



## Köpeklerde Lösemi

Emre TÜFEKÇİ<sup>1</sup>, Gencay EKİNCİ<sup>1</sup>, İhsan KELEŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 04.03.2022

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 17.03.2022

◆ Yayın Tarihi/Published: 30.06.2022

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

Tüfekçi E, Ekinci G, Keleş İ. Köpeklerde Lösemi. Bozok Vet Sci (2022) 3, (1):20-27.

**Özet:** Bu derleme Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilip, lösemi teşhisi konulan köpek sayısındaki artış göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır. Hastalığın yaygın olarak görüldüğü Alman çoban köpekleri ve Golden Retriever gibi köpek ırklarının ülkemizde giderek yaygınlaştığı da dikkate alınarak, sorunun ülkemizde yakın gelecekte de artarak devam edeceği düşünülmektedir. Veteriner hekimliğinde bu hastalığın teşhis ve tedavi protokolünde fikir birliğinin olmayışından yola çıkılarak, bu derlemede hastalığın türleri, etiyojisi, patofizyolojisi, klinik bulguları, teşhisi, tedavisi ve muhtemel prognozu hakkında bilgiler verilmiştir. Derlemenin amacı, lösemili köpeklerde, doğru teşhis ve uygun tedavi protokolleri ile yaşam kalitesini artırma ve yaşam sürelerini uzatmaktır. Mevcut literatür bilgisi ışığında hazırlanan bu derlemenin veteriner hekimler için yararlı olacağı kanaatini taşımaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, Akut miyeloid lösemi, Köpek, Kronik lenfositik lösemi

## Leukemia in Dogs

**Abstract:** This review has been prepared considering the increase in the number of dogs diagnosed with leukemia brought to the Erciyes University Faculty of Veterinary Medicine Training, Research and Practice Hospital Internal Diseases Clinic. Considering that dog breeds such as German shepherds and Golden Retrievers, where the disease is common, are becoming increasingly widespread in our country, so, the problem might continue in increasing manner in the near future in our country. Based on the lack of consensus on the diagnosis and treatment protocol of this disease in veterinary medicine, information about the types, etiology, pathophysiology, clinical signs, diagnosis, treatment and possible prognosis of the disease is given in this review. The aim of this review is to improve the quality of life and prolong the life span of dogs with leukemia with correct diagnosis and appropriate treatment protocols. We believe that this review, prepared in the light of existing literature, will be useful for veterinarians.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, Acute myeloid leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Dog

### 1.Giriş

Lösemi; kanın şekilli elemanlarının üretim yeri olan kemik iliği kaynaklı bir hastalıktır. Bilindiği üzere kemiklerin iç yapısındaki süngerimsi dokuda (kemik iliği), kırmızı ve beyaz kan hücreleri (alyuvarlar ve akyuvarlar) ile kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombositler üretilmektedir. “Lösemi” ve “lenfoma (lenfosarkom)” terimleri kemik iliğinden üretilen beyaz kan hücrelerinde bulunan çok çeşitli lenfositlerden köken alan çeşitli kanserleri ve farklı işlevlere sahip miyeloid hücreleri tarif etmek için kullanılmaktadır (1). Lösemi terimi, kan ve kemik iliğinde ortaya çıkan neoplastik hücrelerin varlığında kullanılırken, lenfoma terimi ise diğer bölgelerden kaynaklanan lenfoid neoplaziyi ifade eder (2). Daha geniş bir ifade ile lösemi, kemik iliğindeki olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin (WBC) tümörlü proliferasyonu veya artan yaşam süresi ile kendini

gösteren bir grup hematolojik maligniteyi tanımlar (3,4). Ayrıca lösemi, halk arasında kan kanseri olarak da bilinmektedir (5).

Dolaşımdaki şekilli elemanlar hematopoetik kök hücrelerden köken alır. Olgun kan hücreleri, “stem cell” (kök hücre) veya “progenitör hücre” adı verilen hücrelerden bir dizi karmaşık olayı içeren bölünme, farklılaşma ve olgunlaşma yoluyla meydana gelirler (6). Öncelikle, kök hücrelerden lenfoid ve miyeloid kök hücreleri oluşur. Bunlar kan hücrelerinin öncü hücreleridir (Tablo 1). Bu öncü hücreler (lenfoblast/miyeloblast) aşırı üretildiğinde lösemik hücreler olarak adlandırılır ve bunlar kemik iliğindeki sağlıklı lökositlerin üretimini baskılar. Böylece, normal hematopoezi engelleyerek enfeksiyonlarla mücadelede, oksijen taşınmasında ve kanamayı kontrol etmede aksaklıklara neden olur (4,7).

**Tablo 1:** Kök hücrelerden türeyen miyeloid ve lenfoid kök hücrelerin dönüşümü ile oluşan kanın şekilli elemanları

<b>Miyeloid kök hücreler 4 tip kan hücresine dönüşür.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kırmızı Kan Hücreleri (Alyuvarlar/Eritrositler)</li> <li>2. Megakaryositler <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombositler (Kan Pulcukları)</li> </ul> </li> <li>3. Mast Hücreleri</li> <li>4. Miyeloblastlar <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nötrofil<sup>a</sup></li> <li>-Eozinofil<sup>a</sup></li> <li>-Bazofil<sup>a</sup></li> <li>-Monositler<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Makrofajlar</li> <li>-Dentrik hücreler</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>
<b>Lenfoid kök hücreler, beyaz kan hücrelerinden lenfositlere dönüşür.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. B-Lenfositler <ul style="list-style-type: none"> <li>-Plazma hücreleri</li> </ul> </li> <li>2. T-Lenfositler</li> <li>3. NK Hücreleri</li> </ol>

<sup>a</sup>: Granülosit, <sup>b</sup>:Agranülosit

## 2. Lösemilerin sınıflandırılması

Lösemiler, malignitenin geliştiği hücre kökenine göre miyeloid ve lenfoid olarak iki ana kategoriye ayrılır (Tablo 2). Ayrıca neoplastik hücre popülasyonu tarafından gösterilen hücre farklılaşmasının derecesine bağlı olarak da akut veya kronik olarak kategorize edilirler. Miyeloid lösemi veya miyeloproliferatif hastalıklar; genellikle eritrositler, granülositler, monositler ve megakaryositlerin meydana getirdiği hücrelerden köken alan neoplaziyi ifade eder. Lenfoid lösemi ise, genellikle T, B veya Naturel Killer (NK)

hücrelerinden kaynaklanan neoplazmaları ifade eder. Lenfoid lösemiler akut lenfoblastik ve kronik lenfositik lösemi olarak ikiye ayrılırken, kedi ve köpeklerdeki miyeloid neoplaziler için sınıflandırmada ortak bir görüş bulunmamaktadır. Akut lösemi formu hızla gelişir ve lösemik hücre sayısı hızla artar. Kronik lösemi ise yavaş ilerler ve daha olgun lökositler bazı normal işlevlerini yerine getirebilirler (4,8) (Tablo 3). Bu derlemede miyeloid neoplazilerin sınıflandırılması için Keleş ve ark.'nin (9) gruplandırması uygun sınıflandırma olarak görülmüştür.

**Tablo 2:** Lösemilerin sınıflandırılması (8)

### Lenfoid Lösemiler

- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

### Non-Lenfoid (Miyeloid) Lösemiler

#### Akut Miyeloproliferatif Bozukluklar

- Akut Miyeloid Lösemi (AML)
- Akut Miyelomonositik Lösemi (AMML)
- Akut Megakaryoblastik Lösemi
- Akut Monositik Lösemi
- Eritrolösemi
- Akut Farklılaşmamış Lösemi

#### Kronik Miyoproliferatif Bozukluklar

- Kronik Miyeloid Lösemi
- Birincil/Esansiyel Trombositemi
- Bazofilik Lösemi
- Eozinofilik Lösemi
- Polisitemi Vera

## 3. Epidemiyoloji ve insidans

Her iki tip lenfoid lösemi de B, T veya NK hücre klonlarından kaynaklanabilir (10). İnsanlarda Kronik

lenfositik lösemi (KLL) vakalarının %95'ini B hücreli neoplazi oluşturur. Fakat köpeklerde KLL'de T hücreli neoplazi, B hücreli neoplaziden daha yaygındır (10,11). Köpeklerdeki Akut lenfoblastik lösemi (ALL) vakalarında

ise B hücreli neoplazi insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (10,12).

Köpeklerde lenfoid lösemisinin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, miyeloproliferatif hastalıklardan daha yaygın olduğu düşünülmektedir (13). Nitekim, akademik çalışmalarda lenfoid lösemisinin, köpeklerde en yaygın neoplazi türlerinden olduğu ve tüm köpek neoplazilerinin yaklaşık % 40'ını oluşturduğu belirtilmiştir (10,14).

Akut miyeloid lösemi (AML) nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte, akut lösemili 69 köpekte yapılan bir akademik çalışmada, AML'nin ALL'den daha yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir (15). Birçok araştırmada, köpek lösemilerinde hücre tipi sadece morfolojiye dayanarak belirlendiğinden, köpeklerde farklı lösemilerin gerçek insidans oranları tam olarak belirlenememiştir (10,16).

Yapılan bir çalışmada, lösemisinin yıllık insidansının kediler için % 0,2243, köpekler için ise % 0.0305 olduğu bildirilmiştir (17). Yine, kedilerin, köpeklere göre 6.1 kat daha fazla malign lenfomaya ve 15.7 kat daha fazla miyeloproliferatif hastalığa yakalandığı rapor edilmiştir (17). Bir çalışmada AML teşhisi konulan köpeklerde ortalama yaş 8 (1.5-12 yaş) olarak bulunmuş ve erkeklerde daha çok görüldüğü tespit edilmiştir (16). Ayrıca, hem Golden Retriever hem de Alman çoban köpeklerinin daha sık etkilendiği görülmüştür. Bu hastalığın Golden Retriever ve Alman çoban köpeklerinde görülme sıklığının yüksek olmasının nedeninin, ırk yatkınlığının yanında, bu ırkların diğer ırklara göre daha çok sahiplenilmesi, dolayısıyla köpek popülasyonu içinde sayılarının daha fazla olması ile ilişkili olabileceğini de düşünülmektedir (1,13).

Köpeklerde lösemisinin nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Retrovirusların, kediler, sığırlar ve kuşlar da dâhil olmak üzere bazı hayvan türlerinde lenfoid lösemiye neden olduğu tespit edilmiştir. Fakat iki ayrı vaka raporu dışında Retrovirusların köpeklerde lösemojenik olduğu kanıtlanmamıştır (10).

#### 4. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

Akut lenfositik lösemi (18) veya akut lenfoid lösemi (15) olarak da adlandırılan akut lenfoblastik lösemi (ALL); kemik iliği ve diğer lenfatik organlardan (lenf yumruları, lenf damarları, dalak, tonsiller ve payer plakları) köken alan olgunlaşmamış, farklılaşmasını yeterince tamamlamamış lenfositlerin (lenfoblastlar) progresif, kötü huylu infiltrasyonudur (19). Akut lösemiler tüm hematopoietik neoplazmaların yüzde 10'undan azını oluşturur (20). ALL, henüz olgunlaşmamış hücrelerden kaynaklanır ve morfolojik olarak büyük blast hücrelerine benzeyen hücrelerle karakterizedir (10).

ALL, çoğu genç ve orta yaşlı köpeklerde görülür (21). Yapılan bir çalışmada, ALL tanısı konulan köpeklerin 1-12 yaş aralığında olduğu ve ortalama yaşın 6.2 olduğu belirtilmiştir (19). Başka bir çalışmada ise ortalama yaş 8 olarak tespit edilmiştir (22). Yapılan bir çalışmada, Alman çoban köpekleri ve bazı büyük ve saf ırklarda hastalığın baskın olduğu belirtilmiştir (23). Cinsiyet, hastalık için belirleyici bir değişken değildir (24). Ancak, yapılan bir çalışmada, erkeklerin dişilerden 3/2 oranında hastalığa daha yatkın olduğu bildirilmiştir (10,20,25). Kedilerdeki ALL'nin etiolojisinde 2/3 oranında retrovirus familyasına ait Feline Leukemia Virus (FeLV) rol oynar ve hastalık genellikle genç yaşlarda görülür (20,24).

#### 4.1. Etiyoloji

ALL'nin insanlarda ve köpeklerdeki etiyojisi, kapsamlı çalışmalara rağmen henüz tam olarak belirlenememiştir. Beşeri hekimlikte hastalıkla ilişkili kromozomal değişiklikler ve mutasyonların hamilelikten miras olabileceği veya bebeklik ve çocukluk döneminde gelişebileceği ve bu değişiklikler ve mutasyonların daha sonra en azından bazı ALL tiplerine yol açabilen belirli çevresel maruziyetlerle etkileşime girdiği belirlenmiştir (18). Radyasyon ve benzen maruziyetinin insanlarda ALL'ye neden olduğu belgelenmiştir. İyonlaştırıcı radyasyon, onkojenik virüsler ve çeşitli kimyasal maddelerin çeşitli hayvan türlerinde lösemojenik olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak hastalığın ortaya çıkması için tek bir olaydan ziyade genetik, doğuştan gelen ve çevresel nedenler dâhil olmak üzere bir dizi faktörün gerekli olduğu düşünülmektedir (19).

#### 4.2. Patofizyoloji

Kemik iliği veya periferik kan, morfolojik olarak olgunlaşmamış prekürsör hücreleri içerir. Lenfoblast olarak adlandırılan bu hücrelerin aşırı üretimi, kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alarak karaciğer, lenf düğümleri, dalak ve merkezi sinir sistemi (MSS) gibi temel organlara yayılarak ALL'ye neden olurlar (2).

#### 4.3. Klinik görünüm

ALL, hem hastalığın gelişmesi hem de hızı açısından ciddi klinik bulgularla ortaya çıkma eğilimindedir (20). Klinik belirtiler, bozulmuş hematopoez sonucu başlangıçta akut olarak gelişir (26). Uyuşukluk, anoreksi, kilo kaybı, kusma ve diyare gibi klinik belirtiler görülür (2,25). Daha az yaygın belirtiler arasında ateş, solunum stresi, nörolojik fonksiyon bozukluğu, poliüri ve polidipsi bulunur (10,27). ALL'li köpeklerin % 70'inden fazlasında splenomegali, % 50'sinde ise hepatomegali geliştiği tespit edilmiştir (10,14,25).

#### 5. Kronik lenfositik lösemi (KLL)

Kronik lenfositik lösemi, sıklıkla şiddetli bir lenfositozis olarak ortaya çıkan, küçük, olgun görünümlü lenfositlerin

klonal, neoplastik bir proliferasyonudur (10,13,24). Ortalama 10 yaşındaki köpeklerde görülür. Cinsiyetin hastalığın gelişmesinde etkisi yoktur. Golden Retriever ve Alman çoban köpekleri hastalığa daha yatkındır. Kedilerde KLL ortalama 14 yaşlarında görülür fakat nadir görülen bir hastalıktır (24).

### 5.1. Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

### 5.2. Patofizyoloji

Neoplastik hücreler, normal hematopoez sürecinde kemik iliğinde çoğalır, kana yayılır ve periferik organlara (dalak, karaciğer, lenf düğümleri) infiltre olur (20).

### 5.3. Klinik görünüm

Kronik lösemide hafif veya tekrarlayan klinik belirtiler görülebilir ve bazı vakalar asemptomatik olabilir. En sık görülen belirtiler; uyuşukluk, iştahsızlık, poliüri, polidipsi ve kusmadır (20,28).

WBC sayımında genellikle morfolojik olarak normal görünebilen ancak işlevsel olarak anormal olabilen olgun lenfositlerde belirgin bir artış söz konusudur. Aynı zamanda hafif anemi, trombositopeni ve nötropeni görülebilir. Semptomların şiddeti ve hematolojik anormallikler, hastalığın seyri süresince artabilir. Monoklonal gammopati, hemolitik anemi, saf eritrosit aplazisi ve bazı durumlarda hiperkalsemi, KLL ile ilişkili paraneoplastik sendromlardır (28). Asemptomatik köpekler dâhil çoğu KLL hastasında splenomegali ve daha az sıklıkla hepatomegali görülebilir (11,24,29).

## 6. Akut miyeloid lösemi (AML)

AML, kemik iliğinde olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin birikmesi ile karakterize hematopoetik bir hastalık olmakla

birlikte nadir görülen ve hızlı ilerleyen bir neoplazmdır (16). Görülme yaşı değişkendir. Retrospektif çalışmalar, Alman çoban köpekleri, Golden Retriever ve Labrador Retriever ırklarında hastalığın insidansının yüksek olduğunu göstermektedir (24). Erkekler dişilerden daha çok AML riski taşır ve büyük ırk köpekler hastalığa daha yatkındır (23,24).

### 6.1. Etiyoloji

Köpeklerde AML'nin etiyolojisi, diğer miyeloid neoplazmalarda olduğu gibi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın gelişiminde radyasyona, ilaçlara veya toksik kimyasallara maruz kalma gibi çeşitli çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Köpeklerde genetik faktörleri tanımlamak zordur. Çünkü, köpek karyotipleme, kromozomların çok sayıda olması ve morfolojik benzerlikleri nedeniyle zorlu bir süreçtir (24).

### 6.2. Patofizyoloji

AML; kontrolsüz çoğalan veya olgunlaşmayan hücrelerin azalmış apoptozundan kaynaklı, yetersiz şekilde farklılaşmış miyeloid ve blast hücrelerinin birikmesine yol açan bir bozukluktur. Bu hastalık, iyi farklılaşmış hücrelerin birikmesine yol açan, eksik/kusurlu olgunlaşma sergileyen hücrelerin düzensiz çoğalmasından kaynaklanan diğer miyeloid neoplazmalardan farklıdır (24).

### 6.3. Klinik görünüm

AML'nin klinik seyri hızlıdır. Yaygın klinik belirtiler; aşırı uyuşukluk, sekonder enfeksiyon ve kanamadır. Ayrıca iştahsızlık, periferik lenfadenopati ve taşipne görülebilir (16). Anemi, nötropeni ve trombositopeni de yaygındır. Dalak, lenf düğümleri ve karaciğer sıklıkla etkilenir, ancak kalp, böbrek veya merkezi sinir sistemi (MSS) gibi diğer bölgelere de infiltre olabilir (24).

**Tablo 3:** Lösemilerin özellikleri (8)

Lösemi Tipleri	Hücre Dizisi	Özellikleri	Tedavi	Prognoz
ALL	➤ Olgunlaşmamış Lenfoblastlar	➤ Tedaviye yanıt zayıf ➤ Progresif klinik seyirli ➤ Kan ve kemik iliğinin sitolojik değerlendirmesi gerekli	➤ Agresif Kemoterapi	➤ Elverişsiz
KLL	➤ Olgun lenfositler	➤ Yavaş klinik seyirli ➤ Bazen asemptomatik ➤ Kan ve kemik iliğinin sitolojik değerlendirmesi gerekli	➤ Klorambucil (Prednizon ile birlikte)	➤ İhtiyatlı
AML	➤ Olgunlaşmamış Miyeloblastlar	➤ Hızlı klinik dönem ➤ İmmünofenotipik ve immünohistokimyasal tanı gerekli	➤ Agresif Kemoterapi ➤ Destekleyici bakım	➤ Elverişsiz

## 7. Teşhis

Lösemili hayvanlarda bariz bir tümör kitlesi veya yumru tespit edilemez, bunun yerine uyuşukluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi hastalığa spesifik olmayan klinik belirtiler gösterirler (Tablo 4). Bu nedenle hastalığın teşhisi için bir dizi klinik ve laboratuvar analizlerinin yapılması gereklidir (20).

Rutin hematolojik muayene lösemilerin ilk teşhis basamağıdır ve lenfoid lösemili hastalarda lenfositoz en yaygın görülebilen anormalliktir. Lenfosit sayıları 6.000-100.000/μl arasında değişebilir. ALL hastalarında lökositoz genellikle dolaşımdaki neoplastik lenfositlerden kaynaklanır (4.000-100.000/μl) ve aşırı durumlarda lenfosit sayıları 500.000/μl'i geçebilir (10). KLL'de hafif veya belirgin lenfositoz (6000-100.000 lenfosit/μL) görülebilir (10,24).

AML'de ise yaygın olarak WBC sayısı 150.000/μl'ye kadar yükselebilir ve bunun yanında anemi nötropeni ve trombositopeni de yaygındır (24). Davis ve ark.'ları (16) 2018 yılında 35 köpekte yaptıkları retrospektif bir çalışmada WBC sayısını ortanca değer olarak 49.7x10<sup>9</sup>/μl, aralığını ise 0.6-285.7x10<sup>9</sup>/μl olduğunu bildirmişlerdir.

Biyokimyasal değerlendirmede, lenfoid lösemi vakalarında hiperkalsemi, miyelomlu veya KLL'li hayvanlarda hiperproteinemi veya akut lösemili hastalarda neoplastik infiltrasyona bağlı organ yetmezliği gibi paraneoplastik komplikasyonlar da tespit edilebilir (20). Radyografi ve ultrasonografi, olası neoplastik oluşumları ve metastatik yayılımı tespit etmek için kullanılabilir. Özellikle karaciğer, dalak ve akciğerlerdeki muhtemel neoplastik infiltrasyonu değerlendirmek için endikedirler (20).

**Tablo 4:** Lösemi teşhis basamakları (19)

Rutin Hematoloji	➤ Sitopeni (Non-rejeneratif anemi, nötropeni, trombositopeni) ➤ Lökopeni ➤ Anormal hücre morfolojisi
Serum Biyokimya	➤ Hiperkalsemi ➤ Hipergamaglobulinemi ➤ Böbrek yetmezliği ➤ Karaciğer Yetmezliği
İdrar Tahlili	➤ Düşük spesifik gravite ➤ İdrar yolu enfeksiyonu
Pıhtılaşma Profili	➤ Dissemine İntravasküler Koagülopati (DIC)
Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi	➤ Lenfoblast ve miyoloblast kök hücrelerinin tespiti ve lösemilerin sınıflandırılması
Diyagnostik Görüntüleme	➤ Etkilenen organ/organların teşhisi ve metastazın belirlenmesi
İmmünofenotiplendirme	➤ Lösemilerin sınıflandırılması

Lösemik hücrelerin tanımlanması ve morfolojik sınıflandırılması ALL tanısında ilk adımdır (26). ALL'de lenfositik lenfoblastlar çok hızlı ve kontrolsüz olarak çoğalırlar ve normal bağışıklık tepkisi oluşturamazlar. Normal kemik iliği hücrelerinin üretiminde bir düşüşe neden olup, dolaşımdaki kırmızı kan hücreleri (nonrejeneratif anemi), trombositler (trombositopeni) ve beyaz kan hücrelerinden özellikle nötrofillerde (nötropeni) eksikliğe neden olurlar ve nadiren monoklonal gamopati görülür (18,28). Kemik iliğinin yoğun infiltrasyonu ve yıkımı, miyelosupresyona ve sonunda miyelofitizise yol açarak şiddetli anemi, trombositopeni ve nötropeniye neden olur (28).

Hayvanlarda akut miyeloid ve akut lenfoid lösemiye ayırt etmek için lökositlerdeki enzim aktivitesini belirlemek amacıyla sitokimyasal boyalar kullanılmıştır. Miyeloid hücrelerde genellikle miyeloperoksidaz (MPx), kloroasetat esteraz (CAE) ve anaftil butirat esteraz (ANBE) gibi enzim aktiviteleri ekspres edilir. Zira, bu enzimler lenfoid hücrelerde bulunmazlar (15). Beşeri hekimlikte insan lösemilerinin sınıflandırılması için altın standart olarak flow

sitometri ile immünofenotipleme uygulanmaktadır. İnsanlarda miyeloid ve lenfoid lösemileri ayırt etmek için kullanılan flow sitometrinin doğruluğu günümüzde %98'e yaklaşmaktadır. Anormal hücre morfolojisi ve boyamanın, genellikle doğru sınıflandırmayı engellediği için bu sınıflandırmaya dayalı veriler güvenilir olmayabilir. İmmünofenotipleme, lösemilerin sınıflandırılmasında veteriner hekimliği için de altın standarttır (22) ve köpeklerde giderek daha fazla kullanılmaktadır (26).

Köpeklerin lenfoid ve miyeloid kaynaklı akut lösemileri, klinik bulguları, sitolojik görünimleri ve immünofenotipleri ile tanımlanır. Tanı en sık periferik kanda yapılır. KLL'de genellikle periferik kandaki benzer hücreler ile beraber, kemik iliğindeki küçük lenfositlerin >% 30 olmasına dayanılarak teşhis konulur (20). AML'de ise flow sitometrik immünofenotipleme ve sitokimyasal boyamaya dayalı olarak kemik iliği veya periferik kanda miyeloblast sayısı > % 20 olduğunda teşhis konulur (16). ALL'deki blast sayısı AML ile benzerdir. Hücre morfolojisinin değerlendirilmesi, ikisi arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Kesin tanı için MPx ve spesifik olmayan enzimler (CAE ve

ANBE) gibi sitokimyasal boyaların kullanımına veya immunofenotiplendirmeye gerek duyulur (20). Ancak son zamanlarda moleküler sitogenetik analizdeki ilerlemeler, insan AML'sine benzer köpek kromozomal anormalliklerinin keşfedilmesine yardımcı olmuştur ve bunlar yalnızca teşhis ve prognoz olarak değil, aynı zamanda tedavi hedeflerine de yardımcı olabilir (24).

## 8. Tedavi

Tedavinin amacı lösemik hücreleri yok etmek ve normal hematopoezin yeniden başlamasını sağlamaktır. Akut lösemi formlarında tedavi agresif olmalıdır. Başta CHOP (Tablo 5) tabanlı (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) olmak üzere standart lenfoma protokolleri, agresif maligniteler için mevcut tedavi standardıdır ve veteriner onkoloji alanında yaygın olarak kullanılan protokollerdendir (Tablo 6) (1,24). Özellikle ALL'li hayvanlar için doksorubisin (1 mg/kg, serum fizyolojik veya %5 dekstroz içerisinde, 3 haftada 1 kez, IV yolla) içeren ilaçların kullanımı önerilmektedir. KLL'li hayvanlar için klorambusil (2-8 mg/m<sup>2</sup>, günde 1 kez, 7-14 gün süre ile, ağız yoluyla, daha sonra 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 haftada 1 kez, tek doz, ağız yoluyla)

ve prednizon (40 mg/m<sup>2</sup>, günde 1 kez, 7 gün süre ile, ağız yoluyla, daha sonra 20 mg/m<sup>2</sup>, 48 saate 1 kez) uygulaması tavsiye edilmektedir. AML vakalarında ise antrasiklinlerle (doksorubisin, epirubisin vb.) beraber sitozin arabinosit (50 mg/m<sup>2</sup>, günde 2 kez, 2 gün süre ile, deri altı yolla) sıklıkla uygulanır. Fakat, bu kemoterapi protokollerine AML nadiren yanıt verir (20,24).

Köpeklerdeki AML'nin nadir görülmesi nedeniyle etkili bir kemoterapötik tedavi protokolü tanımlanmamıştır. AML için diğer lösemi formlarında olduğu gibi hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir. Bunun yanında tedavi, hastalığın hızlı ilerlemesi nedeniyle genellikle sitozin arabinosid, doksorubisin, vinkristin ve siklofosfamid gibi ilaçlarla sınırlıdır. Yoğun destekleyici bakım gereklidir ve kan ve/veya trombosit açısından zengin plazma infüzyonunun yanı sıra sekonder enfeksiyonlar için agresif antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Ayrıca hiperkalsemi ve hipergammaglobulinemi gibi paraneoplastik komplikasyonlar da dikkate alınmalıdır (20,24).

**Tablo 5:** Köpeklerde lösemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi dozları

<b>Akut lenfoblastik lösemi</b>	➤ Siklofosfamid, doksorubisin, vincristin, prednisolon	Siklofosfamid: 50-100 mg/m <sup>2</sup> , PO, SID, 4-7 gün veya 50 mg/m <sup>2</sup> , PO, SID veya iki günde bir, haftalık total doz 200-300 mg/m <sup>2</sup> 'yi geçmeyecek şekilde (Köpeklerde 200 mg/m <sup>2</sup> IV dozunda haftada bir)
	➤ (CHOP) tabanlı protokoller uygulanır (Agresif kemoterapi).	Doksorubisin: 1 mg/kg dozunda serum fizyolojik veya % 5 dekstrozun içerisinde, 3 haftada 1 kez yavaş IV uygulanır (Orta ve büyük ırk köpeklerde 240 mg/m <sup>2</sup> dozunu aşmamak kaydı ile 30mg/m <sup>2</sup> dozunda 6 uygulama şeklinde önerilmektedir).
	➤ Kemik iliği veya kök hücre nakli (Veteriner hekimliğinde nadiren uygulanmaktadır)	Vincristin: 0.5-0.75 mg/m <sup>2</sup> , IV, hafta 1 kez Prednisolon: 2 mg/kg, PO, SID, haftalık olarak doz azaltılır.
<b>Kronik lenfositik lösemi</b>	➤ Klorambusil	Klorambusil: 2 ila 8 mg/m <sup>2</sup> , PO, 7-14 gün, SID, ardından 2 mg/m <sup>2</sup> her 48 saate bir <sup>a</sup> veya 20 mg/m <sup>2</sup> , PO, iki haftada bir kez, tek doz olarak
	➤ Prednizon	Prednizon: 40 mg/m <sup>2</sup> , PO, yedi gün boyunca, SID, ardından her 48 saate bir 20 mg/m <sup>2</sup>
<b>Akut miyeloid lösemi</b>	➤ Sitozin arabinosid, doksorubisin, vinkristin ve siklofosfamid	Sitozin Arabinosid (Sitarabin): Tek doz olarak uygulanacağı durumlarda haftada bir kez 600 mg/m <sup>2</sup> IV dozda
	➤ Kan transfüzyonu	
	➤ Yoğun destekleyici bakım	

<sup>a</sup>: 0.2 mg/kg, ağızdan, günde bir kez indüksiyon için ve 0.1 mg/kg, ağızdan, idame için günde bir kez

PO: ağızdan, IV: damar içi, SID: günde bir kez

**Tablo 6:** Wisconsin – Madison Üniversitesi Lenfoma CHOP-19 Protokolü

Haftalar	Tedavi
1.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV, Prednison 2 mg/kg, PO, SID
2.Hafta	Sitoksan 250 mg/m <sup>2</sup> , PO, Furosemid 1 mg/kg, PO, Prednison 1.5 mg/kg, PO, SID
3.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV, Prednison 1 mg/kg, PO, SID
4.Hafta	Doksorubisin 30 mg/m <sup>2</sup> , IV, Prednison 0.5 mg/kg, PO, SID
5.Hafta	Tedavi uygulaması yok
6.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV
7.Hafta	Sitoksan 250 mg/m <sup>2</sup> , PO, Furosemide 1 mg/kg, PO
8.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV
9.Hafta	Doksorubisin 30 mg/m <sup>2</sup> , IV
10.Hafta	Tedavi uygulaması yok
11.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV
12.Hafta	Sitoksan 250 mg/m <sup>2</sup> , PO, Furosemid 1 mg/kg, PO
13.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV
14.Hafta	Doksorubisin 30 mg/m <sup>2</sup> , IV
15.Hafta	Tedavi uygulaması yok
16.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV
17.Hafta	Sitoksan 250 mg/m <sup>2</sup> , PO, Furosemide 1 mg/kg, PO
18.Hafta	Vincristin 0.5 – 0.7 mg/m <sup>2</sup> , IV
19.Hafta	Doksorubisin 30 mg/m <sup>2</sup> , IV

PO: ağızdan, IV: damar içi, SID: günde bir kez

## 9. Prognoz

Terapötik yanıtın düşük ve sağ kalım süresinin kısa olması nedeniyle prognoz kötüdür. Akut lösemi vakalarında, kronik lösemi vakalarından daha sık ve daha şiddetli sitopeni görüldüğü belirlenmiştir. Şiddetli nötropeni sonucunda gelişen septisemi, lösemide meydana gelen sitopeninin ölümcül olmasına sebep olabilir. Fakat HSCT uygulanan köpeklerde hayatta kalma süreleri uzundur. Kökeni ne olursa olsun, akut lösemilerin prognozu agresif kemoterapi ile bile kötüdür (16,30).

ALL ve AML için indüksiyon ve remisyonun sürdürülmesinin düşük oranlarda olması ve ilaçların sitotoksik etkilerini artıran organ yetmezliği ve sekonder septisemi nedeni ile prognoz kötüdür. ALL'nin prognozu AML'den daha iyidir fakat, ALL hastalarının % 20-40'ı genellikle 1 ila 3 ay arasında kısa bir hayatta kalma süresine sahiptir. AML teşhisi konulan hayvanların hayatta kalma süresi nadiren 3 ayı geçer (20). Öte yandan, tedavi ile 24 ay kadar hayatta kalan megakaryoblastik lösemi tanısı konmuş bir köpeğin vaka raporu mevcuttur. Bu nedenle tüm AML'ler hızla ölümcül olan bir hastalık olmayabilir. Hastalığı doğrulanmış 16 köpekte yapılan bir çalışmada, AML teşhisi konulduktan sonra sağkalım ortalama 7 gün ve ortanca 20 gün (2-138 gün) olarak tespit edilmiştir (24).

## 10. Sonuç

Lösemi, insanlarda olduğu gibi, köpeklerde de görülebilen ve karmaşık bir patogeneze sahip, teşhis ve tedavi olanakları sınırlı, prognozu elverişsiz, veteriner sahada gün geçtikçe daha fazla karşılaşılabilecek hastalıklardan biri durumuna gelmiştir. Bu nedenle bu hastalığın meslektaşlarımız tarafından ana hatları ile tanınması ve yüzeysel de olsa teşhis ve tedavisi ile ilgili kısa ve öz bilgiler vermesi nedeniyle bu derlemenin faydalı olacağı kanaatine varılmıştır. Bu konuda ileriki yıllarda daha detaylı ve odaklanılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Avery AC. The genetic and molecular basis for canine models of human leukemia and lymphoma. *Frontiers in Oncology* 2020; 10: 23. doi: 10.3389/fonc.2020.00023.
2. Ağaoglu ZT, Başbuğ O. Hematolojik hastalıklar. Altuğ N. eds. In: Köpek ve Kedilerin Klinik Hekimliği. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2019; pp.734-744.
3. Desai B, Sollecito TP. Hematological disease. Patton LL. eds. In: The ADA Practical Guide to Patients with Medical Conditions. New York, NY: John Wiley & Sons, 2012; pp.143-171.
4. Bodzas A, Kodytek P, Zidek J. Automated detection of acute lymphoblastic leukemia from microscopic images based on human visual perception. *Frontiers Bioengineering and Biotechnology* 2020; 8: 1005. doi: 10.3389/fbioe.2020.01005.
5. Atıcı E. Tıp tarihinde kanser ve lösemi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007; 22: 197-204.
6. Özkalemkaş F. Nedir bu hematopoetik kök hücre? XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak Kursu. Ekim, 10-14, 2013; İstanbul-Türkiye.

7. Daniels R, Nicoll LH. Hematological dysfunction: nursing management. Daniels R, Nicoll LH. eds. In: Contemporary Medical Surgical Nursing. New York, NY: Delmar, Cengage Learning, 2012; pp.752-779.
8. Serfontein W. Cancer Diagnosed: What Now? Second Edition. Bloomington: Xlibris, 2011.
9. Keleş İ, Çiğil M, Güneş V. Küçük Hayvanlarda Laboratuvar Testlerinin Yorumlanması ve Ayırıcı Tanı İçin Pratik Rehber, Hematoloji ve Biyokimya. Birinci Baskı. Kayseri: Verda Yayıncılık, 2020; pp.38-39.
10. Presley RH, Mackin A, Vernau W. Lymphoid leukemia in dogs. Compendium 2006; 28: 831-849.
11. Vernau W, Moore PF. An immunophenotypic study of canine leukemias and preliminary assessment of clonality by polymerase chain reaction. Veterinary Immunology and Immunopathology 1999; 69: 145-164. doi: 10.1016/s0165-2427(99)00051-3.
12. Moore PF, Vernau W. Immunophenotyping in the dog. Bonagura Jd. eds. Kirk's Current Veterinary Therapy. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp.505-509.
13. Workman HC, Vernau W. Chronic lymphocytic leukemia in dogs and cats: the veterinary perspective. The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practise 2003; 33: 1379-1399. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00120-7.
14. Couto CG. Leukemias. Couto CG. eds. Small Animal Internal Medicine. St. Louis: Mosby, 2003; pp.1134-1138.
15. Stokol T, Schaefer DM, Shuman M, Belcher N, Dong L. Alkaline phosphatase is a useful cytochemical marker for the diagnosis of acute myelomonocytic and monocytic leukemia in the dog. Veterinary Clinical Pathology 2015; 44: 79-93. doi: 10.1111/vcp.12227.
16. Davis LL, Hume KR, Stokol T. A retrospective review of acute myeloid leukaemia in 35 dogs diagnosed by a combination of morphologic findings, flow cytometric immunophenotyping and cytochemical staining results (2007-2015). Veterinary and Comparative Oncology 2018; 16: 268-275. doi: 10.1111/vco.12377.
17. Schneider R. Comparison of age-and sex-specific incidence rate patterns of the leukemia complex in the cat and the dog. Journal of the National Cancer Institute 1983; 70: 971-977.
18. Wartenberg D, Groves FD, Adelman AS. Acute lymphoblastic leukemia: epidemiology and etiology. Estey EH. eds. In Acute leukemias. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008; pp.77-93.
19. Leifer CE, Matus RE. Lymphoid leukemia in the dog: Acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practise 1985; 15: 723-739. doi: 10.1016/s0195-5616(85)50032-7.
20. Dobson J, Villiers E, Morris J. Diagnosis and management of leukaemia in dogs and cats. In Practice 2006; 28: 22-31. doi: 10.1136/inpract.28.1.22.
21. Morris J, Dobson J. Haematopoietic system. Morris J. eds. In: Small Animal Oncology. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001; pp. 239-245.
22. Adam F, Villiers E, Watson S, Coyne K, Blackwood L. Clinical pathological and epidemiological assessment of morphologically and immunologically confirmed canine leukaemia. Veterinary and Comparative Oncology 2009; 7: 181-195. doi: 10.1111/j.1476-5829.2009.00189.x.
23. Tasca S, Carli E, Caldin M, Menegazzo L, Furlanello T, et al. Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 210 cases (2002–2006). Veterinary Clinical Pathology 2009; 38: 2-12. doi: 10.1111/j.1939-165X.2008.00099.x.
24. Kozicki AR. Lymphoid Leukemias, Myeloid Neoplasia, and Myelodysplastic Syndrome. Bruyette D. eds. In: Clinical Small Animal Internal Medicine. First Edition. USA: Wiley-Blackwell, 2020; pp.1223-1230.
25. Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG. Acute lymphoblastic leukemia in the dog: A review of 30 cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 1983; 183: 859-862.
26. Bennett AL, Williams LE, Ferguson MW, Hauck ML, Suter SE, et al. Canine acute leukaemia: 50 cases (1989–2014). Veterinary and Comparative Oncology 2017; 15: 1101-1114. doi: 10.1111/vco.12251.
27. Mori T, Kadosawa T. Acute respiratory failure caused by leukemic infiltration of the lung of a dog. The Journal of Small Animal Practise 2001; 42: 349-351. doi: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb02472.x.
28. Henrich M. Hematopoietic Tumors. Klopfeisch R. eds. In: Veterinary Oncology, A Short Textbook. Switzerland: Springer International Publishing, 2016; pp.110-116.
29. McDonough SP, Moore PF. Clinical, hematologic, and immunophenotypic characterization of canine large granular lymphocytosis. Veterinary Pathology 2000; 37: 637-646. doi: 10.1354/vp.37-6-637.
30. Novacco M, Comazzi S, Marconato L, Cozzi M, Stefanello D, et al. Prognostic factors in canine acute leukaemias: a retrospective study. Veterinary and Comparative Oncology 2016; 14: 409-416. doi: 10.1111/vco.12136.