonların lökopeni, trombositopeni periferale nöropatiler, hematüri, kaylar ve mukosal ülserasyonlar olduğu görülmektedir. Bütün bu toksik reaksiyonların, verilen ilacın dozunu ayarlama yoluyla vakaların büyük çoğunluğunda sahneden silinebilmeleri tesbit edilmiştir.

16 vak'ada menenjeal lösemnin hematolojik relapsdan evvel tezahürü araştırmacıların hayretine yol açmıştır. Bu komplikasyonun zuhur ettiği hastalara intratekal methotrexate ve kranial x ray radyasyonu yapılmıştır. Vakaların bir tanesi mesane fibrosisi, diğeri ise santral isnir sistemi lösemisi nedeniyle ölmüşlerdir.

Total therapy 1-2 gurubunda 5 senelik survi ve şifa gösteren 2 vak'anın komplet remisyonu 81 ve 83 aydan beri sürdürdükleri (7 sene yakın bir süre) açıklanmıştır. Bu vak'alardan birinde 18 ay, diğeri ise 38 aydan beri herhangi bir tedavi tatbik olunmadığı dikati çeker.

Total therapy 3 gurubunda ise remisyona giren 24 çocuktan 5 tanesinde bu durumun (komplet remisyonun) 66-76 aydanberi devam ettiği ve bu vakalara 42-43 aydır herhangi bir tedavi yapılmamakta olduğu görülmektedir. Buna mukabil 71 aydır hematolojik remisyonda bulunan 6 vakadan 24-33 ay arası süre ile komplet remisyon gösteren lösemililerde tedavinin durdurulmasına rağmen hiç birinde relaps müşahade edilmemiştir. Bu durumda karşımıza tedavinin ne zaman sona erdirilmesi gibi yeni bir sorun ortaya çıkmaktadır. Bu konuyu inceleyen Burchenal, Krivit ve arkadaşları olmuştur.

Burchenal hastanın 7 senelik survi gösterdiği ve en azından son 4 sene müddetle lösemi belirtileri arz etmediği vakalarda kemoterapiyi durdurmayı tavsiye eder.

Krivit ve arkadaşları en azından 2,5 yıldır lösemi belirtisi göstermeyen 15 hastalarından 8 inde tedaviyi durdurmuşlar, 7 sinde ise sürdürmüşlerdir. Aradan geçen 2 sene sonunda bu 2 gurup vaka arasın-

da müşahede olunan relaps oranı farklı olmamıştır. Total kemoterapi yapılan 3'cü guruptaki 6 lösemilide de remisyon sürelerinin 24-33 ayı bulduğu devrede ilaca son verilmiş ve 4 sene süre ile relaps görülmemiştir.

Tablo 1'deki diğer araştırmacıların kombine tedavi yöntemlerini inceleysek:

Prednisone, methotrexate ve mercaptopurine ile siklik tedavi altına alınan Zuelzer'in 175 vak'asından 6'sının 5 yıllık şifaya girdikleri görülmektedir.

Ayrı bir siklik tedavi yöntemine (Willoughby Laurie) uyularak bakılan 31 akut lefoblastik lösemi vak'asında ise 4 çocuğun sırası ile 38,41,61 ve 73 aylık komplet remisyon gösterdikleri dikkati çeker.

Krivit ve arkadaşlarının ayrı tipte siklik tedavi ile sürdürdüğü 229 vak'alık bir gurupta ise 12 çocuğa 5 yıl ve daha uzun süre komplet remisyonlar sağlandığı görülür.

İntensive bir kombinasyon kemoterapisinin uygulandığı 35 akut lenfoblastik lösemili çocuktan (Henderson ve Samaha) 2 tanesi, 5 yıllık lösemi belirtisiz bir hayata kavuşmuşlardır.

5 yıllık şifa gösteren lösemili çocuklarda, uzun zaman alınan antilösemik ilaçların ve yapılan serebrospinal radyasyon tedavisinin etkisi ile bazı büyüme ve sağlık problemlerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Bu incelemeye dahil vak'alar arasında, tedavi sürdürülürken genellikle uzamada bir duraklama tesbit edilmiştir. Bununla beraber ilacın tamamen kesilmesini müteakip, bu çocukların tekrar hızla uzadığı ve arkadaşlarınıninkine eriştiği söylenmektedir. Yalnız ilacın kesilmesinden sonra da boy kısalığının devam etmesi veya boy uzunluğunun antilösemik tedaviden hiç etkilenmemesi de ihtimal dahilindedir. 5 yıllık şifa gösteren bütün çocukların sağlık durumlarının çok iyi olduğu ve yaşlarının normal aktivitelerine sahip oldukları dikkati çekmektedir. Total therapy 1-2-3 gurubundaki 5 yıllık şifa gösteren 7 çocuktan 5 tanesinde, ilaçlara devam süresi boyunca boy uzamasının yaşladığı tesbit edilmiştir. Tedavinin durdurulmasını müteakip, bunlardan 3'ü aradaki farkı telâfi etmişler, diğer ikisinin ise (birinde mevcut karaciğer hastalığı dolayısıyla, diğerinde ise aşikâr bir sebep olmadan) boy kısalığının devam ettiği görülmüştür.

Netice itibariyle 1965 yılından beri uygulanmaya başlanılan farklı tedavi yöntemlerinin daha müsait sonuçlar vermekte oldukları görülmektedir. Komplet remisyonun süreleri uzamakta ve % 50 oranında 5 yıllık şifa sağlanması haklı olarak beklenmektedir. 5 yıllık şifa sağlanan lösemili hastaların bazılarında nihayet bir relapsın çıkması

gibi tlihsiz bir netice her zaman için beklenebilir. Bununla beraber akut lösemi gibi fatal bir hastalıkta 5 senelik bir iyileşme sağlanması ihtimaline karşı, bazı toksik reaksiyonlarla karşılaşılması ve devamlı bir iyiliğin elde edilememesi gibi kötü sonuçları gözde fazda büyütmemek icap eder.

*Lösemililerde merkezi sinir sistemi komplikasyonu ve klinik-lâboratuvar bulgular :*

Akut lenfoblastik lösemi'li hastaların % 65'inde, akut myeloblastik lösemili vakaların % 50'sinde otopside dura'nın lösemik hücrelerle infiltrasyona uğradıkları müşahede edilmiştir. Araknoid infiltrasyonu daha seyrektilir. (Akut lenfoblastik lösemi de % 40, akut myeloblastik lösemide % 20 den az). Subaraknoid lösemik hücre infiltrasyonları serebrospinal sıvının akımını bozarak basınç artması ve hidrosefalusa sebeb olabilirler. Dura infiltrasyonlarının dura venlerinden ve komşu kemik iliğinden çıktığı söylenir. Lösemik hücreler araknoidi, duradaki sinir ve kan damarları çevresindeki dokulardan gelerek infiltre ederler.

Kortikosteroidler dışında bilinen antilösemik ilâçlar kan-liquor engelini geçemez. Lösemik hücreler menekslere bir defa girdimi sistemik tedaviye rağmen burada çoğalmak kabiliyetindedirler. Bu sebeple idame tedavisi esnasında, remisyon devam ederken menenjeal lösemi ortaya çıkabilir. Menenjeal lösemi, lösemi tanısı sırasında mevcut olabileceği gibi nadiren kemik iliğinde lösemik belirtiler olmadan önce ortaya çıkar.

Lösemik proces'in zaman zaman merkezi sinir sistemini özellikle meneksleri de istila edebileceği katiyetle anlaşılmıştır. Ve bu alanda bilgiler oldukça eskidir. Hastalığın meydana getirdiği klinik tablonun daha aşikâr şekilde tanınmasına mukabil liquor bulguları konusunda gördüklerimiz o derece kati sayılmaz. Meselâ Wintrobe'un kitabında menenjeal lösemi tedavisinden bahsedilirken, liquordeki lökosit sayısı mm<sup>3</sup> de 10'un altına ininceye kadar methotrexate tedavisinin devamı zaruretinden bahseder, ve liquor de lösemik hücre bulunup bulunmadığı hakkında hiçbir şey söylemez.

Klinik olarak sendrom: baş ağrısı, bulantı, kusma ve letarji ile karakterlidir. Bazen hiperirritabilite, hallusinasyonlar, katotonik depresyon ve oryantasyon bozukluğu gibi psişik belirtiler de görülebilir. Hastalık tedavi edilmezse görme bozuklukları, konvulsiyonlar ve koma gelişir. Fizik bulgular: papilla ödemi, refleks değişiklikleri, ense sertliği ve kafa çifti felçleridir. En sık facial sinir tutulur. Daha az sa-

yıda hastada nistagmus ve ataksi ile birlikte arka çukur lezyonları veya hemipleji ile birlikte konvulsiyon ve serebral hemisfer hastalığı olabilir. Çok az sayıda hastada hiperfaji, obesite ve saldırgan tipte davranış bozukluğundan meydana gelen hipotalamik sendrom gelişebilir. Kranium radiografilerinde sütürlerde genişleme, lokal kemik erezyonu, dorsum sella'da incelmeye görülebilir.

Menenjeal lösemi vakalarının % 10'u semptom vermez ve serebrospinal sıvının rutin tetkiki sırasında teşhis konur.

*Liquor Bulguları* : Serebrospinal sıvının tetkikinde lösemik hücrelerin varlığı en karakteristik bulgudur. Fakat bununla beraber bazı hastalarda liquor lökosit sayısında artma olmaz. Akut lenfoblastik lösemi'li hastaların liquor'ünde mm<sup>3</sup> de 4'den fazla hücrenin bulunması menenjeal lösemi'yi teyit eder. Menenjeal lösemi'de proces'in oturduğu yere göre liquor'deki lösemik hücre sayısının değişmesi ihtimali akla gelebilir. Meselâ menekslerin üzerinde veya dura'da mevcut infiltrasyonlar belkide liquorde bol miktarda hücre akışına sebep olamaktadırlar. Araknoid alanında ki yayılmış proceslerin bu hususta daha bol hücre sağlaması mümkündür.

Basınç hemen hemen hepsinde artmıştır. Bazen tek bulgu olabilir. % 55 vak'ada liquor şekeri düşüktür. % 20 vak'ada protein yüksektir.

*Santral nervös sistem lösemi profilaksisi :*

Akut lenfoblastik lösemi'li bulunan ve kemoterapi ile gittikçe artan nisbetler dahilinde remisyona giren ve survileri çok uzayan çocuklar arasında sinir sistemi komplikasyonunun fazla görüldüğünden bahsetmiştik. Merkezi sinir sistemi lösemisi olmayan hastalarda ortalama yaşama süresinin 24 ay, menenjitte vak'alarda ise sadece 8 ay olduğunu görmekteyiz. Bu komplikasyon husule geldikten sonra survi üzerine kötü tesiri vardır. Bu durumda menenjeal komplikasyonu önleme amacını güden bir tedavi profilaksisinin de, lösemi genel tedavi yöntemine sokulması zaruretinin ortaya çıktığı söylenebilir.

Medical Research Council (M R C) de tavsiye edilen en son tedavi yönteminde, bu gaye ile lösemilere aynı zamanda intratekal methotrexate'de yapılmaktadır. Sinir sistemi komplikasyonlarından korunma profilaksisi, genellikle esas tedavinin 16-21 inci haftaları arasında tatbik edilir. (Doz vücut yüzeyi m<sup>2</sup> si başına 8 mg) olarak hesaplanır ve haftada bir olmak üzere 5 hafta müddetle devam edilir.

Crowther, Cytosine Arabinoside'in de aynı maksatla intratekal şekilde kullanılabileceğini (30 mg/m<sup>2</sup>) açıklamıştır. Profilaktik olarak bir doz halinde radioterapi'de uygulanabilir.



Aur ve arkadaşları profilaktik tedavinin etki derecelerini göstermeye muvaffak olmuşlardır. Bu çalışmalara göre, direkt olarak merkezi sinir sistemine yönelmiş hiçbir tedavi yapılmayan ve remisyona giren 42 çocukta sonradan 39 residiv görülmüş ve bunların 35'inde sinir sistemi lösemisi tesbit edilmiştir. Söz konusu çocuklar arasındaki 25 vak'ada nüks ile ilgili ilk belirtilerin 1-39 ay sonra ortaya çıktıkları görülmüştür.

Diğer bir lösemi grubunda, remisyonun erken safhalarında menenjeal lösemiye önlemek amacıyla, kraniospinal radioterapi 500-1.200 rads yapmışlar. Bu grubun remisyona giren 37 vakasından 30'unda residiv görülmüş ve nüks gösteren vakalardan 29'unun remisyonun 2-28 inci ayları arasında vukua gelen merkezi sinir sistemi lösemisi bulunduğu tesbit edilmiştir. Nüksün ilk belirtilerinin merkezi sinir sistemine ait olduğu vakalar 16 idi (% 53). Söz konusu 2 gurup arasında neticeler bakımından farkın çok büyük olmadığı aşikârdır.

Yeni yayınlanan bir hastalar grubunda, Aur ve arkadaşlarının profilaksi için kombine bir metoda başvurdukları görülür (Radioterapi-İntratekal methotrexate) Radioterapi erken safhada tatbik olunmakta, intratekal, methotrexate tatbikine ise 6-8 inci haftalar arasında başlanılmaktadır. Radioterapi Cobalt (CO<sup>60</sup>) menşeli sadece tek bir doz halinde yapılır. Methotrexate miktarı 12 mg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanır ve haftada 2 defa olmak üzere 5 doz halinde verilir. (M R C araştırmadaki miktardan takriben % 30 fazla). Böyle bir tedaviye alınan 35 akut lenfoblastik lösemili çocuktan 30'u remisyona girmişler. Bunlardan 20 tanesinde remisyonun 23-30 aydan beri arızasız devam ettiği görülmüştür. Bu 30 vakadan sadece 3 hastada remisyonu C N S lösemisinin bozduğu sabit oldu. Bu büyük bir başarı sayılabilir. Elde edilen sonuçlar intensive tedavide menenjeal lösemisinin önlenmesi bakımından yapılacak, tavsiye edilen şekildeki bir profilaktik tedavinin değerini gerçek şekilde ortaya koymaktadır.

Holland ve Glidewell profilaksi için ayrı bir metod tavsiye etmişlerdir. Akut lösemili hastanın, teşhis edilip sistemik tedaviyi başlanıldığı gün 12 mg/m<sup>2</sup> intratekal methotrexate yapılır. 8'ci ve 5'ci günlerde aynı doz tekrarlanır.

*Methotrexate'in sinir sistemi üzerine toksik etkisi ve gene komplikasyonları :*

Back, Bagshawe ve arkadaşları, Pasquinucci gibi bir takım yazarlar, intratekal methotrexate'in lösemik menenjitte kullanılması halinde ciddi nörolojik reaksiyonlara sebep olduklarını açıklamışlardır.

Bu yazarların yayınladıkları iki vak'ada: merkezi sinir sistemi profilaksisi olarak yapılan 12 mg/m<sup>2</sup>'ye intratekal methotrexate'in 5'ci seansından sonra 1'ci vak'ada: bütün ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin zayıflaması, hatta sağ fasial sinir alanına da yayılan parezis, 2'ci vak'da: derin tendon reflekslerinde artma ve bilateral klonus belirtisi ile beraber spastik bir paralizis görüldüğü açıklanmıştır. Bu vak'alarda liquor muayenesi ve liquor'un bakteri ve fungus bakımından tetkikleri normal bulunmuş, birinci vakada servikal spinal aks üzerine radyasyon yapıldığı ve hastaya prednisone verildiği halde bulgularda değişme olmamıştır. Her iki vak'ada da husule gelen parezis ve paralizis halinin hiç değişmeden devam ettiği açıklanmıştır.

Ayrıca Kay ve arkadaşları 3-24 yaşları arasında bulunan akut lenfoblastik lösemi'li hastalarında intratekal methotrexate profilaksisi esnasında veya intratekal methotrexate tatbikinin bitiminden kısa bir süre sonra Back ve Bagshawe'in söz konusu ettikleri komplikasyonlar dışında konfüzyon, irritabilite, somnolans, ataksi ve 2 vak'ada major epileptik akselerle müterafik demansia ve ayrıca 1 vakada koma ve ölüm müşahade ettiklerini açıklamışlardır.

Böyle durumlarda teşhis konur konmaz hastaya verilecek Folic ve folinic asit preparatlarının, sendromun ilerlemesini durdurması mümkündür. Bununla beraber kalıntı defektlerinin (kısmi körlük ve gerilik) bir değişikliğe uğramaması olağandır.

Bu alanda yapılacak daha geniş deneyler, metotrexate'e karşı ortaya çıkan toksik reaksiyonların evvelden tahmin edilemeyeceklerini herhalde daha geniş olarak göstereceklerdir.

Methotrexate'in bizzat sinir sistemi üzerine toksik etkisinden başka, ilâca ait genel komplikasyonlar da dikkati çeker.

İlâca ait kemik iliği toksisitesi, ağız ülserasyonları eskiden beri bilinmekte idi. Uzun devamlı kullanılması sonucu, son zamanlarda renal toksisite Condit ve arkadaşları (1969) ve karaciğer harabiyeti konusunu da Dahl ve arkadaşları (1971) de ortaya çıkardılar. Bunların dışında, metotrexate tedavisi esnasında görülen akciğer komplikasyonlarını Clarysse ve arkadaşları (1969) ve Robertson (1970) de açıklamışlardır.

Robertson (1970) akciğerlerde akut granulomata patolojik görünümü arzeden, fatal bir methotrexate intoksikasyonundan mütevellit respiratuvar hastalık gösteren bir vaka yayınlamıştır. Görülen fatal pnömonitis'in nedeni aşikâr olarak belli değildir. Araştırmalarda herhangi bir organizmin bulunmayışı infektif bir nedenin varlığını ta-

mamen ortadan kaldırmaz. Çünkü methotrexate'in immunosupressiv bir tesiri bilinmektedir. Kemik iliği bir remisyona hali içinde bulunduğuna göre, lösemik infiltrasyon ihtimali, muhtemelen bir sebep olarak ele alınmaz. Bununla beraber sık rastlanılan mitotik hücreler bu ihtimali tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Clarysse ve arkadaşları (1969) tedavi ettikleri vak'alarda, methotrexate'in allerjik bir reaksiyona yol açabildiği fikrini ortaya atmışlardır. Remisyona giren 7 lösemi vak'alarından birinde yapılan akciğer biopsisinde, yukarıda söz konusu dilen hastadaki belirtilere benzer değişikliğe rastlanıldığını bildirmişlerdir. 1969 yılında yayınlanan bir grup lösemi vakaları arasında da akciğer komplikasyonundan ölen 3 vak'a yayınlanmıştır. Buna karşılık uzun zaman çok daha yüksek dozda methotrexate ile tedavi olunan 190 trofoblastik tümörlü hastalardan hiç birinde böyle bir komplikasyon müşahede edilmediği açıklanmıştır.

Halen akut lösemi vakalarında, methotrexate tedavisine uzun zaman devam edilmesi halinde her zaman için bir granulomatöz pnomoni ile karşılaşılması beklenebilir. Afetin esas sebebi meçhuldür. Allerjik bir etyolojiye sahip olduğu iddia edilemez. Tedavisinde kortikosteroidlerin bir rol oynayıp oynamadığının tesbiti gerekir.

#### *Santral Nervös sistem lösemi tedavisi :*

Santral sinir sistemi lösemisinin tedavisinin esas metodları; irradiasyon ve antilösemik ilâçların intratekal verilmesi veya her iki tekniğin birlikte kullanılmasıdır.

Radioterapi ciddi epilasyona sebep olur. Bununla beraber intratekal ilacın az geçtiği sistemlerde veya serebral cevherin içindeki lösemik depoları tahrip eder.

Intratekal methotrexate en seçkin ilâçtır. 15 mg/m<sup>2</sup> methotrexate ile hecmeler kontrol altına alınabilir. 50 mg/m<sup>2</sup> cytosine arabinoside de kullanılır. Yalnız intratekal methotrexate tedavisinde iyileşme oranı % 78,1000 rads'lık radioterapiye cevap % 92'dir. Her iki tedavinin kombinasyonunda % 100'dür. Radioterapide ortalama cevap süresi 52 gündür. Methotrexate ile 87 gün, her ikisinin birlikte kullanılmasında 96 gündür.

Her şekilde yapılan tedavilerden sonra yeni bir menenjeal lösemi halinin ortaya çıkması beklenebilir. Bu tezahür müddeti ortalama 3 ay kabul edilebilir.

*Materyel*

Vak'a sayımız 35 olup, hepsi kendi servisimizden alınmıştır. 2 vak'a stem cell lösemi, diğerleri akut lenfoblastik lösemidir.

*Vak'aların yaş ve cinse göre dağılımı*

**TABLO II**

YAŞ	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CİNS	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K
<b>VAK'A</b>											
<b>SAYISI</b>	3 2	1 -	7 2	2 -	4 1	2 2	3 -	1 1	1 -	- 2	1 -
<b>TOPLAM</b>	5	1	9	2	5	4	3	2	1	2	1

*Vak'alarımızda aylara göre survi oranı*

**TABLO III**

SURVİ	1 ay	1-6 ay	6-12 ay	12-18 ay	18-24 ay	24 ay. faz.
<b>VAK'A</b>						
<b>SAYISI</b>	8	13	3	5	4	2

35 vak'amızın 7 tanesi halen hayattadır. Bu 7 vak'anın:

1 tanesi 36 aydır ilk komplet remisyonunu sürdürmektedir.

2 tanesi 21 aydır remisyonudur. (Birinde testis infiltrasyonu oldu.)

2 tanesi 17 aydır remisyonudur.

1 tanesi 13 aydır yaşamaktadır. 3 defa 2-4 aylık sürelerle remisyon bozuldu. Halen tedaviyi bırakmıştır.

1 tanesi 9 aydır remisyonudur.

2 vak'ada tedavinin devamı sırasında testiste infiltrasyon görüldü.

2 vak'ada geliş şikâyetleri mediastinal baskı arazı oldu. Akciğer grafilerinde, birinde epanşimanlı plörezi, diğerinde mediastinal tümöral kitle tesbit edildi.

5 vak'ada menenjeal lösemi müşahede ettik.

*Metod*

Vak'alarımızın büyük çoğunluğunda eldeki imkânlar dahilinde başlangıçta prednisone ve vincristine ile remisyon sağlayıp, mercaptopurine ve metotrexate ile idameye çalıştık.

Tedavi ettiğimiz 35 akut lenfoblastik lösemi vak'asında tatbik olunan tedavi yöntemleri ve elde edilen remisyon survi oranları.

*TABLO IV*

Yapılan Tedavi			Ortalama			
Remisyon Tevlidi	Remisyonun İdamesi	Hasta Sayısı	% CR hasta	Survi ay	En uzun survi	5 yıl yaşayan
Pred	MP				1-3 sene	
VCR	Mtx	35	% 71	12	2-36 aydır yaşıyor	—

Pred : Prednisone; VCR : Vincristine Sulfate; Mtx : Methotrexate  
MP : Mercaptopurine; CR : Komplete Remisyon.

35 vak'amız arasında remisyona girenler (komplet-inkomplet), remisyona girmeyenler, ilk remisyon devam süresi, menenjeal lösemi hasta sayısı residiv ve vefatlar.

*TABLO V*

Vak'a sayısı	Remisyon			ilk Remisyon devamı ay		Residiv ve vefat
	CR	ICR	Remisyona Girmeyenler	devamı ay	CNSL	
35	23	4	8	2-33	5	28

CR : komplet remisyon; ICR : inkomplet remisyon; CNSL : santral nervös sistem lösemi

Yukarıdaki cetvelde remisyona sokulamadığı açıklanan 8 vak'a-dan; 2 tanesi birinci hafta sonunda vefat etmiş, 4 tanesi ortalama 3 haftanın sonunda aileleri tarafından ısrarla evine götürülmüş, 2 tanesi fevkalâde ağır septik durumları sebebiyle ikinci hafta içinde kaybedilmişlerdir.

Söz konusu edilen bu vak'alarda tatbik olunan antilösemik tedaviden bir iyilik beklenemezdi. Bu düşünce ile bu 8 vak'ayı genel istatistikimize sokmadık.

*Vak'alarımız arasında lösemik residivlerin ortalama olarak tezahür zamanları.*

*TABLO VI*

AY	1-6	6-12	12-18	18-24	24'ün üstü
VAK'A					
SAYISI	13	4	5	3	2
%	48,1	14,4	18,5	11	7,3

Remisyona giren 27 vak'ada 5 hastanın (%18) menenjeal lösemi arazi göstermeleri dikkatimizi çekti. Menejeal lösemnin tezahür zamanları oldukça değişik bulunuyor.

Vak'alarımızda menenjeal lösemnin tezahür zamanları.

*TABLO VII*

VAK'ALAR	1	2	3	4	5
<i>Menenjeal lösemi</i>					
tezahür zamanı	10 gün	7 ay	14 ay	28 ay	8 ay

Kliniğimizde lösemi tedavisi başarıları pek sevinç verici sayılmaz. Bu hoş gitmeyen neticenin meydana çıkmasının çeşitli nedenleri vardır.

1) Ekseriya lösemililerin geç devrelerde ve ağır enfeksiyonlar içinde servisimize müracaatları,

2) Beslenme durumlarının fevkalâde bozuk bulunması (36 aydır ilk remisyonunu sürdürdüğünden bahsedilen hastamız entellektüel bir ailenin çocuğu olup beslenmesine çok dikkat edilmesi bunun en güzel örneğidir.)

3) Lüzumlu ilâçların tedarikinde karşılaştığımız müşkülât (fakir aileler pahalı ilâçları çoğunlukla alamamakta ve hastahane de bu ilâçları temin edememektedir.)

4) Hastalıkta remisyonun biraz gecikmesi halinde çoğu ailelerin sabırsızlanarak çocuklarını alıp evlerine götürmesi.

5) Remisyona giren çocukların idame tedavilerinin muntazaman yapılamaması ve,

6) Çoğunlukla İstanbul dışı vilâyetlerden gelmiş bulunan hastaların kontrol muayenelerine muntazam şekilde getirilmemeleri gibi faktörler ele alınabilir.

Santral nervös sistem lösemi'li vakalarımıza, klinik salah belirinceye, ponksiyon lomber bulguları düzelinceye kadar gün aşırı 0,2-0,3 mg/kg intratekal methotrexate yaptık. Sonradan meydana çıkan residivlerde de aynı tedavi şemasını uyguladık.

Radioterapi imkânlarımız dışında olduğundan tedavi ve profilaksi olarak kullanma olanağımız olmadı.

Halen yaşamını sürdüren ve kontrole gelen 6 hastamızdan 5 tanesine C N S profilaksisi gayesiyle M R C de tavsiye edilen 8 mg/m<sup>2</sup> ye intratekal methotrexate, haftada bir defa 5 doz halinde uyguladık.

36 aydır ilk komplet remisyonunu devam ettiren hastamızdan, özellik göstermesi nedeniyle ayrıca bahsetmeyi uygun gördük.

Şöyle ki: Beslenmesi ve bakımı muntazam olan, ayrıca tedavi ve kontrolleri hiç aksatmayan, halen 7 yaşında olan bu hastamız 3 senedir ilk remisyonunda normal yaşantısına devam ediyor. Ayrıca bu lösemili hastamıza son 6 aydır J. Bernard'ın son araştırmalarına göre tavsiye ettiği, içine merkezi sinir sistemi profilaksisini de alan reindüksiyon tedavisi uygulamaktayız.

Hasta tedavinin başlangıcında Prednisone-Vincristin ile remisyona sokulmuştu ve 3 er aylık siklik fasılalarla, kontrol altında mercaptopurine-methotrexate kullanıyordu. Reindüksiyon tedavisi, 3 er aylık aralarla hastaya bir haftalık ilk tedavisinin uygulanmasından ibarettir. Şöyle ki: Daha önce almakta olduğu ilaçlar kesilip, 1 ci gün vincristine sulfat i.v. (1 mg/m<sup>2</sup>) yapıldı. Aynı gün günde 50 mg prednisone başlandı. 2 ci gün merkezi sinir sistemi profilaksisi gayesiyle, intratekal methotrexate (12 mg/m<sup>2</sup>) yapıldı. 4 cü gün aynı doz intratekal methotrexate tekrarlandı. 7 ci gün 2 ci i.v. Vincristine yapıldı ve prednisone 1 haftada kesmek üzere azaltıldı. 3 er ay ara ile iki defa uyguladığımız bu reindüksiyon tedavisi hastamızda herhangi bir yan tesir yapmadı.

Bilakis hastayı ilk günlerden beri zorlayan hafif anemi (Hb: %60) civarında, ilk reindüksiyondan sonra yükseldi. (Hb: % 80'e kadar yükseldi.)

Hasta halen 2 ci reindüksiyon tedavisinden yeni çıkmış olup, 2 reindüksiyon arasında da olduğu gibi, Purinethol tabl (50 mg/gün), methotrexate tabl (haftada bir 15 mg) ile idamesini sürdürmektedir.

Şu anda durumu çok iyi olup, bu hasta için düşündüğümüz, Burc henal, Krivit ve arkadaşlarından çalışmalarından esinlenerek tedaviye son verip vermemektir.

Şunu da açıklamak isteriz ki bu vakamızda ve diğer hastalarımızda methotrexate tedavisinin yaptığı sinir sistemi üzerine veya genel

Vaka Protokol No.	Konulan Teşhis	Yapılan Sistemik Tedavi	Hematologic Remission	Menenqeal Leukemia ayı	Menenqeal Semp-tomlar ve Fizik Bulgular	İlk PL Bulguları	Tedaviden sonra PL Bulguları	Tedavi	Menenqeal Residiv ve Sonuç
LÜTFÜ ÜRKMEZ 1-7 yaş 4386/281	A L L	Pred+VCR MP ile idame	1 senedir devam ediyor	10. gün	Yüksek ateş, baş ağrısı, Kusma, Menenqeal, Signe'ler (+)	Renk-Berrak Tazyik-Artmış Pandy-(+) Alb 0,5 bgr Hücre-43 Şeker-% 69 Clorür-% 712 Bakteri Üremedi.	Renk-Berrak Tazyik-Normal Pandy-(+) Hücre-4 Şeker-% 76 Clorür-% 819	Gün aşırı intratekal Mtx 5 mgr 7 seans	Residiv olmadı 1 senedir CR'da yaşıyor.
HALÜK KARAGÖZ 7 yaş 2-8440/496	A L L	1. Remission Pred+MP MP ile idame 2. Remission Pred+VCR MP ile idame	1. Remissionda 7 ay - 2. Remissionda 18 ay (vefata kadar)	2. Remissionda 7 ay	Baş ağrısı, Kusma Gözdibi Peripapiller ödem	Renk-Berrak Tazyik-Artmış Pandy-(++) alb=lgr Hücre-40 Şeker-% 55 Clorür-% 712 bakteri üremedi Lenfosit+2 Blast	Renk-Berrak Tazyik-Normal Pandy-(+) 0,71 Hücre-2 Şeker-%72 Clorür-%716	Gün aşırı intratekal 5 mgr. Mtx 12 seans	1-3 ay sonra 2-4 ay sonra 3-2 ay sonra olmak üzere 3 defa residiv Körlük ajitiasyon şiddetli baş ağrısı ile vefat etti.
RAMAZAN USLU 5 yaş 3.815/48	A L L	Pred+VCR KH+Ktx (Cyclic) idame	22 ay (Vefata kadar)	Remissionda 14 ay	Baş ağrısı, Kusma, Sol facial paralizi. Göz dibi Peripapiller ödem+Kafa grafisi Saturalar normal	Renk-Berrak Tazyik-Artmış Pandy (+) alb. 0,56 Hücre-80 Şeker % 32 Clorür- % 540 Bakteri üremedi	Renk-Berrak Tazyik-Normal Pandy- (+) alb. 0,21 Hücre-3 Şeker-% 75 Clorür- % 716	Gün aşırı intratekal 4 mgr. Mtx 7 seans	6 ay sonra residiv oldu Menenqeal bulgularla ve fat etti.
HAKKI DURAK 9 yaş 4-7770/455	A L L	1. Remission: Pred+MP, MP ile idame 2. Remission: Pred+Mtx 3. Remission Pred+VCR idame	1. Remission 27 ay 2. Remission 3 ay 3. Remission 6 ay	3. Remissionda 28 ay	Baş ağrısı, Bulantı, Menenqeal Signe (+) Göz dibi Peripapiller ödem Kafa Grafisi Suturalar normal	Renk-H. Bulanık Tazyik-Artmış Pandy- (++) 1 gr. Hücre-385 Şeker-% 38 Clorür- % 712 Lenfosit görünümünde hücreler	Renk-Berrak Pandy-(+) alb. 0,71 Hücre-3 Şeker - % 71 Clorür- % 712	Gün aşırı intratekal 6 mgr. Mtx 6 seans	6 ay sonra residiv oldu Yüksek ateş, çoma sağ hemiplej menenqeal vefat etti.
CEMAL UZEL 6 yaş 5-12373/872	Lenfosarkoma cell leukemia	Pred+Cyclo+Mtx MP ile idame	18 ay (vefata kadar)	Remissionda 8 ay	Baş ağrısı, Kusma, Sağ gözde Strabismus, Sağ facial paralizi	Renk-Berrak Pandy- (+) Hücre-180 Şeker-% 40 Clorür- % 819 Bakteri üremedi Alb- 0,30	Renk-Berrak Tazyik-Normal Pandy (+) Alb.0,56 Hücre-2 Şeker- % 76 Clorür- % 714	Gün aşırı intratekal 5 mgr. Mtx 16 seans	9 ay sonra residiv oldu. Menenqeal vefat etti.

A L L : Acute Lymphoblastic Leukemia; Pred:Prednisone; VCR: Vincristine Sulfate; MP: Mercaptopurine; Mtx: methotrexate; Cyclo: Cyclophosphamide; CR: Complete Remission



komplikasyonlara rastlamadık. Büyümenin durması ve yavaşlaması gibi bir problemle de karşılaşmadık. Sadece ilaca ait hafif lökopeni gördük.

Ancak 1 hastamıza uyguluyabildiğimiz reindüksiyonu, diğer hastalarımıza da tatbik edebilirsek, çok faydalı olacak kanısındaız.

### *Vak'alar*

Menenjeal lösemi'li vakalarımız, yapılan sistemik tedavi, menenjeal lösemi ayı, klinik, fizik bulgular, ilk ve son ponksiyon bulguları, uyguladığımız tedavi ve sonuçlar TABLO VIII de özetlenmiştir.

### *Tartışma*

Total lösemili gurubumuza göre, santral nervöz sistem lösemisi görülme oranı % 18'dir.

Evans, Gilbert, Zandstra akut lenfoblastik lösemili 209 çocukta merkezi sinir sistemi lösemisini incelemişler ve % 5 bulmuşlardır.

Başka bir araştırma sonucu, akut lenfoblastik lösemi'li hastaların % 65'inde dura'nın lösemik hücrelerle infiltrasyona uğradığı yayınlanmıştır.

Görüldüğü üzere akut lenfoblastik lösemili hastalarda merkezi sinir sistemi lösemisinin oranı değişiklik göstermektedir.

Evans, Gilbert ve Zandstra araştırmaları neticesi, ortalama yaşama süresini, ilk menenjeal epizod'dan itibaren 9 ay bulmuşlardır.

Bizim vak'alarımızda ise, bu süre bir tanesi hariç, 6-9 ay arasında değişmektedir. Hariç tuttuğumuz vak'a, ilk epizoddan itibaren residiv yapmadan 1 senedir yaşamaktadır. Buna neden olarak da; merkezi sinir sistemi komplikasyonunun 10 cu gün gibi çok erken bir devrede meydana geldiği düşünülebilir.

İlk epizoddan sonra, tedaviye rağmen yeni bir menenjeal residivin ortaya çıkması beklenebilir. Bu tezahür zamanı ortalama 3 ay kabul edilmektedir.

Bizim vak'alarımızda bu müddeti 2-9 ay bulduk.

Literatür tetkikine göre merkezi sinir sistemi komplikasyonunun, remisyonun devamı sırasında ortaya çıktığı görülmektedir.

Bizim de bütün vak'alarımızda, remisyon esnasında menenjit lösemi gördük. Kan ve kemik iliği bulgularının normalliği remisyonun katı delili idi.

Menenjeal lösemili vak'alarımızın hepsinde, klinik olarak baş ağrısı, kusma müşahade ettik. 2 vak'amızda menenjeal signler müsbet idi. Bir vak'ada sol fasial paralizi, diğer bir vak'ada sağ fasial paralizi ve sağ gözde strabismus gördük. 3 vak'ada peripapiller ödem tesbit edildi.

Lomber ponksiyon bulgularında protein yükselmesi ve şeker düşüklüğü tesbit ettik. Tedavi sonunda vakalarımızda ilk epizod veya residivlerde, klinik durumun aşikâr düzelmesine, hücre sayısının normal bulunmasına rağmen, albumin miktarını artmış bulduk. Bu durumu methotrexate'in direkt olarak serebrospinal doku üzerindeki irritatif etkisine bağlamak isterdik ve eskiden menenjit tedavisinde kullanılan intratekal steptomisinden mütevellit albumin artışlarının varlığına bir benzetiş kabul ettik.

Back, Bagshawe ve arkadaşları, Pasquinicci 2 vak'alarında intratekal methotrexate profilaksisi esnasında irreversible parezis ve paralizis gördüklerini açıklamışlardır.

Ayrıca Clarysse ve arkadaşları ve Robertson methotrexate tedavisi esnasında görülen akciğer komplikasyonlarından bahsetmişlerdir. Robertson akciğerlerde akut granulomata görünümü arzeden fatal bir methotrexate intoksikasyonundan mütevellit respiratuvar hastalık gösteren bir vak'a yayınlamıştır.

Biz vak'alarımıza tedavi amacıyla daha uzun süre intratekal methotrexate yaptığımız halde böyle komplikasyonlara tanık olmadık.

Tedavi olarak bütün vakalarımıza liquor normalleşinceye dek intratekal metotrexate 0,2-0,3 mg/kg kullandık. Residivlerde de aynı tedavi şemasını uyguladık. Gerek ilk hastalanmada, gerekse residivlerde 15-30 gün sonunda klinik ve labaratuvar şifa oldu.

Radioterapiyi hiç bir vak'amızda kullanma olanağımız olmadı.

Yeni vak'alarımıza son günlerde dünyaca kabul edilen profilaktik metodları tatbik başlanmış bulunmaktayız.

### Özet

Son 10 yılın ilk yarısı içinde lösemide tatbik olunan tedavi yöntemi (Total Therapy) özetlendi. Bu yeni tedavi yöntemi sonucu, ömrün uzaması ve bunun neticesinde merkezi sinir sistemi lösemisinin daha sık görülmesi, profilaksinin önemini ortaya çıkarmıştır. Bu gaye ile intratekal methotrexate ve radioterapi kullanılmaktadır. Ayrıca servisimizde 1970-1974 yılları arasında görülen akut lösemi ve merkezi sinir sistemi lösemisi komplikasyonu açıklandı.

*Summary*

The prophylaxis of central nervous system leukemias is reviewed.

**LİTERATÜR**

- 1) Baum, S. : Intratecal Methotrexate Lancet I, 649 (1971).
- 2) Chan, B., Hayhoe, F., Bernard, J., Crowther, D. : Treating the Nervous System in acute leukemia Lancet I, 297-8 (1972).
- 3) Çağatay, A. : Çocukluk çağının Acute Leukemia'larında yeni ilaçların devamlı cyclic tatbikinden elde edilen sonuçlar. İstanbul Çocuk Hastahanesi Tıp Bülteni (1971).
- 4) Hutchison, H., Bridges, M., Evans, K., Galton, G. : Treatment of acuta lymphoblastic Leukemia. Britsh Medical Journal IV. 189-194 (1971).
- 5) Pinkel, D. : Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J. Pediatr. 77. P. 1089-91 (1970).
- 6) Pinkel, D. : Five-year Follow-Up of Total Therapy of childhood lymphocytic Leukemia JAMA 216:648-52 (1971).
- 7) Rawbone, G., Shaw, T. Jackson, G., Bagshawe, D. : Complication of Methotrexate maintained remission in lymphoblastic leukemia. British Medical Journal 4:467-8 (1971).
- 8) Roath, S. : Acute Leukemia. Clinics in Haematology Vol I, I (1972).
- 9) Spiens, A.S.D. : The Problem of meningeal Leukemia chemotherapy of acute leukemia. Clinics in Haematogy Vol I, I (1972) P. 149-153.
- 10) Wintrobe, M. : Clinical Hematology (1967) Lea Febiger, Philadelphia.
- 11) Holland, J., Glidewell, O. : Survival expectency in acute lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine Vol 287 P. 269-777 (1972).