

OLGULAR EŞLİĞİNDE ERİŞKİN HEMATOLOJİ

Editör

Orhan AYYILDIZ



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-362-191-9	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Olgular Eşliğinde Erişkin Hematoloji	Yayıncı Sertifika No 47518
Editör Orhan AYYILDIZ ORCID iD:0000-0001-5673-8408	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	Bisac Code MED038000
	DOI 10.37609/akya.4308

Kütüphane Kimlik Kartı

Olgular Eşliğinde Erişkin Hematoloji / ed. Orhan Ayyıldız.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
406 s. : şekil, resim, tablo. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253621919

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Yayınevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Yayınevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir. İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozumu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan günlük ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır. Akademisyen Yayınevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Hematoloji, temel bilimlerdeki hızlı gelişmelerin klinik uygulamaya en doğrudan ve en hızlı yansıdığı tıp disiplinlerinden biridir. Moleküler genetik, akım sitometrisi, sitogenetik, yeni nesil dizileme ve immünolojik yöntemlerdeki ilerlemeler yalnızca hastalıkları sınıflandırma biçimimizi değiştirmemiş; aynı zamanda tanıdan risk sınıflamasına, tedavi seçiminden hastalık izlemi ve prognoz öngörüsüne kadar bütün klinik yaklaşımımızı yeniden şekillendirmiştir. Hedefe yönelik tedaviler, monoklonal antikolar, bispesifik antikolar ve hücresel tedaviler ise hematolojiyi giderek daha fazla kişiselleştirilmiş tıbbın uygulandığı bir alan haline getirmiştir.

Bununla birlikte hematoloji pratiğinin merkezinde hâlâ hasta ve olgu bulunmaktadır. Günlük klinik yaşamda karşımıza çıkan hasta çoğu zaman ders kitaplarında tanımlanan hastalıkların “tipik” örneği değildir. Aynı hastalık farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmekte; beklenmedik laboratuvar bulguları, eşlik eden hastalıklar, tedavi komplikasyonları ve sıra dışı moleküler özellikler tanı ve tedavi kararlarını güçleştirebilmektedir. Bu nedenle olgu temelli öğrenme, hematolojide teorik bilginin klinik muhakemeye dönüştürülmesinin en etkili yollarından biridir.

“Olgular Eşliğinde Erişkin Hematoloji” bu düşünceden hareketle hazırlanmıştır. Kitabın temel amacı yalnızca nadir veya ilgi çekici vakaları bir araya getirmek değil; gerçek klinik sorunlardan yola çıkarak “Bu hastada ne düşünmeliyim, hangi incelemeleri istemeliyim, ayırıcı tanıyı nasıl yapmalıyım ve tedaviyi nasıl planlamalıyım?” sorularına sistematik bir yaklaşım geliştirmektir.

Kitapta eritrosit hastalıkları ve anemilerden trombosit, kanama ve tromboz bozukluklarına; akut lösemiler ve miyelodisplastik neoplazilerden kronik miyeloid neoplazilere; lenfoid ve plazma hücreli hastalıklardan hematopoietik kök hücre nakli ve hücresel tedavilere kadar erişkin hematolojinin geniş bir alanı ele alınmaktadır. Bunun yanında histiyositozlar, otoinflamatuvar hastalıklar ve VEXAS gibi yakın dönemde hematoloji pratiğinde giderek daha fazla önem kazanan nadir klinik tablolar da olgular üzerinden tartışılmaktadır. Bu çeşitlilik içerisinde paroksizmal noktürnal hemoglobinüride uzun dönem kompleman inhibisyonundan orak hücre hastalığında akut ağrı krizine; demir refrakter demir eksikliği anemisinden herediter eritrosit enzim bozukluklarına kadar eritrosit hastalıklarının farklı yüzleri görülmektedir. İmmün trombositopeni, edinsel hemofili, inhibitörlü hemofili, nadir faktör eksiklikleri, von Willebrand hastalığı ve

antifosfolipid sendromu gibi olgular ise kanama ve tromboz alanında karşılaşılan tanısal ve terapötik güçlükleri ortaya koymaktadır.

Akut lösemi ve miyeloid neoplaziler bölümünde APL’de eş zamanlı FLT3 pozitifliği, akut eritroid lösemi, esansiyel trombositemiden AML’ye dönüşüm, tedavi ilişkili AML ve birbirini izleyen farklı hematolojik maligniteler gibi klinisyenin karşısına her zaman klasik biçimiyle çıkmayan tablolar ele alınmaktadır. Philadelphia kromozomu pozitif ALL’de ponatinib–blinatumomab gibi kemoterapisiz yaklaşımlar, hematolojik malignitelerde tedavinin geleneksel sitotoksik modellerden moleküler ve immünolojik hedeflere doğru geçirdiği dönüşümün önemli örneklerinden birini oluşturmaktadır. Kronik miyeloid neoplaziler ve mast hücre hastalıklarında esansiyel trombositemiden miyelofibroza dönüşüm, kronik miyeloid lösemide tirozin kinaz inhibitörü kullanımı, sistemik ve kutanöz mastositoz ile miyeloproliferatif neoplazilerde trombotik komplikasyonlar tartışılmaktadır. Böylece yalnızca hastalığın tanısı değil, hastalığın zaman içerisindeki biyolojik değişimi ve tedavi sürecinin yönetimi de ön plana çıkarılmaktadır.

Lenfoid neoplaziler bölümünde kronik lenfositik lösemi, foliküler lenfoma, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma, primer santral sinir sistemi lenfoması ve Waldenström makroglobulinemisi gibi farklı biyolojik özelliklere sahip hastalıklar yer almaktadır. Kovalent BTK inhibitörleri, obinutuzumab ve HDAC inhibitörleri gibi tedaviler üzerinden modern hematolojide hedefe yönelik tedavilerin sağladığı olanakların yanı sıra ortaya çıkarabileceği yeni klinik sorunlar da değerlendirilmektedir.

Multipl miyelom olguları ise günümüz hematolojisinin hızlı değişimini özellikle çarpıcı biçimde göstermektedir. Belantamab mafodotin ve bispesifik antikolar gibi yeni tedavi seçeneklerinin yanı sıra bu tedavilerin beraberinde getirdiği enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlar; ayrıca otolog kök hücre nakli sonrasında gelişen sıra dışı hastalık tutulumları, modern tedavilerin yalnızca etkinliklerinin değil, özgün toksisite ve komplikasyonlarının da bilinmesi gerektiğini hatırlatmaktadır.

Hematopoietik kök hücre nakli alanında haploidentik verici seçiminin ele alınması ise günümüzde transplantasyon kararının yalnızca HLA uyumundan ibaret olmadığını; verici yaşı, cinsiyeti, CMV serolojisi, ABO uyumu, donöre özgü antikolar ve diğer klinik değişkenlerin birlikte değerlendirilmesi gereken çok boyutlu bir süreç olduğunu göstermektedir.

Kitabın son bölümlerinde yer alan Langerhans hücreli histiyositoz, Erdheim–Chester hastalığı ve VEXAS sendromu gibi olgular özellikle önemlidir. Bu hastalıklar, klasik hematoloji sınırlarının immünoloji, romatoloji, genetik, patoloji ve moleküler biyoloji ile giderek daha fazla kesiştiğini göstermekte; açıklanamayan sitopeni, inflamasyon, ateş

veya organ tutulumlarında hematoloğun geniş bir perspektifle düşünmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu kitapta yer alan olguların ortak özelliği, okuyucuya yalnızca “tanı nedir?” sorusunu sordurmamalarıdır. Asıl amaç; tanıya nasıl ulaşıldığını, hangi bulgunun kritik olduğunu, hangi olasılıkların dışlanması gerektiğini, moleküler ve genetik verilerin klinik karara nasıl aktarılacağını ve mevcut tedavi seçenekleri arasından hasta için en uygun yaklaşımın nasıl seçileceğini düşündürmektir.

Dolayısıyla bu eser klasik anlamda bir hematoloji ders kitabının alternatifi olmaktan çok, temel bilgiyi gerçek yaşam klinik kararlarıyla buluşturan tamamlayıcı bir kaynak olarak tasarlanmıştır. Tıp öğrencilerinin hastalıkları somut olgular üzerinden öğrenmesine, iç hastalıkları ve hematoloji asistanlarının ayırıcı tanı ve klinik karar verme becerilerini geliştirmesine, hematoloji uzmanlarının ise nadir ve güç olgularda farklı deneyimlerden yararlanmasına katkı sağlamasını diliyoruz.

Hematolojide her olgu aynı zamanda yeni bir öğrenme fırsatıdır. Bazen tek bir laboratuvar değeri, periferik yaymadaki küçük bir ayrıntı, beklenmeyen bir moleküler bulgu veya tedavi sırasında gelişen sıra dışı bir komplikasyon bütün tanısallık yaklaşımı değiştirebilir. Bu nedenle iyi hematoloji pratiğinin temelinde yalnızca güncel bilgiye sahip olmak değil; olguyu dikkatle okumak, doğru soruyu sormak ve elde edilen verileri hastanın bütünü içerisinde yorumlamak bulunmaktadır.

Bu eserin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve olgularını paylaşarak katkıda bulunan tüm bölüm yazarlarına teşekkür ederim. Farklı merkezlerden edinilen klinik deneyimlerin ortak bir bilimsel zeminde buluşmasının, ülkemizde hematoloji eğitime ve günlük klinik uygulamaya değerli bir katkı sağlayacağına inanıyorum. Kitabın hazırlanmasında ve basıma hazır hale getirilmesine kadar özverili ve gayretli çalışmaları için Akademisyen Kitabevi sahip ve çalışanlarına da çok özel teşekkür ederim.

Kitabın öğrencilerimize, asistanlarımıza, hematoloji uzmanlarına ve hematolojiye ilgi duyan tüm hekimlere yararlı olması dileğiyle...

Editör

*Prof. Dr. Orhan Ayyıldız
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD Öğretim Üyesi*

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 ERİTROSİT HASTALIKLARI VE ANEMİLER

BÖLÜM 1	Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüride Uzun Dönem Eculizumab Tedavisi ve Gebelik: Klinik Bir Olgu ve Yönetim Yaklaşımı.....	3
	<i>Eray ARSLAN</i>	
BÖLÜM 2	Orak Hücre Anemili Bir Olguda Akut Ağrı Krizi Yönetimi	7
	<i>Damla Çağla PATİR</i>	
BÖLÜM 3	Demir Refrakter Demir Eksikliği Anemisi (Irida): Nadir Bir Olgu Sunumu	13
	<i>Salih CIRIK</i>	
BÖLÜM 4	Otoimmün Hemolitik Anemi: Nadir Bir Olgu ile Tanı, Ayrıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	17
	<i>Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN</i>	
BÖLÜM 5	Solid Tümöre Sekonder Hemolitik Anemi ve Trombositopeni: Olgu Temelli Yaklaşım	27
	<i>Mariye DOĞRU</i> <i>Seda YILMAZ</i>	
BÖLÜM 6	Talasemi Major Hastalarında Luspatersept Kullanımı	35
	<i>Ferda CAN</i>	
BÖLÜM 7	Hemolitik Anemi Ayrıcı Tanısında G6PD Eksikliği: Olgu Sunumu.....	43
	<i>Seda YILMAZ</i> <i>Melike YEĞİN KUBATOĞLU</i>	
BÖLÜM 8	HK1 Gen Mutasyonu Saptanan Bir Olgu Üzerinden Eritrosit Enzim Defektlerine Bağlı Hereditör Nonsferositik Hemolitik Anemiler	51
	<i>Eda NUHOĞLU</i> <i>Tuğrul ELVERDİ</i>	

BÖLÜM 9	Granülo-matoz Polianjiit ile İlişili Soğuk Aglütinin Hastalığı: Olgu Sunumu	61
	<i>Songül BESKİSİZ DÖNEN</i>	
	<i>Abdullah KARAKUŞ</i>	

KISIM 2 TROMBOSİT, KANAMA VE TROMBOZ BOZUKLUKLARI

BÖLÜM 10	Tedaviye Yanıtsız İmmün Trombositopeni: Bir Olgu Eşliğinde Tanı ve Yönetim	69
	<i>Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ</i>	
	<i>Barbaros Şahin KARAGÜN</i>	
BÖLÜM 11	Edinsel Hemofili A'ya Klinik Yaklaşım: Bir Olgu Üzerinden Tanı ve Yönetim	77
	<i>Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU</i>	
BÖLÜM 12	İnhibitörlü Erişkin Hemofili A Tedavisinde Emicizumab Kullanımı.....	89
	<i>Beytullah ALTINKAYNAK</i>	
	<i>Sema AKINCI</i>	
BÖLÜM 13	Nadir Faktör Eksikliklerinden Faktör V ve Faktör VIII'in Birlikte Eksikliği	95
	<i>Cemile SELİMOĞLU</i>	
	<i>Tekin GÜNEY</i>	
BÖLÜM 14	Genç Yaşta Tekrarlayan İskemik İnme: Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu Olgusu.....	99
	<i>Fatoş Dilan KÖSEOĞLU</i>	
BÖLÜM 15	Yeni Tanı İmmün Trombositopeni Olgu Eşliğinde Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	111
	<i>Şengül BARAN YERLİKAYA</i>	
BÖLÜM 16	Nadir Bir Kanama Bozukluğu: Tip 3 Von Willebrand Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları	121
	<i>Münevver İrem KÖK YILMAZ</i>	
	<i>İmdat DİLEK</i>	

KISIM 3 AKUT LÖSEMİLER VE MİYELODİSPLASTİK SENDROMLAR

- BÖLÜM 17 Akut Promiyelositer Lösemi Vakasında Eş Zamanlı Flt3 Pozitifliği..... 131**
Hilal Nur KOTAN
Rafiye ÇİFTÇİLER
- BÖLÜM 18 Multipl MİYELOM Seyrinde Lenalidomid İdamesi
 Altında Gelişen Sekonder B-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi 139**
Emel İŞLEYEN
Funda CERAN
- BÖLÜM 19 Nadir Bir Pansitopeni Nedeni: Akut Eritroid Lösemi..... 145**
Ali Kürşat TUNA
Seda YILMAZ
- BÖLÜM 20 Calr Tip 2 Pozitif Esansiyel Trombositemiden Akut
 Myeloid Lösemiye Transformasyon: Olgu Sunumu 157**
Ebru KAVAK YAVUZ
Orhan AYYILDIZ
- BÖLÜM 21 Birbirinden Bağımsız İki Malignite Sonrası B-All Gelişen Olgu 165**
Ayşe UYSAL
- BÖLÜM 22 Multipl Miyelomun Uzun Süreli Tedavisini Takiben
 Gelişen Tedavi İlişkili Akut Miyeloid Lösemi: Güncel
 Literatür Derlemesi İle Birlikte Ayrıntılı Olgu Sunumu 171**
Kübra YAZAR
Orhan AYYILDIZ
- BÖLÜM 23 Akut Lenfoblastik Lösemiden Kronik Miyeloid Lösemiye:
 Tek Hastada Ardışık İki Hematolojik Malignite 175**
Berrak Çağla ŞENOL ARSLAN
- BÖLÜM 24 Erken Başlangıçlı Miyelodisplastik Sendrom Tanısı Alan
 Bir Hastada Saptanan Fbn1 Varyantı ve Marfan Sendromu 181**
Ayşegül Ezgi ÇETİN

BÖLÜM 25	Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Philadelphia Kromozomu Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde İlk Basamakta Blinatumomab Ve Ponatinib Kullanımı: Nakilsiz Bir Yaklaşım	185
	<i>Taner TAN</i>	
	<i>Sogol SADRI</i>	
	<i>Olga Meltem AKAY</i>	
	<i>Sinem CİVRİZ BOZDAĞ</i>	

KISIM 4 KRONİK MİYELOİD NEOPLAZİLER VE MAST HÜCRE HASTALIKLARI

BÖLÜM 26	Esansiyel Trombositemiden Sekonder Myelofibroza Dönüşüm: Genç Bir Olgu	193
	<i>Meryem ŞENER</i>	
BÖLÜM 27	Kronik Myeloid Lösemide Yeniden Kazanılan İmatinib Yanıtı: Bir Olgu Sunumu	199
	<i>Mürüvvet Seda AYDIN</i>	
	<i>Gülsüm ÖZET</i>	
BÖLÜM 28	Sistemik Mastositoz Tanılı Hastaya Yaklaşım	205
	<i>Duygu GÜL</i>	
BÖLÜM 29	Erişkinde Nadir Bir Olgu: Normal Triptaz ve Wild-Tip Kıt İle İzole Kutanöz Mastositoz	225
	<i>Ali TURUNÇ</i>	
	<i>Biröl GÜVENÇ</i>	
BÖLÜM 30	Splenik İnfarktüs ile Tanı Alan Polistemia Vera Tanısı Üzerinden Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda Tromboz Riskinin Değerlendirilmesi	229
	<i>Merve KAKCI</i>	
BÖLÜM 31	Akciğer Kanseri Tedavisinde Ortaya Çıkan Kronik Myeloid Lösemi: Nadir Bir Olgu	235
	<i>Kadir İLKKILIÇ</i>	

KISIM 5 LENFOİD NEOPLAZİLER

- BÖLÜM 32** Tip 1 İmmünoglobulin M Kriyoglobulinemik Vaskülit ve Akut Böbrek Yetmezliği İle Birlikte Kronik Lenfositik Lösemi: Nadir Bir Olgu 245
Rafiye ÇİFTÇİLER
- BÖLÜM 33** Nadir Bir Şilöz Asit Nedeni: Foliküler Lenfoma 251
Şerife EMRE ÜNSAL
Gülşah POLAT AKYOL
- BÖLÜM 34** Kronik Lenfositik Lösemi Hastasında Obinutuzumab İlişkili Akut Trombositopeni: Olgu Sunumu.....265
Leyla SEYHAN DURSUN
Vehbi DEMİRCAN
- BÖLÜM 35** Relaps / Refrakter ALK Negatif Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Tedavisi: Kemoterapiden HDAC İnhibitörlerine Uzanan Bir Vaka 269
Esra PİRİNÇÇİ
Orhan AYYILDIZ
- BÖLÜM 36** Yeni Tanı Kronik Lenfositik Lösemi Hastasında Kovalent BTK İnhibitörü Kullanımı ve Tedavi Yönetimi.....275
Ahmet YİĞİTBAŞI
- BÖLÜM 37** İleri Yaşta Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması: Olgu Eşliğinde Güncel Yaklaşım.....287
Kübra ORAL
- BÖLÜM 38** Waldenström Makroglobulinemi: Olgu Temelli Klinik Yaklaşım 295
Hakan KESKİ

KISIM 6 PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI

- BÖLÜM 39** Refrakter Multipl Myelomada Belantamab Mafodotin.....309
Müfide OKAY ÖZGEYİK

BÖLÜM 40	Bispesifik Monoklonal Antikor Tedavisi Sonrası Gelişen Sitomegalovirüs Retinit: Bir Olgu Sunumu.....	315
	<i>Zekeriya AKSÖZ</i>	
BÖLÜM 41	Multipl Miyelom Tanılı Hastada İnfluenza Enfeksiyonuna Sekonder Fungal Pnömoni	323
	<i>Esmâ TATAR</i>	
	<i>Seda YILMAZ</i>	
BÖLÜM 42	Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Santral Sinir Sistemi Tutulumu ile Prezente Agresif Seyirli Multipl Miyelom Olgusu	333
	<i>Nida AKGÜL</i>	
	<i>Cihan URAL</i>	

KISIM 7 HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİLER

BÖLÜM 43	Haploidentik Verici Seçimi	343
	<i>Merve AYDOĞAN</i>	
	<i>Pervin TOPÇUOĞLU</i>	

KISIM 7 HİSTİYOSİTOZLAR, OTOİNFLAMATUVAR VE NADİR SENDROMLAR

BÖLÜM 44	Erişkin Hastada Langerhans Hücreli Histiyoitoz: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	361
	<i>Aslı BOZDEMİR</i>	
	<i>Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN</i>	
BÖLÜM 45	İyileşmeyen Stres Kırığı ile Prezente Olan Erdheim–Chester Hastalığı: Nadir Bir Histiyoitoz Olgusu	367
	<i>Burak DUMLUDAĞ</i>	
BÖLÜM 46	TP53 Mutasyonlu Kronik Lenfositik Lösemi: Bir Olgu Sunumu.....	379
	<i>Damla ORTABOZ</i>	
BÖLÜM 47	Nedeni Bilinmeyen Ateş ve Sitopeni ile Başvuran Hastada Tanısal Yolculuk: Vexas Sendromu.....	385
	<i>Salih Sertaç DURUSOY</i>	

YAZARLAR

Prof. Dr. Olga Meltem AKAY
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Nida AKGÜL
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Hematoloji BD.

Doç. Dr. Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Sema AKINCI
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin
Hematoloji

Dr. Öğr. Üyesi Zekeriya AKSÖZ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Beytullah ALTINKAYNAK
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin
Hematoloji

Uzm. Dr. Eray ARSLAN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mürüvvet Seda AYDIN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Merve AYDOĞAN
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji AD.

Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Songül BESKİSİZ DÖNEN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi
Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Arş. Gör. Aslı BOZDEMİR
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Doç. Dr. Ferda CAN
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları
AD., Hematoloji BD.

Prof. Dr. Funda CERAN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Salih CIRIK
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi,
Hematoloji BD.

Prof. Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana
Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ayşegül Ezgi ÇETİN
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Prof. Dr. Rafiye ÇİFTÇİLER
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Dr. Öğr. Üyesi Vehbi DEMİRCAN
Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD.

Prof. Dr. İmdat DİLEK
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Mariye DOĞRU
Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji
Kliniği

Uzm. Dr. Burak DUMLUDAĞ
Sultan II. Abdul Hamid Han Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Salih Sertaç DURUSOY
Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Tuğrul ELVERDİ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji
BD.

Uzm. Dr. Şerife EMRE ÜNSAL
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Duygu GÜL
Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Prof. Dr. Tekin GÜNEY
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Bölümü

Prof. Dr. Birol GÜVENÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD.

Doç. Dr. Kadir İLKKILIÇ
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Emel İŞLEYEN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Merve KAKCI
Osmaniye Eğitim Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Doç. Dr. Barbaros Şahin KARAGÜN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana
Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD.

Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ
Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi
Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Ebru KAVAK YAVUZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Doç. Dr. Hakan KESKİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Bölümü

Yandal Asis. Dr. Hilal Nur KOTAN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Münevver İrem KÖK YILMAZ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Doç. Dr. Fatoş Dilan KÖSEOĞLU

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji
Kliniği

Uzm. Dr. Eda NUHOĞLU

Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Doç. Dr. Müfide OKAY ÖZGEYİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye
Tıp Fakültesi, Eskişehir Şehir
Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Kübra ORAL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Damla ORTABOZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II.
Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Prof. Dr. Gülsüm ÖZET

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Damla Çağla PATİR

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Esra PİRİNÇÇİ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji AD.

Uzm. Dr. Gülşah POLAT AKYOL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Sogol SADRI

Koç Üniversitesi Hastanesi,
Hematoloji BD

Uzm. Dr. Cemile SELİMOĞLU

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Hematoloji Bölümü

Arş. Gör. Leyla SEYHAN DURSUN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Özge SOYER

KÖSEMEHMETOĞLU
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Hematoloji Bölümü

Uzm. Dr. Meryem ŞENER

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Dr. Berrak Çağla ŞENOL ARSLAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Taner TAN

Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Uzmanı

Uzm. Dr. Esmâ TATAR

Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji
Kliniği

Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Ali Kürşat TUNA

Konya Şehir Hastanesi, Erişkin
Hematoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ali TURUNÇ

Yandal Araştırma Görevlisi, Çukurova
Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
BD.

Dr. Öğr. Üyesi Cihan URAL

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Doç. Dr. Ayşe UYSAL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Kübra YAZAR

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., Hematoloji BD.

Uzm. Dr. Melike YEĞİN KUBATOĞLU

Konya Şehir Hastanesi Hematoloji
Kliniği

Doç. Dr. Seda YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya
Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği ve
Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi

Uzm. Dr. Ahmet YİĞİTBAŞI

Edirne Sultan 1.Murat Devlet
Hastanesi, Hematoloji Kliniği

BÖLÜM 1

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDE UZUN DÖNEM ECULİZUMAB TEDAVİSİ VE GEBELİK: KLİNİK BİR OLGU VE YÖNETİM YAKLAŞIMI

Eray ARSLAN¹

GİRİŞ

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), hematopoietik kök hücre düzeyinde gelişen edinilmiş klonal bir hastalık olup, PIGA gen mutasyonu sonucunda glikozilfosfatidilinozitol (GPI) bağlı proteinlerin hücre yüzeyinden kaybı ile karakterizedir (1). Bu proteinler arasında yer alan CD55 ve CD59'un eksikliği, eritrositlerin kompleman aracılı lizise duyarlılığını artırarak intravasküler hemolize yol açar (2). Klinik spektrum; hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği ve tromboz üçlüsü etrafında şekillenmekle birlikte hastalık fenotipi bireyler arasında belirgin heterojenite gösterebilir (3).

FLAER tabanlı akım sitometrisi, PNH tanısında altın standart yöntem olup granülosit ve monosit serilerinde GPI bağlı protein kaybının gösterilmesi tanı açısından yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar (4).

PNH'de kompleman aracılı hemoliz, özellikle C5 aktivasyonu sonrası membran atak kompleksinin oluşumu ile gerçekleşir (5). Kompleman inhibitörü tedavilerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın doğal seyri dramatik biçimde değişmiş; mortalite, tromboz insidansı ve transfüzyon gereksinimi belirgin şekilde azalmıştır (3,6). C5 inhibitörü eculizumab, intravasküler hemolizin baskılanması, yaşam kalitesinin artması ve sağkalımın uzaması açısından günümüzde temel tedavi seçeneği haline gelmiştir (6,7).

¹ Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, doktorerayarslan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-3042-216X

KAYNAKLAR

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804–2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128
2. Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol*. 2007;35(4):523–533. doi:10.1016/j.exphem.2007.01.046
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1258. doi:10.1056/NEJM199511093331904
4. Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow cytometric diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pearls and pitfalls—a critical review. *EJIFCC*. 2019;30(4):355–370.
5. Mastellos DC, Ricklin D, Yancopoulos D, Risitano AM, Lambris JD. Complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: exploiting our current knowledge to improve the treatment landscape. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(5):583–598. doi:10.1586/17474086.2014.953926
6. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233–1243. doi:10.1056/NEJMoa061648
7. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–6792. doi:10.1182/blood-2011-02-333997
8. Manning JE, Ciantar E, Griffin M, Kelly RJ. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Hematol*. 2025;104(4):2517–2525. doi:10.1007/s00277-025-06353-7
9. Regal JE, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol*. 2015;67(1):56–70. doi:10.1016/j.molimm.2015.02.030
10. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1032–1039. doi:10.1056/NEJMoa1502950
11. Alashkar F, Szer J, Kelly RJ, Patriquin CJ, Höchsmann B, Kulasekararaj A, et al. Eculizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during pregnancy: safety and outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:543372. doi:10.3389/fmed.2020.543372
12. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005;293(13):1653–1662. doi:10.1001/jama.293.13.1653
13. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985–4996. doi:10.1182/blood-2012-09-311381
14. Peacock-Young B, Macrae FL, Newton DJ, Hill A, Ariëns RAS. The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source. *Haematologica*. 2018;103(1):9–17. doi:10.3324/haematol.2017.177618
15. Szer J. Extravascular hemolysis in PNH. *Blood Adv*. 2025;9(19):4977–4978. doi:10.1182/bloodadvances.2025016873
16. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230–237. doi:10.3324/haematol.2019.236877
17. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;2009(1):277–285. doi:10.1182/asheducation-2009.1.277
18. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol*. 2023;111(1):84–95. doi:10.1111/ejh.13970.

ORAK HÜCRE ANEMİLİ BİR OLGUDA AKUT AĞRI KRİZİ YÖNETİMİ

Damla Çağla PATIR¹

GİRİŞ

Orak Hücreli Anemi; dünya genelinde en sık izlenen kalıtsal monogenetik bozukluk olup, “hemoglobin S” (HbS) olarak tanımlanan anormal hemoglobin üretimi ile karakterize bir hemoglobinopatidir (1). Beta-globin geni (HBB) üzerindeki bir missense mutasyon (Glu6Val) sonucu gelişen homozigot HbS genotipi başta olmak üzere; HbSC veya HbS β -talasemi gibi farklı bileşik heterozigot durumlar klinik tabloyu oluşturmaktadır (2).

Hastalığın temel patofizyolojik mekanizması, deoksijenize durumda anormal HbS moleküllerinin rijit polimer yapıları meydana getirmesine dayanır. Hipoksi, asidoz, soğuk maruziyeti veya enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörlerle ivme kazanan bu polimerizasyon süreci, eritrositlerin karakteristik orak formunu almasına yol açar. Kırılgan ve rijit yapıdaki bu oraklaşmış eritrositler, hemolize karşı yüksek hassasiyet göstermelerinin yanı sıra mikrosirkülasyonu tıkayarak vazo-oklüzyona, doku iskemisine ve şiddetli ağrı krizlerine sebebiyet verir (3).

OHA patofizyolojisi sadece eritrosit morfolojisi ile sınırlı olmayıp; aktive vasküler endotel, adheran retikülositler, aktive nötrofiller, monositler, trombositler ve mast hücreleri gibi kilit hücrel komponentleri içeren kompleks bir inflamatuvar süreci kapsamaktadır (4,5). Süreçteki kronik hemolitik anemi, oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya ve sekonder doku hipoksisine yol açar. Dolaşı-

¹ Uzm. Dr., Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği damlapatir@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3376-2525

yacı olan bireylerde bir seçenek olabileceği belirtilmektedir (16). Ancak ketaminin potansiyel nörotoksik etkileri ve tekrarlayan dozların nörokognitif sonuçları üzerindeki verilerin sınırlı olması, bu ajanın rutinden ziyade ‘dirençli olgu’ ajanı olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir (17, 18)

Sonuç olarak bu olgu; OHA seyrinde gelişen akut ağrı krizlerinin yönetiminde, güncel rehberlere sadık kalmanın klinik başarı üzerindeki belirleyici rolünü somut bir şekilde ortaya koymaktadır. Vakamızda da görüldüğü üzere; meperidin gibi nörotoksikite riski taşıyan kontrendike ajanlardan kaçınılması (8), hastanın ağrı beyanının “altın standart” olarak kabul edilip hızla tedaviye başlanması (10), VTE profilaksisi ile tromboembolik riskin yönetilmesi ve bazal tedavilerin (hidroksiüre, hidrasyon) analjeziyle eş zamanlı sürdürülmesi, krizin yönetiminde temel stratejidir. Bireyselleştirilmiş ağrı planlarının uygulanması ve klinisyenlerin güncel yönetim protokollerine olan uyumunun artırılması, hem opioid direncini kırarak hem de hastanede yatış sürelerini kısaltarak OHA tanılı hastaların yaşam kalitesini optimize edecektir.

KAYNAKLAR

1. Rees D.C., Williams T.N., Gladwin M.T. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018–2031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
2. Piel F.B., Steinberg M.H., Rees D.C. Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1561–1573. doi: 10.1056/NEJMra1510865.
3. Puri L., Nottage K.A., Hankins J.S., et al. State of the Art Management of Acute Vaso-occlusive Pain in Sickle Cell Disease. *Pediatric Drugs*. 2018;20:29–42. doi: 10.1007/s40272-017-0263-z.
4. Kaul D.K., Finnegan E., Barabino G.A. Sickle Red Cell–Endothelium Interactions. *Microcirculation*. 2009;16:97–111. doi: 10.1080/10739680802279394.
5. Allali S., Maciel T.T., Hermine O., et al. Innate immune cells, major protagonists of sickle cell disease pathophysiology. *Haematologica*. 2020;105:273–283. doi: 10.3324/haematol.2019.229989.
6. Nader E., Conran N., Romana M., et al. Vasculopathy in Sickle Cell Disease: From Red Blood Cell Sickling to Vascular Dysfunction. In: Terjung R., editor. *Comprehensive Physiology*. 1st ed. Volume 11. Wiley; London, UK: 2021. pp. 1785–1803.
7. Kato G.J., Gladwin M.T., Steinberg M.H. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews* 2007 Jan;21(1):37–47. doi: 10.1016/j.blre.2006.07.001.
8. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014 Sep 10;312(10):1033–48. doi: 10.1001/jama.2014.10517.
9. Raphael JL, Oyeku SO. Sickle cell disease pain management and the medical home. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2013;2013:433–8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.433.
10. Gwarzo I, Coleman KD, McKinley K, et al. Opioid Timeliness in the Emergency Department

- and Hospitalizations for Acute Sick Cell Pain. *JAMA Pediatrics* 2025 Nov 1;179(11):1194-1202. doi: 10.1001/jamapediatrics.2025.2967.
11. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Annals of Internal Medicine*. 2008 Jan 15;148(2):94-101. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00004.
 12. Smith WR, McClish DK, Dahman BA, et al. Daily home opioid use in adults with sickle cell disease: The PiSCES project. *Journal of Opioid Management*. 2015 May-Jun;11(3):243-53. doi: 10.5055/jom.2015.0273.
 13. Aisiku IP, Smith WR, McClish DK, et al. Comparisons of high versus low emergency department utilizers in sickle cell disease. *Annals of Emergency Medicine*. 2009 May;53(5):587-93. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.07.050.
 14. Payne J, Aban I, Hilliard LM, et al. Impact of early analgesia on hospitalization outcomes for sickle cell pain crisis. *Pediatric Blood Cancer*. 2018 Dec;65(12):e27420. doi: 10.1002/pbc.27420.
 15. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. *Blood*. 2000 Feb 15;95(4):1130-6.
 16. Alshahrani MS, AlSulaibikh AH, ElTahan MR, et al. Ketamine administration for acute painful sickle cell crisis: A randomized controlled trial. *Academic Emergency Medicine*. 2022 Feb;29(2):150-158. doi: 10.1111/acem.14382.
 17. Bai X, Yan Y, Canfield S, et al. Ketamine enhances human neural stem cell proliferation and induces neuronal apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Anesthesia & Analgesia*. 2013 Apr;116(4):869-80. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182860fc9.
 18. Choudhury D, Autry AE, Tolias KF, et al. Ketamine: Neuroprotective or Neurotoxic? *Frontiers in Neuroscience*. 2021 Sep 10;15:672526. doi: 10.3389/fnins.2021.672526.

BÖLÜM 3

DEMİR REFRAKTER DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (İRIDA): NADİR BİR OLGU SUNUMU

Salih CIRIK¹

GİRİŞ

Demir eksikliği tüm dünyada aneminin en sık nedenlerinden biridir (1). Demir eksikliğinin başlıca nedenleri yetersiz diyet alımı, emilimin azalması ve kronik kan kaybıdır. Demir refrakter demir eksikliği anemisi (iron-refractory iron deficiency anemia, IRIDA), oral demir emiliminin belirgin şekilde bozulduğu nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. IRIDA, TMPRSS6 geninin fonksiyon kaybı mutasyonları sonucunda gelişir; bu gen karaciğerde eksprese edilen matriptaz-2 adlı transmembran serin proteazı kodlar ve normal koşullarda hepsidin ekspresyonunun baskılanmasında görev alır (2,3). Matriptaz-2 fonksiyonunun azalması, demir eksikliği varlığında dahi hepsidin düzeyinin uygunsuz şekilde yüksek kalmasına yol açar. Bunun sonucunda enterositlerden demir geçişi ve makrofajlardan demir salınımı sınırlanır (2,4). IRIDA hastalarında hipokrom mikrositer anemi, çok düşük ortalama eritrosit hacmi, düşük transferrin saturasyonu, oral demir tedavisine yanıtızsızlık veya yetersiz yanıt ve parenteral demir tedavisine değişken/kısmi yanıt izlenir (2,4,5). Tanıdan önce çölyak hastalığı, H. pylori enfeksiyonu, otoimmün gastrit, kronik inflamasyon, gastrointestinal veya jinekolojik kan kaybı gibi edinilmiş ve daha sık nedenlerin dışlanması gerekir (7,8). Bu olgu sunumunda, yeterli süre oral demir kullanmasına rağmen yanıt alınamayan ve intravenöz demir tedavisi sonrası hematolojik düzelme gösteren, klinik olarak IRIDA ile uyumlu bir hasta tartışılmıştır.

¹ Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Hematoloji BD., salihcirik@hotmail.com,
ORCID ID: 0000-0002-1368-7919

ile demir depolarının değerlendirilmesi hem tanısal yorumu güçlendirir hem de gereksiz tekrarlayan oral demir kullanımını önleyebilir. IRIDA şüphesi olan hastalarda uzun dönem izlemde semptomlar, Hb/MCV, ferritin ve transferrin saturasyonu birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmiş intravenöz demir desteği planlanmalıdır.

SONUÇ

Yeterli doz ve sürede oral demir tedavisine rağmen düzelmeyen mikrositer hipokrom anemi varlığında, öncelikle tedavi uyumu, devam eden kan kaybı, gastrointestinal patolojiler, çölyak hastalığı, H. pylori enfeksiyonu, otoimmün gastrit ve kronik inflamasyon gibi sık nedenler araştırılmalıdır. Bu nedenler dışlandıktan sonra, özellikle parenteral demir tedavisine değişken/kısmi yanıt alınan olgularda IRIDA ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Kesin tanı için TMPRSS6 gen analizi ve hepsidin ölçümü değerlidir; ancak testlere erişimin sınırlı olduğu durumlarda klinik ve laboratuvar özelliklerin bütüncül değerlendirilmesi tanısal şüpheyi güçlendirir. IRIDA şüphesi bulunan hastalarda gereksiz ve tekrarlayan oral demir tedavilerinden kaçınılmalı, hastanın klinik bulguları ve demir parametreleri doğrultusunda intravenöz demir replasmanı ve uzun dönem takip planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19): 1832-1843. doi:10.1056/NEJMr1401038
2. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2013;98(6): 845-853. doi:10.3324/haematol.2012.075515
3. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nature Genetics*. 2008;40(5): 569-571. doi:10.1038/ng.130
4. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014;28(4): 637-652. doi:10.1016/j.hoc.2014.04.009
5. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*. 2014;123(25): 3873-3886. doi:10.1182/blood-2014-01-548776
6. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepsidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;127(23): 2809-2813. doi:10.1182/blood-2015-12-639112
7. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70(11): 2030-2051. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210
8. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3): 1085-1094. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.046

BÖLÜM 4

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR OLGU İLE TANI, AYIRICI TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN¹

GİRİŞ

Otoimmün hemolitik anemi (OHA), humoral immün sistemin eritrosit yüzey antijenlerine karşı immün toleransını kaybetmesi neticesinde gelişen ve eritrositlerin fizyolojik ömürlerini tamamlamadan yıkıma uğramasıyla karakterize kompleks bir klinik tablodur. Bu patofizyolojik süreç, laboratuvar bulgularında indirekt bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde belirgin artış, haptoglobin düzeyinde düşüş ve direkt antiglobulin testinde (DAT) saptanan pozitiflik ile kendini gösterir. Klinik pratikte OHA, altta yatan herhangi bir tetikleyici faktörün veya hastalığın saptanamadığı primer formda izlenebileceği gibi, çeşitli sistemik hastalıklar seyrinde gelişen sekonder formda da karşımıza çıkabilmektedir (1).

Etiyolojik dağılım incelendiğinde, literatür verileri primer OHA olgularının toplam olguların yaklaşık %35-50'sini teşkil ettiğini, geri kalan majör grubun ise sekonder nedenlere bağlı olarak şekillendiğini göstermektedir. Sekonder OHA'nın patogenezinde rol oynayan faktörler oldukça geniştir; sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi bağ dokusu hastalıkları ile EBV, HIV ve son yıllarda klinik önemi artan COVID-19 gibi viral enfeksiyonlar bu listede ön sıralarda yer almaktadır. Ayrıca, penisilinler, sefalosporinler ve çeşitli antineoplastik ajanlar, immün kompleks mekanizmaları veya otoantikör oluşumunu indükleyerek ilaca bağlı hemoliz süreçlerini tetikleyebilmektedir (2,3).

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., gcagliyan@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2073-1949

mesinde saptanan 3x3 cm'lik solid kitle ve sonrasında uygulanan biyopside p40 pozitifliği ile karakterize “Skuamöz Hücreli Karsinom” tanısı, aneminin gerçek etiyolojik nedenini belirlemiştir.

Sonuç olarak OHA, nadir görülmekle birlikte morbidite ve mortaliteyi belirgin şekilde artıran bir tablodur. Sunulan olgu üzerinden çıkarılacak en önemli klinik ders, özellikle yeni tanı alan ileri yaş OHA olgularında sadece hemolizin tedavisine (steroid vb.) odaklanılmaması gerektiğidir. Detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrasında, sistemik bir inflamasyon odağını veya gizli bir solid tümörü saptamaya yönelik kapsamlı bir radyolojik ve etiyolojik incelemenin eş zamanlı yürütülmesi, hastanın prognozunu yönetilmesinde hayati bir role sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):351-359. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.007.
2. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):560-4. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.010
3. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002 Apr;69(4):258-71. doi: 10.1002/ajh.10062.
4. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Reda G. The Role of Novel Agents in Treating CLL-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* 2021 May 12;10(10):2064. doi: 10.3390/jcm10102064.
5. Vitale C, Montalbano MC, Salvetti C, Boccellato E, Griggio V, Boccadoro M, Coscia M. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs. *Cancers (Basel).* 2020 Jan 23;12(2):282. doi: 10.3390/cancers12020282.
6. Suryana KD, Alodia B. Autoimmune Hemolytic Anemia in Non-Hodgkin's Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Niger J Clin Pract.* 2025 Dec 1;28(12):1359-1363. doi: 10.4103/njcp.njcp_826_24. Epub 2025 Dec 29
7. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol.* 1992 Dec;45(12):1047-52. doi: 10.1136/jcp.45.12.1047.
8. Kar S, Kumar CGD, Kar R, Basavarajegowda A. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Clinical Profile and Outcome. *Indian J Pediatr.* 2024 Feb;91(2):143-148. doi: 10.1007/s12098-022-04469-6.
9. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus.* 2022 Mar 7;14(3):e22938. doi: 10.7759/cureus.22938.
10. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022 Apr;36(2):315-324. doi: 10.1016/j.hoc.2021.12.001.
11. Hwang SR, Saliba AN, Wolanskyj-Spinner AP. Immunotherapy-associated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022 Apr;36(2):365-380. doi: 10.1016/j.hoc.2021.11.002.
12. Fetter T, Fietz S, Bertlich M, Braegelman C, de Vos-Hillebrand L, Wenzel J, Heine A, Landsberg J, Jansen P. Severe autoimmune hemolytic anemia following immunotherapy with checkpoint inhibitors in two patients with metastatic melanoma: a case report. *Front Immunol.* 2024 Mar 20;15:1342845. doi: 10.3389/fimmu.2024.1342845.

SOLİD TÜMÖRE SEKONDER HEMOLİTİK ANEMİ VE TROMBOSİTOPENİ: OLGU TEMELLİ YAKLAŞIM

Mariye DOĞRU¹ – Seda YILMAZ²

GİRİŞ

Hemolitik anemi, eritrositlerin yıkımı, artmış hemoglobin yıkımı, azalmış hemoglobin seviyeleri ve kemik iliğinin üretim çabasının artması nedeniyle oluşan anemi türüdür. Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'nin 80-100 fL arasında olması nedeniyle normositer anemi grubunda yer alır. Hemolitik anemiler, intrinsik ve ekstrinsik nedenlere göre daha da alt bölümlere ayrılabilir. Hemolitik bir süreçten şüphelenildiğinde, ilk testler laktat dehidrogenaz, indirekt bilirubin, haptoglobin ve retikülosit sayımını içermelidir (1). Anemi sınıflandırmasının tamamında olduğu gibi, hemolitik anemiler de birçok şekilde sınıflandırılabilir. Hemolitik anemiler kalıtsal ve edinsel olarak ikiye ayrılabilir. Kalıtsal hemolitik anemiler tipik olarak 'intrinsik' kırmızı hücre bozukluklarıdır, edinsel hemolitik anemiler ise genellikle 'ekstrakorpüsküler (eritrosit dışı)' veya çevresel değişikliklerin sonucunda gelişir. Laboratuvar bulgularında; eritrosit üretim artışını gösteren retikülositoz, haptoglobin düşüklüğü; eritrosit yıkımını gösteren indirekt bilirubin hakimiyetinde bilirubin artışı, laktat dehidrogenaz yüksekliği görülür. Kalıtsal nedenler arasında herediter sferositoz, herediter eliptositoz gibi membran kusurları, pirüvat kinaz veya glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksiklikleri, hemoglobinopatiler ve talasemiler yer alır (2). Edinsel nedenler arasında otoimmün hemolitik anemi, transfüzyona bağlı hemolitik anemi, ilaç

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, mariyedogru@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1895-6441

² Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, dr46sedakurtulus@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7222-499X

KAYNAKLAR

1. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2003 Oct;78(10):1274-80.
2. Jacobasch G, Rapoport SM. Hemolytic anemias due to erythrocyte enzyme deficiencies. *Molecular Aspects of Medicine* 1996; 17:143.
3. Hoffbrand AV, Steensma DP. *Temel Hematoloji* 8.baskı (Emre EŞKAZAN Çev. Ed.) İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2023, 66-73.
4. Hill A, Hill QA, Berentsen S. Quentin A. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment, *Blood Advances*, Volume 3, Issue 12, 2019, Pages 1897-1906
5. Phillips, J., & Henderson, A. C. (2018). Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *American family physician*, 98(6), 354–361
6. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116(11):1831-1838.
7. Zhang L, Chen F, Xu L, Comprehensive review of solid tumor bone marrow metastasis, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 194, 2024, 104248, ISSN 1040-8428.
8. Lechner, K., & Obermeier, H. L. (2012). Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine*, 91(4), 195-205.
9. Posado-Domínguez, L., Chamorro, A.-J., Del Barco-Morillo, E., (2024). Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy: Literature Review and Report of Five Cases. *Life*, 14(7), 865. <https://doi.org/10.3390/life14070865>
10. Brain MC, et al. Microangiopathic haemolytic anaemia and mucin-producing adenocarcinoma. *British Journal of Haematology*. 1970;18(2):183-193.
11. Ekinci AŞ, Bal O, Ozatlı T. Gastric carcinoma with bone marrow metastasis: a case series. *Journal of Gastric Cancer*. 2014 Mar;14(1):54-7. doi: 10.5230/jgc.2014.14.1.54.

BÖLÜM 6

TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA LUSPATERSEPT KULLANIMI

Ferda CAN¹

GİRİŞ

β -talasemi majör, hemoglobinin β -globin yapısındaki zincir sentezinde genetik değişimler sonucu gelişen, kronik derin anemi ve etkin olmayan eritropoezin ön planda olduğu genetik geçişli bir hemoglobin hastalığıdır. Hastalığın gelişiminde uygunsuz globin zinciri üretimine bağlı eritroid öncüllerde artmış apoptoz, kemik iliğinde belirgin eritroid seri öncü artışı ve buna karşılık yanlış üretilmiş eritrositlerin immun olmayan yıkımı yer almaktadır. Bu süreç, bazı hastalarda yaşam boyu düzenli eritrosit transfüzyonu gereksinimine yol açarken, uzun dönemde bu transfüzyonlar ilişkili demir yüklenmesi ve buna bağlı çoklu organ etkilenmesi bu hastalarda önemli hastalık ve ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır (1) .

Son gelişmelerle talasemi tedavisinde yalnızca transfüzyon ve demir bağlayıcı tedavi(ler) ile sınırlı olmayan, eritroid seri gelişimini hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmektedir. Bu bağlamda, eritroid serinin olgunlaşmasını artıran bir ajan olan luspatersept, kan transfüzyon gereksinimini azaltma potansiyeli nedeniyle önemli bir yenilikçi tedavi olarak öne çıkmıştır (2). Transforming growth factor- β (TGF- β) süperaillesine ait sinyal yollarını düzenleyerek gelişim aşamasında geç evre eritroid seri hücrelerinin olgunlaşmasını destekleyen luspatersept, özellikle transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarında klinik çalışmalarda anlamlı yararlar göstermiştir (3, 4).

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., dr.ferda.can@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9899-1441

tedir. Bununla birlikte tedaviye yanıt hastalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Tedavinin başlatılma kararının uygun hasta değerlendirmesi sonrası yapılarak yakın tedavi etkinlik ve yan etki takibi, yan etki durumunda alınarak önlemlerin, süreçlerin uygun bir şekilde takibi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Langer AL. Beta-Thalassemia. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews(*). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2026, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
2. Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassemia in adults. *Blood advances*. 2021;5(1):326-33.
3. Dighriri IM, Alrabghi KK, Sulaiman DM, Alruwaili AM, Alanazi NS, Al-Sadiq AA, et al. Efficacy and Safety of Luspatercept in the Treatment of β -Thalassemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31570.
4. Musallam KM, Taher AT. Luspatercept: a treatment for ineffective erythropoiesis in thalassemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2024;2024(1):419-25.
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2020;382(13):1219-31.
6. Cappellini MD, Taher AT, Piga A, Shah F, Voskaridou E, Viprakasit V, et al. Health-related quality of life in patients with β -thalassemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. *European journal of haematology*. 2023;111(1):113-24.
7. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga AG, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(10):e733-e44.
8. European Medicines Agency. Reblozyl (luspatercept): EPAR [Internet]. 2024 [cited 2026 Jun 15]. Available from: EMA Reblozyl EPAR page.
9. Sheth S, Taher AT, Coates TD, Kattamis A, Cappellini MD. Management of luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia. *British journal of haematology*. 2023;201(5):824-31.
10. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation © 2014 Thalassaemia International Federation.; 2014.
11. E AS, Ata F, Choudry H, et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassaemia (TDT): a systematic review. *Annals of medicine*. 2022;54(1):764-74.
12. Taher AT, Viprakasit V, Kattamis A, et al. Efficacy and safety of luspatercept in non-transfusion-dependent β -thalassemia: long-term results from the BEYOND study. *Blood advances*. 2025;9(23):6108-19.

BÖLÜM 7

HEMOLİTİK ANEMİ AYIRICI TANISINDA G6PD EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU

Seda YILMAZ¹ - Melike YEĞİN KUBATOĞLU²

GİRİŞ

G6PD eksikliği, eritrositlerde oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmaların bozulmasına yol açan ve dünya genelinde yaklaşık 500 milyon kişiyi etkilediği düşünülen X'e bağlı kalıtılan en sık enzimopatidir. G6PD enzimi, pentoz fosfat yolunda NADPH üretiminden sorumludur ve eritrositlerin indirgenmiş glutatyon düzeyini koruyarak oksidatif hasara karşı savunma sağlar. Oksidatif ajanlar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve bakla tüketimi gibi tetikleyiciler akut hemolitik anemiye neden olabilir. Hastalık klasik olarak erkeklerde görülmekle birlikte, lyonizasyon (rastlantısal X kromozomu inaktivasyonu) nedeniyle heterozigot kadınlarda da klinik olarak anlamlı hemoliz gelişebilmektedir. (1,2).

Favizm, G6PD eksikliği olan bireylerde bakla tüketimi sonrası gelişen akut hemolitik kriz tablosunu tanımlamaktadır. Kadın hastalarda tanı genellikle güçtür; çünkü enzim aktivitesi akut hemoliz sırasında retikülositoz nedeniyle yalancı normal düzeylerde ölçülebilir. Bu nedenle klinik şüphe, periferik yayma bulguları ve moleküler analiz tanıda önem taşımaktadır. Bu olguda heterozigot kadın hastada favizm sonrası gelişen hemolitik kriz sunulmuş ve çölyak hastalığı ile ilişkili demir eksikliği eşlik eden nadir bir birliktelik tartışılmıştır (4).

¹ Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, dr46sedakurtulus@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7222-499X

² Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, melikeyegin93@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3694-819X

SONUÇ

Bu olgu, heterozigot kadın hastalarda da G6PD eksikliğine bağlı ciddi hemolitik kriz gelişebileceğini göstermektedir. Akut hemoliz sırasında G6PD düzeyinin normal sınırlarda saptanabileceği unutulmamalıdır. Özellikle bakla tüketimi, oksidatif ilaç maruziyeti veya enfeksiyon öyküsü olan Coombs negatif hemolitik anemi olgularında G6PD eksikliği mutlaka düşünülmeli ve gerekirse test tekrar edilmelidir. Moleküler analiz, heterozigot kadın hastalarda tanının doğrulanmasında önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca hastalara yeni başlanacak ilaçlar açısından dikkatli olunması, tüm sağlık başvurularında G6PD eksikliği öyküsünü belirtmeleri ve oksidan ajanlardan kaçınmaları önerilmelidir. Sonuç olarak ayrıntılı besin anamnezi, periferik yayma değerlendirmesi ve uygun zamanda tekrarlanan enzim analizleri tanısallaştırmanın temel bileşenleridir (17-19).

KAYNAKLAR

1. Luzzatto, L., Ally, M., & Notaro, R. (2020). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*, 136(11), 1225–1240.
2. Cappellini, M. D., & Fiorelli, G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet (London, England)*, 371(9606), 64–74.
3. Takizawa, T., Huang, I. Y., Ikuta, T., & Yoshida, A. (1986). Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: primary structure and cDNA cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(12), 4157–4161.
4. Luzzatto, L., & Arese, P. (2018). Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *The New England journal of medicine*, 378(1), 60–71.
5. Minucci, A., Giardina, B., Zuppi, C., & Capoluongo, E. (2009). Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why?. *IUBMB life*, 61(1), 27–34.
6. Frank J. E. (2005). Diagnosis and management of G6PD deficiency. *American family physician*, 72(7), 1277–1282.
7. Chu, C. S., Bancone, G., Nosten, F., White, N. J., & Luzzatto, L. (2018). Primaquine-induced haemolysis in females heterozygous for G6PD deficiency. *Malaria journal*, 17(1), 101.
8. Peters, A. L., & Van Noorden, C. J. (2009). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 57(11), 1003–1011.
9. Bancone, G., Kalnoky, M., Chu, C. S., Chowwiwat, N., Kahn, M., Malleret, B., Wilaisrisak, P., Rénia, L., Domingo, G. J., & Nosten, F. (2017). The G6PD flow-cytometric assay is a reliable tool for diagnosis of G6PD deficiency in women and anaemic subjects. *Scientific reports*, 7(1), 9822.
10. Luzzatto, L., & Seneca, E. (2014). G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *British journal of haematology*, 164(4), 469–480.
11. Gronich, N., Rosh, B., Stein, N., & Saliba, W. (2024). Medications and Acute Hemolysis in G6PD-Deficient Patients - A Real-World Study. *Clinical pharmacology and therapeutics*.

- cs, 116(6), 1537–1543.
12. Youngster, I., Arcavi, L., Schechmaster, R., Akayzen, Y., Popliski, H., Shimonov, J., Beig, S., & Berkovitch, M. (2010). Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug safety*, 33(9), 713–726.
 13. Belfield, K. D., & Tichy, E. M. (2018). Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 75(3), 97–104.
 14. Corash, L., Spielberg, S., Bartsocas, C., Boxer, L., Steiner, R., Sheetz, M., Egan, M., Schlesselman, J., & Schulman, J. D. (1980). Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin E administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The New England journal of medicine*, 303(8), 416–420.
 15. Beauverd, Y., Adam, Y., Assouline, B., & Samii, K. (2020). COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *European journal of haematology*, 105(3), 357–359.
 16. Lee, S. W., Lai, N. M., Chaiyakunapruk, N., & Chong, D. W. (2017). Adverse effects of herbal or dietary supplements in G6PD deficiency: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 83(1), 172–179.
 17. Pfeffer, D. A., Satyagraha, A. W., Sadhewa, A., Alam, M. S., Bancone, G., Boum, Y., 2nd, Brito, M., Cui, L., Deng, Z., Domingo, G. J., He, Y., Khan, W. A., Kibria, M. G., Lacerda, M., Menard, D., Monteiro, W., Pal, S., Parikh, S., Roca-Feltrer, A., Roh, M., ... Ley, B. (2022). Genetic Variants of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Their Associated Enzyme Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(9), 1045.
 18. Au, W. Y., Lam, V., Pang, A., Lee, W. M., Chan, J. L., Song, Y. Q., Ma, E. S., & Kwong, Y. L. (2006). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in female octogenarians, nanogenarians, and centenarians. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 61(10), 1086–1089.
 19. Nannelli, C., Bosman, A., Cunningham, J., Dugué, P. A., & Luzzatto, L. (2023). Genetic variants causing G6PD deficiency: Clinical and biochemical data support new WHO classification.

BÖLÜM 8

HK1 GEN MUTASYONU SAPTANAN BİR OLGU ÜZERİNDEN ERİTROSİT ENZİM DEFEKTLERİNE BAĞLI HEREDİTER NONSFEROSİTİK HEMOLİTİK ANEMİLER

Eda NUHOĞLU¹ - Tuğrul ELVERDİ²

GİRİŞ

Hereditör hemolitik anemiler; eritrosit membran bozuklukları, hemoglobino-patiler ve eritrosit enzim defektlerini içeren heterojen bir hastalık grubudur (1-3). Hereditör nonsferositik hemolitik anemiler (HNSHA), özellikle sferositik membran hastalıkları ve hemoglobinopatilerin dışlanması sonrası akla gelir ve çoğunlukla eritrosit metabolizmasındaki enzim kusurlarına bağlı gelişen nadir kalıtsal hemolitik anemilerdir (1,2). Eritrositler mitokondri içermediğinden enerji gereksinimlerini büyük ölçüde anaerobik glikoliz yoluyla karşılar; bu nedenle glikoliz basamaklarındaki enzim defektleri eritrosit yaşam süresini kısaltarak kronik hemolize yol açmaktadır (1,4).

Eritrosit enzimopatileri içinde en sık görülen bozukluk glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğidir. Glikolitik yol enzimopatileri arasında ise pirüvat kinaz (PK) eksikliği en sık rastlanan neden olup, heksokinaz-1 (HK1) eksikliği oldukça nadir görülmektedir (1,5,6). HK1 geni tarafından kodlanan heksokinaz enzimi, glukozun glukoz-6-fosfata fosforilasyonunu katalizleyerek glikolizin ilk basamağında görev alır (4,7). HK1 fonksiyonundaki azalma, eritrosit ATP üretimini bozarak membran stabilitesinde azalma, eritrosit deformabilitesinde bozulma ve ekstrasvasküler hemoliz ile sonuçlanmaktadır (4,8).

¹ Uzm. Dr., Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, nuhoglu.eda@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6346-349X

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., streep82@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9496-5353

rının değil, regülatuvar bölge değişikliklerinin de HK eksikliğine neden olabileceğini göstermiştir (20). Bu nedenle HK1 eksikliğinde yalnızca klasik enzim aktivitesi değil, geniş kapsamlı moleküler değerlendirme de önemlidir (2,5,20).

Sonuç olarak bu olgu, kronik Coombs negatif hemolizi olan hastalarda tanısal yaklaşımın yalnızca sık görülen hastalıklarla sınırlı kalmaması gerektiğini göstermektedir. Periferik yayma, hemoglobin elektroforezi, ozmotik frajilite testi, PNH incelemesi ve sık eritrosit enzim analizleri normal olsa bile, çocukluk çağından beri devam eden hemoliz bulguları kalıtsal eritrosit enzimopatilerini düşündürmelidir (1,2,13). Bu bağlamda HK1 eksikliği nadir olmakla birlikte, açıklanamayan hereditör nonsferositik hemolitik anemi olgularında ayırıcı tanıda yer almalıdır (5,6,11,12). Sunulan olgu, klinik ekzom dizilemenin tanıya ulaşmadaki belirleyici rolünü ve uygun seçilmiş hastalarda splenektominin hemoliz yükünü azaltabileceğini göstermesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır (2,13,19).

SONUÇ

HK1 eksikliği, hereditör nonsferositik hemolitik anemilerin son derece nadir nedenlerinden biri olup, klinik bulguları çoğu zaman diğer kronik hemolitik anemilerle benzerlik göstermektedir. Periferik yaymada özgül morfolojik bulguların bulunmaması ve rutin eritrosit enzim analizlerinin normal saptanabilmesi tanıyı güçleştirebilmektedir. Bu nedenle kronik Coombs negatif hemolitik anemisi bulunan ve standart değerlendirmelerle tanı konulamayan hastalarda yeni nesil dizileme yöntemleri erken dönemde düşünülmelidir. Sunulan olgu, moleküler genetik incelemenin tanısal değerini ortaya koymasının yanı sıra, uygun seçilmiş hastalarda splenektominin hemolizi azaltarak klinik iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kim Y, Park J, Kim M. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res.* 2017;52(2):84-94.
2. Bianchi P, et al. How will next generation sequencing improve the diagnosis of congenital hemolytic anemia? *Ann Transl Med.* 2020.
3. Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Genetics and genomics approaches for diagnosis and research into hereditary anemias. *Front Physiol.* 2020;11:613559.
4. Bianchi M, Crinelli R, Serafini G, Giammarini C, Magnani M. Molecular bases of hexokinase deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1360:211-221.

5. Ukonmaanaho EM, et al. Biallelic hexokinase 1 (HK1) variants causative of non-spherocytic haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2024.
6. Koralkova P, et al. Molecular characterization of six new cases of red blood cell hexokinase deficiency yields four novel mutations in HK1. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:71-76.
7. Valentine WN, Oski FA, Paglia DE, Baughan MA, Schneider AS, Naiman JL. Hereditary hemolytic anemia with hexokinase deficiency: role of hexokinase in erythrocyte aging. *N Engl J Med*. 1967;276:1-11.
8. van Wijk HA, Rijksen G, Huizinga EG, Nieuwenhuis HK, van Solinge WW. HK Utrecht: missense mutation in the active site of human hexokinase associated with hexokinase deficiency and severe nonspherocytic hemolytic anemia. *Blood*. 2003;101:345-347.
9. Kanno H, Murakami K, Hariyama Y, Ishikawa K, Miwa S, Fujii H. Homozygous intragenic deletion of type I hexokinase gene causes lethal hemolytic anemia of the affected fetus. *Blood*. 2002;100(5):1930.
10. Bartnik M, et al. A novel pathogenic sense variant in exon 7 of the HK1 gene. *Genes (Basel)*. 2024;15(12):1576.
11. Orphanet. Non-spherocytic hemolytic anemia due to hexokinase deficiency. ORPHA:90031. Erişim adresi: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/90031>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2026.
12. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Hemolytic anemia due to hexokinase deficiency. National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health. Erişim adresi: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3672/hemolytic-anemia-due-to-hexokinase-deficiency>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2026.
13. British Society for Haematology. The use of next-generation sequencing in the diagnosis of rare inherited anaemias: a joint BSH/EHA good practice paper. 2022.
14. Choi YJ, et al. Diagnostic yield of targeted next-generation sequencing for pediatric hereditary hemolytic anemia. *BMC Med Genomics*. 2023.
15. Xie S, et al. The application of next-generation sequencing technology in congenital hemolytic anemia: systematic review and meta-analysis. 2025.
16. Bianchi M, et al. Hexokinase mutations that produce nonspherocytic hemolytic anemia. *Blood*. 1995.
17. Fattizzo B, et al. Confounding factors in the diagnosis and clinical course of hereditary hemolytic anemias. *Orphanet J Rare Dis*. 2021.
18. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: ACMG/AMP consensus recommendation. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
19. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017;102(8):1304-1313.
20. de Vooght KMK, et al. First mutation in the red blood cell-specific promoter of HK1 in hexokinase deficiency. *Haematologica*. 2009.

BÖLÜM 9

GRANÜLOMATOZ POLİANJİİT İLE İLİŞKİLİ SOĞUK AGLÜTİNİN HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Songül BESKİSİZ DÖNEN¹ - Abdullah KARAKUŞ²

GİRİŞ

Soğuk aglütinin aracılı hemolitik anemiler, çoğunlukla immünoglobulin M yapısındaki otoantikörlerin düşük sıcaklıklarda eritrosit membran antijenlerine bağlanması ve klasik kompleman yolunu aktive etmesi sonucunda gelişir. Kompleman C3b birikimi eritrositlerin başlıca karaciğerde ekstrasvasküler yıkımına yol açarken, bazı hastalarda intravasküler hemoliz de tabloya eşlik edebilir. Klinik görünüm; soğukla tetiklenen akrosiyanoz, Raynaud benzeri dolaşım yakınmaları ve hafif anemiden transfüzyon gerektiren ağır hemolize kadar değişkenlik gösterebilir (1-3).

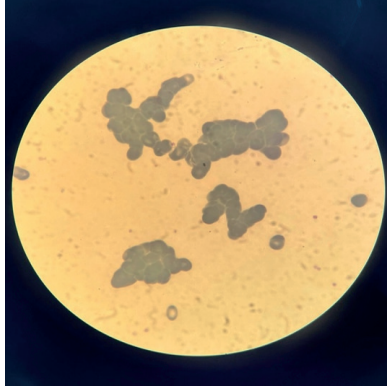
Güncel sınıflamada primer soğuk aglütinin hastalığı, kemik iliğinde klonal B-hücre proliferasyonu ve monoklonal immünoglobulin M üretimiyle ilişkili özgün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Buna karşılık enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık veya sistemik otoimmün hastalık zemininde gelişen tablolar sekonder soğuk aglütinin sendromu olarak adlandırılır (2,4). Belirgin hemoliz olmadan periferik yaymada eritrosit kümelenmesi veya otomatik tam kan sayımında eritrosit indeksleri arasındaki uyumsuzluk, tanıya götüren ilk ipucu olabilir. Bu nedenle laboratuvar bulgularının klinik bağlam içinde değerlendirilmesi önem taşır (1,3).

Bu bölümde, pansitopeni ve deri bulguları nedeniyle değerlendirilen, belirgin biyokimyasal hemoliz olmamasına karşın soğuk aglütinin pozitifliği saptanan ve altta yatan sistemik vaskülitik süreçle ilişkilendirilen bir olgu sunulmuştur.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, dr.sngl@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9893-3586

² Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., abdullahkarakus10@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2090-4392

hastalık nedenleri ayrıca değerlendirilmelidir. Tedavi planı yalnızca hemolizin derecesine göre değil, altta yatan hastalığın aktivitesi ve hastanın klinik belirtileri dikkate alınarak oluşturulmalıdır.



Şekil 1. Periferik kan yaymasında izlenen belirgin eritrosit aglütinasyonu.

KAYNAKLAR

1. Berentsen S. Cold agglutinin disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):226-231. doi:10.1182/asheducation-2016.1.226.
2. Berentsen S. Diagnosis and management of cold agglutinin disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):295-306.
3. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020;41:100648. doi:10.1016/j.blre.2019.100648.
4. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. Blood. 2013;122(7):1114-1121. doi:10.1182/blood-2013-02-474437.
5. Kitsios K, Vasiliadis G, Panagiotopoulou P, et al. Autoimmune hemolytic anemia as an early manifestation of Wegener granulomatosis. Arch Hellenic Med. 2011;28(1):106-109.
6. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):315-320. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221795.
7. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood. 2021;137(10):1295-1303. doi:10.1182/blood.2019003809.
8. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. N Engl J Med. 2021;384(14):1323-1334. doi:10.1056/NEJMoa2027760.
9. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: Results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. Blood. 2022;140(9):980-991. doi:10.1182/blood.2021014955.
10. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764.

TEDAVİYE YANITSIZ İMMÜN TROMBOSİTOPENİ: BİR OLGU EŞLİĞİNDE TANI VE YÖNETİM

Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ¹ - Barbaros Şahin KARAGÜN²

GİRİŞ

İmmün trombositopeni (İTP), izole trombositopeni ile karakterize, trombosit yıkımının artışı ve trombosit üretiminin bozulması sonucu gelişen edinilmiş otoimmün bir hastalıktır (1). Hastalığın temelinde, trombosit yüzey glikoproteinlerine karşı gelişen otoantikorlar ile hücresel immün yanıt mekanizmaları yer almaktadır. Bu süreçte antikorla kaplanan trombositler başta dalak olmak üzere retiküloendotelial sistem tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılmakta, ayrıca megakaryosit düzeyinde trombosit üretimi de baskılanmaktadır (2,3). Çocukluk çağında İTP çoğunlukla akut başlangıçlı olup olguların büyük bölümünde spontan remisyon ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, olguların yaklaşık %20 –30’unda hastalık kronikleşmekte ve 12 aydan uzun süren trombositopeni ile seyreden kronik İTP tablosu gelişmektedir (2). Kronik İTP, özellikle kanama riski ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle klinik açıdan önemli bir morbidite nedenidir (3).

İTP’nin patogeneğinde yalnızca humoral immünite değil, aynı zamanda T hücre aracılı mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır. Sitotoksik T hücre aktivasyonu, düzenleyici T hücre disfonksiyonu ve sitokin dengesizlikleri hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle İTP, günümüzde yalnızca antikor aracılı bir hastalık olarak değil, karmaşık bir immün disregülasyon

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD., sulecaliskan87@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0008-303X

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD., drbkaragun@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0002-7678-5524

KAYNAKLAR

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966
2. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812
3. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945-955. doi:10.1056/NEJMcp1810479
4. Bussell JB. Immune thrombocytopenia: a clinical update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):1-8. doi:10.1182/hematology.2021000246
5. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Ten Cate H, Hoylaerts MF, Meyer O, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):620-632. doi:10.1016/j.autrev.2017.04.012
6. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(3):162-176. doi:10.1038/nri.2016.153
7. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129(21):2829-2835. doi:10.1182/blood-2017-03-754119
8. Ayad N, Abou-Ismaïl MY, Kapoor S, Osiyemi A, Taher A, Shamseddeen W, et al. Thrombopoietin receptor agonists versus rituximab in immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(4):e29527. doi:10.1002/pbc.29527
9. Kim DS, Lee JH, Kim HJ. Advances in the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood Res.* 2022;57(S1):S46-S53. doi:10.5045/br.2022.2022063
10. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A. Rituximab in immune thrombocytopenia: mechanisms and clinical use. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102710. doi:10.1016/j.autrev.2021.102710
11. Chen Y, Li X, Zhang L, Liu Y, Wang H, Zhao Q, et al. Long-term efficacy of rituximab in immune thrombocytopenia. *Front Immunol.* 2023;14:1187623. doi:10.3389/fimmu.2023.1187623
12. Pan L, Zhang M, Li Y, Wang X, Chen R, Zhao J, et al. Limitations and future directions of rituximab in immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2025;32(1):45-52. doi:10.1097/MOH.0000000000000778
13. Shamooun RP, Ali MD, Hasan A, Abdullah QA, Ghafouri A, Almufti R, et al. Rituximab versus splenectomy in refractory immune thrombocytopenia. *Clin Case Rep.* 2024;12(2):e8473. doi:10.1002/ccr3.8473
14. Bussell JB, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2018;131(11):1173-1180. doi:10.1182/blood-2017-11-815464
15. Lambert MP, Tarantino MD. Novel agents in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):123-131. doi:10.1182/hematology.2024000123
16. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60959-2
17. Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in chronic immune thrombocytopenia. *Lancet.* 2008;371(9610):395-403. doi:10.1016/S0140-6736(08)60203-2

EDİNSEL HEMOFİLİ A'YA KLİNİK YAKLAŞIM: BİR OLGU ÜZERİNDEN TANI VE YÖNETİM

Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU¹

GİRİŞ

Edinsel hemofili A(EHA), endojen faktör VIII'i (FVIII) nötralize eden inhibitör antikorların oluşumu nedeniyle ortaya çıkan, nadir görülen, edinilmiş bir kanama bozukluğudur. Edinilmiş pıhtılaşma faktörü inhibitörleri, pıhtılaşma basamağının farklı aşamalarında etkili olan faktörlerin, işlevini bozan ve/veya klirensini artıran otoantikorlardır. Genellikle FVIII'e yöneliktirler ve EHA' a neden olurlar (1, 2). Faktör aktivitesi azalır ve bazen şiddetli hemofiliye benzer şekilde saptanamayacak seviyelere iner. Bu durum, kanama riskinin artmasına yol açarak beklenmedik ve hayatı tehdit edebilen ciddi kanamalara neden olabilir.

EHA en sık 64-78 yaşları arasında görülür, ancak daha genç yaş gruplarında gebelik ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak da görülebilir(3). Vakaların yaklaşık yarısı idiyopatik olmakla birlikte maligniteler, gebelik, otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar, dermatolojik durumlar ve bazı ilaçlara eşlik edebilir(Tablo-1) (4). Son zamanlarda COVID-19 ve COVID sonrası aşılarda ilişkili olarak da bildirilmiştir(5). Pediatrik vakalar nadirdir ve maternal antikorun plasenta yoluyla geçişiyle ilişkili vakalar da bildirilmiştir(6). Postpartum EHA tipik olarak ilk gebeliği takiben çoğunlukla doğumdan 1 ila 4 ay sonra ortaya çıkar ancak doğumdan sonra 1 yıla kadar görülebilir(7). Hamileyken veya doğum sonrasında belirgin bir neden olmaksızın kanama geçiren ve daha önce kanama bozukluğu öyküsü olmayan hastalarda şüphelenilmelidir.

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, doozge@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8613-8910

SONUÇ

EHA, bilinen bir kanama bozukluğu olmayan hastalarda ortaya çıkan yüksek morbidite ve mortalite potansiyeline sahip nadir bir hastalıktır. Sıklıkla tanı konulmayan edinilmiş bir hemostatik bozukluktur. Çoğu hasta için EHA, hızlı tanı ve uygun yönetimlerle tedavi edilebilir bir hastalıktır, morbidite ve mortaliteden kaçınmak için erken teşhis ve tedavi amacıyla farkındalık çok önemlidir. Tedavide kullanılan hem hemostatik tedavi hem de immünoterapi önemli riskler taşır, yerinde ve zamanında tedavi ve yakın takip güvenliği sağlamak için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, and Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev* 2014; 13(1): 40-8 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.08.001>.
2. Zdziarska J and Musial J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124(4): 200-6 <https://doi.org/10.20452/pamw.2192>.
3. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl Pve ark. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92(7): 695-705 <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>.
4. El Demerdash DM, Ayad A, and Tawfik N. Acquired hemophilia A (AHA): underreported, underdiagnosed, undertreated medical condition. *Egypt J Intern Med* 2022; 34(1): 12 <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00074-9>.
5. Radwi M and Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost* 2021; 19(6): 1515-1518 <https://doi.org/10.1111/jth.15291>.
6. Franchini M, Zaffanello M, and Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(4): 606-11 <https://doi.org/10.1002/pbc.22657>.
7. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kuhne A, Knoebl P, Levesque Hve ark. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119(12): 1529-37 <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03469.x>.
8. Bouvry P and Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994; 79(6): 550-6
9. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CMve ark. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94(4): 566-75 <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.001743>.
10. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley Jve ark. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109(5): 1870-7 <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-029850>.
11. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne Ave ark. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10(4): 622-31 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>.
12. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 369-74 <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.369>.
13. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco Pve ark. Management of bleeding in

- acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120(1): 39-46 <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408930>.
14. Franchini M and Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus* 2011; 9(4): 377-82 <https://doi.org/10.2450/2011.0113-10>.
 15. Pfrepper C, Klamroth R, Oldenburg J, Holstein K, Eichler Hve ark. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group. *Hamostaseologie* 2024; 44(6): 466-471 <https://doi.org/10.1055/a-2197-9738>.
 16. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki Rve ark. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2023; 21(3): 534-545 <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.10.004>.
 17. Hart C, Klamroth R, Sachs UJ, Greil R, Knoebl Pve ark. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2024; 22(10): 2692-2701 <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.06.010>.
 18. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes Lve ark. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120(1): 47-55 <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-409185>.
 19. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, and Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121(1): 21-35 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x>.
 20. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein Kve ark. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125(7): 1091-7 <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587089>.
 21. Percy C, Riddell A, Talks K, Anderson J, Cotton Sve ark. Laboratory investigation and clinical management of acquired coagulation factor inhibitors: A joint British Society for Haematology and United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation Guideline. *Br J Haematol* 2026; 208(1): 67-82 <https://doi.org/10.1111/bjh.70200>.
 22. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarres M, and Ordi-Ros J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia* 2012; 18(5): 789-93 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02772.x>.
 23. Obaji S, Rayment R, and Collins PW. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2019; 25(1): e59-e65 <https://doi.org/10.1111/hae.13658>.
 24. Liu W, Liu J, Xue F, Yang R, and Zhang L. Anti-CD38 antibody for refractory acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2023; 21(6): 1515-1518 <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.03.010>.
 25. Sallah S and Wan JY. Efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine in refractory factor VIII inhibitors in persons without hemophilia. *Blood* 2003; 101(3): 943-5 <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2139>.
 26. Sborov DW and Rodgers GM. Acquired hemophilia a: a current review of autoantibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10(1): 19-27

İNHİBİTÖRLÜ ERİŞKİN HEMOFİLİ A TEDAVİSİNDE EMİCİZUMAB KULLANIMI

Beytullah ALTINKAYNAK¹ - Sema AKINCI²

GİRİŞ

Hemofili A, konjenital FVIII eksikliğinden kaynaklanan, X' e bağlı aktarılan, kalıtsal nadir bir pıhtılaşma bozukluğudur. Genellikle eklem içi veya kas içi kendini göstererek, yaşam kalitesini etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti dolaşımdaki faktör düzeyine göre sınıflandırılır; faktör düzeyi < % 1 ise şiddetli, faktör düzeyi %1-5 arasında ise orta, %5-40 arasında ise hafif hemofili A olarak sınıflandırılır. Hemofili A X' e bağlı kalıtıldığından genellikle erkekleri etkiler.

Tarihsel olarak hemofili A tedavisinin temelini eksik FVIII replase eden plazma kaynaklı veya rekombinant FVIII konsantreleri oluşturmuştur. Bu replasman tedavileri sadece kanamaları kontrolü altına almayı aynı zamanda profilakside de kullanıldığından kanama sıklığını azaltmaktadır. Ancak bu tedavilerin sık ve intravenöz kullanım gereksinimi tedavi uyumunu zorlaştırmakta; modern tarama yöntemlerine rağmen patojen bulaş riski devam etmekte ayrıca genel replasman tedavisinde (plazma kaynaklı ve recombinant) görülebilen inhibitör gelişim riski vardır (1).

Hemofili A tedavisinde ki en önemli komplasyonlardan biri ekzojen verilen FVIII' e karşı inhibitör gelişmesidir. Bu inhibitörler FVIII düzeyini azaltarak kanama kontrolünü zorlaştırmaktadır. İnhibitörlü hastalarda kanama tedavisinde

¹ Uzm. Dr., Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji, beytullah_altinkaynak@windowslive.com, ORCID iD: 0000-0002-0010-3881

² Uzm. Dr., Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji, sbakinci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4237-3342

hastalarda emicizumab, modern hemofili yönetiminde temel profilaktik seçenek olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2022, November). The more recent history of hemophilia treatment. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 48, No. 08, pp. 904-910). Thieme Medical Publishers, Inc..
2. Scott, Lesley J., and Esther S. Kim. "Emicizumab-kxwh: first global approval." *Drugs* 78.2 (2018): 269-274.
3. Andrade, P. E. A., Manucci, P. M., & Kessler, C. M. (2023). Emicizumab: the hemophilia A game-changer. *Haematologica*, 109(5), 1334.
4. Oldenburg, J., et al. (2017). "Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors." *New England Journal of Medicine (NEJM)*.
5. 9) Mahlangu, J., et al. (2018). "Emicizumab Prophylaxis in Patients who have Hemophilia A without Inhibitors." *New England Journal of Medicine (NEJM)*
6. Zápotocká, E., Ovesná, P., Blažek, B., Čermáková, Z., Hajšmanová, Z., Hrdličková, R., ... & Blatný, J. (2025). Emicizumab prophylaxis in current haemophilia A care in the Czech Republic—data from the Czech National Haemophilia Programme Registry. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 9(7).

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNDEN FAKTÖR V VE FAKTÖR VIII'İN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ

Cemile SELİMOĞLU¹ – Tekin GÜNEY²

GİRİŞ

Kalıtsal faktör (F) V ve FVIII'in birlikte eksikliği, literatürde nadir rastlanan (yaklaşık 1/1.000.000) otozomal resesif geçişli bir kanama bozukluğudur. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Klinik olarak hastalar genelde hafif veya orta şiddette kanama bulguları ile karakterizedir. Akraba evliliklerinde daha sık görülür. FV ve FVIII kombine eksikliği, iki ayrı faktör geninin bağımsız mutasyonundan ziyade, ortak bir taşınma mekanizmasındaki defektten kaynaklanır. Patogenezine bakıldığında, FV ve FVIII'in endoplazmik retikulumdan Golgi cisimciğine taşınmasında rol oynayan LMAN1 ve MCFD2 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Tanıda hem intrinsik hem de ekstrinsik yolağı gösteren protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzamış olarak bulunur. Tedavi yaklaşımı ise ihtiyaç halinde (on demand) veya FV (genellikle taze donmuş plazma ile) ve FVIII'in yerine konulması temeline dayanmaktadır [1,2].

VAKA TAKDİMİ

Otuz dokuz yaşında kadın hasta, diş çekimi sonrası durdurulamayan kanama öyküsü, mutfak işi yaparken elini kesmesi sonrası uzun süren kanama öyküsü

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, dr.cemileselimova@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0009-9492-299X

² Prof. Dr., SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, tekin-guney@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6313-0361

SONUÇ

FV ve FVIII'in birlikte eksikliği nadir görülmesi nedeniyle klinisyenler tarafından gözden kaçırılabilir. Rutin koagülasyon panellerinde PT ve aPTT uzunluğu birlikte saptanan hastalarda akılda tutulması gereken oldukça nadir kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Doğru tanı ve multidisipliner yaklaşım ile uygulanan uygun profilaktik ve on-demand tedavilerin, cerrahi ve invaziv girişimlerde, kanama riskini ortadan kaldırarak başarı sağladığı görülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar diğer nadir kanama bozuklukların tanı ve tedavisindeki gelişmelere de yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1201-1208.
2. Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII. *B J Haematol* 2009;145:15-23.
3. Seligsohn U, Zivelin A, Zwang E. Combined factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Eng J Med* 1982;307:1191-1195.
4. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243-1252.
5. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2011;7(Suppl 1):16-22.
6. Ünver Koluman B, Albayrak M, Okutan H. Nadir görülen birliktelik: Kombine faktör V ve VIII eksikliği. *J Clin Exp Invest.* 2014;5(2):323-325. doi:10.5799/ahinjs.01.2014.02.0413.

GENÇ YAŞTA TEKRARLAYAN İSKEMİK İNME: PRİMER ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU OLGUSU

Fatoş Dilan KÖSEOĞLU¹

GİRİŞ

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), negatif yüklü fosfolipidlere veya fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı gelişen otoantikorların varlığıyla karakterize, tekrarlayan trombotik olaylar ve/veya obstetrik komplikasyonlarla seyreden edinsel bir otoimmün hastalıktır. Klinik tablonun altta yatan sistemik lupus eritematozus (SLE) veya başka bir otoimmün hastalıkla birlikteliği olmaksızın ortaya çıkması durumunda sendrom primer AFAS olarak tanımlanmaktadır^{1,2}. AFAS, erişkin yaş grubunda edinilmiş trombofililerin en önemli nedenlerinden biri olup, venöz ve arteriyel tromboz gelişiminde belirgin artışla ilişkilidir^{2,3}.

AFAS'ın patogenezinde yalnızca koagülasyon sisteminin aktivasyonu değil, aynı zamanda endotelial hücre disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu, monosit aktivasyonu, kompleman sistemi aktivasyonu ve nötrofil hücre dışı tuzaklarının (neutrophil extracellular traps, NETs) oluşumu da önemli rol oynamaktadır. Özellikle anti-beta-2 glikoprotein I antikorlarının β 2-glikoprotein I ile etkileşimi sonucunda gelişen proinflamatuvar ve protrombotik yanıtın hem arteriyel hem de venöz tromboz gelişiminde temel mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda elde edilen veriler, AFAS'ın yalnızca bir trombofilik sendromu değil, aynı zamanda immünotromboz ile karakterize kompleks bir otoimmün hastalık olduğunu ortaya koymuştur^{2,4}.

¹ Doç. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
fatosdilankoseoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3947-0355

KAYNAKLAR

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
2. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ* 2023;380:e069717. DOI: 10.1136/bmj-2021-069717.
3. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Levy RA, Erkan D. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2021;30(8):1314-1326. DOI: 10.1177/09612033211020361.
4. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103. DOI: 10.1038/nrdp.2017.103.
5. Cheng C, Cheng GY, Denas G, Pengo V. Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): Clinical approach and treatment. A systematic review. *Blood Rev* 2021;48:100788. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100788.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open* 2019;5(1):e000924. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000924.
7. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):2828-2839. DOI: 10.1111/jth.15047.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
9. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(10):1687-1702. DOI: 10.1002/art.42624.
10. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 2016;25(3):301-6. DOI: 10.1177/0961203315611495.
11. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv* 2022;6(6):1661-1670. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005808.
12. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365-1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
13. Arachchillage DJ, Platten S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2024;205(3):855-880. DOI: 10.1111/bjh.19635.
14. Duffrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev* 2021;20(1):102711. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102711.
15. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2023;81(1):16-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.008.
16. Wu X, Cao S, Yu B, He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022;33(7):389-401. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001153.

YENİ TANI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ OLGU EŞLİĞİNDE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Şengül BARAN YERLİKAYA¹

GİRİŞ

İmmün trombositopeni, izole trombositopeni ile karakterize, otoimmün mekanizmalar sonucu gelişen heterojen bir hematolojik hastalıktır. Güncel tanı kriterlerine göre ITP, trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ve trombositopeniye yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile tanımlanmaktadır. Hastalık süresine göre akut (<3 ay), persistan (3–12 ay) ve kronik (>12 ay) ITP olarak sınıflandırılmaktadır (1,2,5).

İmmün trombositopeni, patogenezi uzun yıllar yalnızca artmış trombosit yıkımı ile açıklanmış olsa da günümüzde hastalığın çok yönlü ve kompleks bir immün disregülasyon sonucu geliştiği bilinmektedir. Özellikle trombosit membran glikoproteinlerine (GPIIb/IIIa ve GPIb/IX) karşı oluşan otoantikolar, trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından yıkımını artırmaktadır. Bunun yanı sıra sitotoksik T lenfosit aktivasyonu, regülatör T hücre fonksiyon bozukluğu ve megakaryosit gelişiminde baskılanma da hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ITP, günümüzde yalnızca artmış trombosit yıkımı ile seyreden bir hastalık olarak değil, aynı zamanda yetersiz trombosit üretiminin de eşlik ettiği bir hematolojik hastalık olarak değerlendirilmektedir (3,4).

Erişkinlerde yıllık insidansın yaklaşık 2–4/100.000 olup, ITP kadınlarda daha sık görülmektedir. Klinik seyir oldukça değişkendir; bazı hastalar asemptomatik kalırken, bazı olgularda ciddi ve yaşamı tehdit edebilen kanamalar gelişebilmektedir. Peteşi, purpura ve mukozal kanamalar en sık görülen bulgular olup, intrakraniyal kanama gibi majör kanamalar nadir ancak klinik açıdan önemlidir (2,3).

¹ Uzm. Dr., Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD., drsengulbaran@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9624-8091

KAYNAKLAR

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817.
3. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945-955.
4. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346(13):995-1008.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393.
6. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237-2247.
7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402.
8. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9610):395-403.
9. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016;172(2):262-273.
10. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112-1123.
11. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD. E-mail: drsengulbaran@gmail.com | ORCID: 0000-0001-9624-8091

NADİR BİR KANAMA BOZUKLUĞU: TİP 3 VON WILLEBRAND HASTALIĞI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Münevver İrem KÖK YILMAZ¹ – İmdat DİLEK²

GİRİŞ

Von Willebrand hastalığı (vWH), toplumda tanımlanan en sık kalıtsal kanama bozukluğudur. Genel toplumdaki prevalansı %1 dolayında tahmin edilse de klinik olarak anlamlı tüm formların prevalansı 1/10.000'dir (1). vWH'nin en ağır biçimi olan Tip 3, VWF'nin kantitatif eksikliği (neredeyse yokluğu) ile karakterizedir ve oldukça nadirdir (2). Türkiye'de de akraba evlilikleri nedeniyle Tip 3 vakalarının görece yüksek seyrettiği bilinmektedir.

Dünya genelinde yürütülen en kapsamlı uluslararası prospektif çalışma olan 3WINTERS-IPS (Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study), uluslararası çok merkezli yapısıyla 223 hastayı kapsayan ve-rileriyle Tip 3 vWH'nin klinik ve moleküler heterojenitesini ortaya koymuştur (3). Bu çalışma, tanı anındaki medyan yaşın Tip 1 vWH'ye kıyasla belirgin biçimde daha küçük olduğunu; cinsiyetin klinik şiddet üzerine etkisinin ise sınırlı kaldığını göstermiştir.

Tip 3 vWH, kromozom 12p13.3'te yerleşen *VWF* geninin her iki alelinde de null mutasyon taşınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Kalıtım biçimi baskın olarak **otozomal resesiftir**; ebeveynler tipik olarak asemptomatik taşıyıcı ya da hafif Tip 1 fenotiplidir (4,5). Nadir olgularda bileşik heterozigotluk ya da yeni (de novo) mutasyon da bildirilmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, dr.iremkok@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5687-3642

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., idilek@aybu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3217-9466

Hastanın Klinik Bilgileri				
Tanı / On Tarih				
Özet Klinik Öykü	VWF Eksikliği?			
Özet Pedigri Bilgisi				

Uygulanan Yöntem (Özet): Hastaya ait numuneden DNA izolasyonu yapılmış ve Yeni Nesil Dizileme yöntemi kullanılarak "Klinik Ekzom Dizileme - Clinical Exome Sequencing" gerçekleştirilmiştir. Tespit edilen tüm varyantlar (patojenik, muhtemel patojenik ve VUS) hastanın klinik bilgileri esas alınarak Seq. Genomize V8.9.0, ClinVar, VarSome ve "in-silico" tahmin programlarıyla değerlendirilmiştir. Varyant sınıflandırmada ACMG (American College of Medical Genetics) kriterleri uygulanmıştır.

Sonuç: Klinik Ekzom Dizileme Analizinde saptanan varyasyon aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Saptanan varyasyonlar ile ilgili açıklamalar "Yorum ve Öneriler" kısmında belirtilmiştir.

Gen Adı/Varyasyon	Zigosite	Okuma Derinliği (Wt/Mt)	ACMG Sınıflandırması	İlgili Hastalık (OMIM numarası)/ Kalıtım Paterni
VWF(NM_000552.5):c.7176T>G p.(Tyr2392Ter)	Homozigot	0/44	Patojenik	- Von Willebrand disease, type 1, [OMIM:193400], Otozomal Dominant - von Willebrand disease, type 3, [OMIM:277480], Otozomal Recessif - von Willebrand disease, types 2A, 2B, 2M and 2N, [OMIM:13554], Otozomal Dominant, Otozomal Recessif
CD36(NM_001001548.3):c.949dup p.(Ile317AsnfsTer36)	Heterozigot	37/34	Patojenik	- Platelet glycoprotein IV deficiency, [OMIM:608404], Otozomal Recessif - Coronary heart disease, susceptibility to, 7, [OMIM:610398] - (Malaria, cerebral, reduced risk of), [OMIM:611162] - (Malaria, cerebral, susceptibility to), [OMIM:611162]

Gen adlandırmasında "The HUGO Gene Nomenclature Committee" esas alınmıştır. "VWF" Klinik Ekzom Dizileme Varyantı, "M": Malign, "WT": Wild type (normal alel).

Yorum ve Öneriler: "VWF Eksikliği?" bulgusu nedeniyle gerçekleştirilen Klinik Ekzom Dizil Analizinde VWF geni NM_000552.5 c.7176T>G p.(Tyr2392Ter) varyasyonu **homozigot** olarak saptanmıştır. Bu varyasyonu VarSome anotasyon veritabanında Pathogenic (**Patojenik Varyant**) olarak değerlendirilmektedir. Varyant sıklığını gösteren gnomAD Exomes veritabanında bu varyantla ilgili bir veri bulunmamaktadır; dolayısıyla polimorfizm oranının altında olduğu anlaşılmaktadır. dbSNP veritabanında bu varyantla ilgili bir kayıt bulunmamaktadır.

Şekil 1.

KAYNAKLAR

- James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021;5(1):280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265.
- Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021;5(1):301-325. doi:10.1182/bloodadvances.2020003264.
- Tosetto A, Badiie Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2145-2154. doi:10.1111/jth.14886.
- Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2067-2080. doi:10.1056/NEJMra1601561.
- Johnsen JM Von Willebrand Disease Type 3. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington. Güncelleme: 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/> [Erişim: 2024].
- Baroncini L, Peake I, Schneppenheim R, et al. Genotypes of European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. *Blood Advances*. 2021;5(15):2987-3001. doi:10.1182/bloodadvances.2020003397. PMID: PMC8361454.
- Connell NT. Treatment of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2026;10(3):794-801. doi:10.1182/bloodadvances.2025016487.
- Casari C, Leebeek FWG, Peyvandi F. Historical, current and future treatments for von Willebrand disease. *Haematologica*. 2026;111(1). doi:10.3324/haematol.2024.286037.

AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ VAKASINDA EŞ ZAMANLI FLT3 POZİTİFLİĞİ

Hilal Nur KOTAN¹ - Rafiye ÇİFTÇİLER²

GİRİŞ

Akut promyelositik lösemi (APL), akut miyeloid lösemi (AML) vakalarının %10-15'ini oluşturur ve *PML-RARA* füzyon genini oluşturan spesifik kromozomal translokasyonlarla (t(15;17)) karakterizedir. *PML-RARA* füzyon geninin oluşumuyla gelişen retinoik asit (RA) sinyal yolunun işlev bozukluğu, promyelositik granülositlerin farklılaşmasının bozulmasına neden olur (1). Ortalama yaş yaklaşık 40'tır; bu, diğer AML alt tiplerine (70 yaş) kıyasla oldukça gençtir ve diğer AML alt tiplerinin aksine, yaşla birlikte görülme sıklığında belirgin bir artış yoktur (2). APL blastları CD33 ve CD13'ün güçlü ifadesi, HLA-DR ve CD34'ün yokluğu ve değişken CD117'nin ifadesi ile karakteristik bir immünofenotip sergiler (3).

Klinik olarak genellikle peteşi ve diş eti kanaması gibi kanama eğilimleriyle birlikte genel halsizlik ve yorgunluk olarak ortaya çıkar. Hastalar ayrıca şiddetli anemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, organomegali ve şiddetli kemik ağrısı da yaşayabilirler. Bu agresif hastalık yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla, özellikle de karakteristik bir koagülopati nedeniyle yaygın damar içi pıhtılaşma riskiyle de kendini gösterebilir (4,5). Tarihsel olarak; yaygın damar içi pıhtılaşma, hızlı bir şekilde teşhis ve tedavi edilmezse çoklu organ yetmezliğine ilerleyen hematolojik bir acil durum olarak kabul edilmiştir. Hastanın semptomlarını tanımak, acil bir

¹ Yandal Asis. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., 5442740190, hilalnuryaldiz01@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-1668-1439

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., rafiye.ciftciler@selcuk.edu.tr, rafiyesarigul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5687-8531

duğunda, bu mutasyonların lösemogenez sürecinde potansiyel bir katkısının olabileceği düşünülmektedir. Sunulan bu olgu, APL hastalarında da geniş kapsamlı moleküler analizlerin yapılmasının önemini ortaya koymakta ve özellikle germline FLT3 mutasyonlarının klinik ve prognostik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Cai, Jiao, et al. "Dysregulation of the ALDH1A3/PML-RAR α axis promotes the progression of acute promyelocytic leukemia." *Cancer Letters* (2026): 218280.
2. Löwenberg, Bob, James D. Griffin, and Martin S. Tallman. "Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia." *ASH Education Program Book 2003.1* (2003): 82-101.
3. Zha, Xuan, et al. "Association between leukemic immunophenotype and overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia: a retrospective cohort study." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 14 (2026): 1747649.
4. Chu, Zheng, et al. "Covalent targeting of PSMD14 by Eupalinolide B induces oncoprotein degradation and apoptosis in acute promyelocytic leukemia cells." *RSC Chemical Biology* (2026).
5. Wolfenbarger, Breanne, et al. "Primary Indolent Acute Promyelocytic Leukemia." *Hematology Reports* 18.1 (2026): 12.
6. Coombs, C. C., M. Tavakkoli, and M. S. Tallman. "Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future." *Blood cancer journal* 5.4 (2015): e304-e304.
7. Platzbecker, Uwe, et al. "Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial." *Journal of Clinical Oncology* 35.6 (2017): 605-612.
8. Burnett, Alan K., et al. "A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 125.25 (2015): 3878-3885.
9. Platzbecker, Uwe, et al. "Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid combination therapy for the treatment of high-risk acute promyelocytic leukemia: results from the APOLLO trial." *Journal of Clinical Oncology* 43.29 (2025): 3160-3169.
10. Takase, Ken, et al. "Frontline ATRA-ATO Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia in Japan: Results From the Prospective Multicenter FBMTG-APL2017 Trial." *Cancer Science* (2026).
11. Rappold I, Ziegler BL, Köhler I, Marchetto S, Rosnet O, Birnbaum D, Simmons PJ, Zannettino AC, Hill B, Neu S, Knapp W, Alitalo K, Ullrich A, Kanz L, Bühring HJ. Functional and phenotypic characterization of cord blood and bone marrow subsets expressing FLT3 (CD135) receptor tyrosine kinase. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):111-25. PMID: 9207445.
12. Zheng, Rui, et al. "Further activation of FLT3 mutants by FLT3 ligand." *Oncogene* 30.38 (2011): 4004-4014.
13. Gale, Rosemary E., et al. "Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia." *Blood* 106.12 (2005): 3768-3776.
14. Açar İH, Dinçyürek HD, Sönmezler Ö, Bişgin A, Menziletoğlu Yıldız Ş, Güvenç B. Investigating FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Real-World Data

- Study on Patient Outcomes and Treatment Strategies. DEU Tıp Derg [Internet]. 01 Eylül 2023;37(2):191-8. Erişim adresi: <https://izlik.org/JA78YF29LZ>
15. Picharski, GL; Andrade, DP; Fabro, ALMR; Lenzi, L.; Tonin, FS; Ribeiro, RC; Figueiredo, BC Akut Promiyelositer Lösemide *Flt3* Gen Mutasyonlarının Etkisi : Bir Meta-Analiz. *Cancers* **2019** , *11* , 1311. <https://doi.org/10.3390/cancers11091311>
 16. Swaroop, Alok, et al. "FLT3 as a germ line driver in AML: expanding the landscape of leukemia predisposition." *Blood Neoplasia* 3.1 (2026): 100197.
 17. Gordon, Jaymeson, et al. "Non-canonical FLT3 alterations reveal novel germline FLT3 variants leading to somatic gene rescue mutations." *Blood Cancer Journal* 14.1 (2024): 125.

BÖLÜM 18

MULTİPL MİYELOM SEYRİNDE LENALİDOMİD İDAMESİ ALTINDA GELİŞEN SEKONDER B-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Emel İŞLEYEN¹ - Funda CERAN²

GİRİŞ

Multipl Miyelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar, monoklonal antikorlar ve otolog hematopoetik kök hücre nakli (OH-KHN) uygulamalarındaki gelişmeler sayesinde MM hastalarında sağkalım belirgin şekilde uzamıştır. Bununla birlikte uzun dönem sağkalımın artması, tedaviyle ilişkili ikinci primer malignitelerin daha sık tanınmasına neden olmuştur (1,2).

MM sonrası gelişen sekonder hematolojik maligniteler çoğunlukla miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) şeklinde görülmekte olup, sekonder B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) oldukça nadir bildirilmektedir (3,4).

Uzun süreli antimiyelom tedavisi sırasında sekonder Philadelphia kromozomu pozitif (Ph-pozitif) B-ALL gelişen bir MM olgusu sunulmuş ve olası mekanizmalar güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

VAKA TAKDİMİ

Ocak 2010 tarihinde anemi, hiperkalsemi ve sedimentasyon yüksekliği ile başvuran 46 yaşındaki erkek hastaya yapılan ileri incelemeler sonucunda IgG lamb-

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, dremel.isleyen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1424-4706

² Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ceranf@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3173-7614

münomodülatör ajan tedavisi alan ve yoğun alkilleyici ajan maruziyeti bulunan hastalarda kemik iliği değerlendirmesinin geciktirilmemesi önem taşımaktadır.

SONUÇ PARAGRAFI

MM hastalarında sağkalımın artmasıyla uzun dönem komplikasyonların yönetimi giderek daha önemli duruma gelmektedir.

MM'da sekonder B-ALL oldukça nadir görülmekle birlikte, bu olgu uzun süreli tedavi maruziyetinin hematopoetik hücrelerde klonal evrimi tetikleyerek lenfoid malign dönüşüme katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle MM hastalarında uzun dönem takip sırasında yalnızca hastalık relapsı değil, sekonder hematolojik maligniteler de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca, özellikle uzun süreli lenalidomid maruziyeti bulunan, yüksek doz melfalan tedavisi almış ve tedavi ilişkili genomik değişiklikler ile klonal hematopoetik evrim açısından yüksek risk taşıdığı düşünülen hastalarda, ikinci otolog kök hücre nakli öncesinde ayrıntılı hematolojik ve mümkünse moleküler/genomik değerlendirme yapılması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):333-342.
2. Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol.* 2017;28(2):228-245. doi:10.1093/annonc/mdw606.
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676-681.
4. Thomas A, Mailankody S, Korde N, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(8):2360-2364.
5. Rosenberg AS, Brunson A, Paulus JK, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2022; 54:100930.
6. Mouhieddine TH, Sperling AS, Redd R, et al. Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant. *Nat Commun.* 2020;11:2996.
7. Niroula A, Sekar A, Murakami MA, et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med.* 2021;27(11):1921-1927. doi:10.1038/s41591-021-01521-4.
8. Sperling AS, Guerra VA, Kennedy JA, et al. Lenalidomide promotes the development of TP53-mutated therapy-related myeloid neoplasms. *Blood.* 2022;140(16):1753-1763. doi:10.1182/blood.2021014956.
9. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related hematologic malignancies. *Nature.* 2015;518(7540):552-555.

10. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):e431-e442. doi:10.1016/S2352-3026(17)30140-0.
11. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1782-1791.
12. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279-3289.
13. Ko H, Lee DH, Kim SJ, et al. Risk of secondary malignancies after multiple myeloma: a nationwide case-control cohort study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(2):e95-e103.
14. Mirgh S, Surendran A, Punatar S, et al. Second Primary Malignancies Post Autologous Stem-cell Transplant in Multiple Myeloma from India-Knowing the Unknown. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2026;42:243-249. doi:10.1007/s12288-025-01984-2.
15. Rosenberg AS, Brunson A, Tuscano J, et al. Effect of autologous hematopoietic stem cell transplant on the development of second primary malignancies in multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2021;11(1):5.
16. Fei F, Reddy V, Rosenblum F. Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma: a single institution experience. *Hematol Oncol.* 2021;39(5):674-679.

NADİR BİR PANSİTOPENİ NEDENİ: AKUT ERİTROİD LÖSEMİ

Ali Kürşat TUNA¹ - Seda YILMAZ²

GİRİŞ

Akut Eritroid Lösemi(AEL), Akut Miyeloid Löseminin (AML) nadir fakat agresif bir alt tipidir ve tüm AML vakalarının %2'sini oluşturur (1). AEL genellikle karmaşık bir karyotip ve TP53'ün biallelik kaybıyla ilişkilidir . Bu hastalığın agresif biyolojisi ve yüksek riskli moleküler özellikleri, AEL'yi yönetilmesi ve iyileştirilmesi özellikle zor bir hastalık haline getirir (1) . AEL'nin ortanca sağ kalımı 3 ila 9 ay arasında değişmektedir, ancak en yeni miyeloid neoplazm sınıflandırmalarını içeren çalışmalar, çoğu AEL hastasının bu spektrumun daha kısa ucunda yer aldığını belirtmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), son birkaç on yılda AEL sınıflandırmasını birkaç kez revize ederek, daha yüksek hücresellik ve blast nitelendirme kriterleriyle daha katı hale getirmiştir. En son 2022 sınıflandırması, AEL'yi kemik iliği hücresellik $\geq$ %80'ini eritroid prekürsörlerinin oluşturduğu ve bunların $\geq$ %30'unun proeritroblastlardan meydana geldiği farklılaşmış AML'nin bir alt kümesi olarak tanımlar (3). Şu anda AEL için standart bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır ve yönetimi esas olarak yoğun kemoterapi veya hipometilleyici ajanlara dayanmaktadır (1, 4); ancak bu yaklaşımların etkinliği sınırlıdır, nüks oranları yüksektir. İmmünohistokimya ve akış sitometrisi belirteçleri, AEL vakalarının daha iyi karakterize edilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. CD71, çoğu eritroid progenitörde bulunan ve tipik olarak AEL blastlarında ve eritroid malign öncüllerinde aşırı ifade edilen bir yüzey transferrin reseptörüdür

¹ Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, tunaalikursat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7453-326X

² Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, dr46sedakurtulus@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7222-499X

sonrasında gelişen septik şok nedeniyle kaybedilmesi açısından mevcut yayınlarla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

SONUÇ

Genel olarak AEL, kötü klinik sonuçlarla ilişkili çok agresif ve nadir bir hastalıktır. DSÖ bu hastalığı tanımlamak için kemik iliğinde hiperselülerliliğin ve eritroblast öncüllerinin baskınlığının yanı sıra, biallelik inaktivasyon kanıtı ile destekleyici bir TP53 mutasyonunun varlığını kabul etmektedir (3). Kemik iliği biyopsisine ek olarak, yeni nesil sekanslama, akış sitometrisi ve immünohistokimya, AEL tanısını desteklemek için kullanılan önemli yöntemlerdir (1). Bu hastalığın yüksek riskli özellikleri nedeniyle klinik sonuçlar yetersiz kalmaktadır. HMA'lar, yoğun kemoterapi ve allojenik kök hücre nakli(AKHN) tedavi yöntemleri kullanılmış olup, genel olarak sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Daha genç yaş ve kemoterapi kullanımı hayatta kalma süresini artırmaktadır; ancak yapılabirirse bu hastalık için AKHN potansiyel olarak iyileştirici tek yaklaşımdır (2). Sonuç olarak bu olgu, AEL'nin tanısında morfolojik değerlendirme ile birlikte immünohistokimya, akış sitometrisi ve moleküler genetik incelemelerin birlikte kullanılmasının önemini göstermektedir. Ayrıca biallelik TP53 mutasyonu ve kompleks karyotip varlığının kötü prognozla olan güçlü ilişkisini vurgulamaktadır. Günümüzde mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlı etkinliği göz önüne alındığında, TP53 hedefli yeni tedaviler ve yenilikçi kombinasyon stratejileri bu hasta grubunda gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır. Bu bağlamda, AEL'nin biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yönelik translasyonel ve klinik çalışmaların artırılması, hastaların sağkalımını ve yaşam kalitesini iyileştirebilecek daha etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zuo Z., Polski J.M., Kasyan A., Medeiros L.J. Acute Erythroid Leukemia. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010;134:1261–1270. doi: 10.5858/2009-0350-RA.1.
2. Almeida A.M., Prebet T., Itzykson R., Ramos F., Al-Ali H., Shammo J., Pinto R., Maurillo L., Wetzel J., Musto P., et al. Clinical Outcomes of 217 Patients with Acute Erythroleukemia According to Treatment Type and Line: A Retrospective Multinational Study. Int. J. Mol. Sci. 2017;18:837. doi: 10.3390/ijms18040837.
3. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36,

- 1720–1748 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
4. Boddu P, Benton CB, Wang W, Borthakur G, Khoury JD, Pemmaraju N. Erythroleukemia-historical perspectives and recent advances in diagnosis and management. *Blood Rev.* 2018 Mar;32(2):96-105. doi: 10.1016/j.blre.2017.09.002. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28965757; PMCID: PMC5857409.
 5. Acharya S, Kala PS. Role of CD71 in acute leukemia- An immunophenotypic marker for erythroid lineage or proliferation? *Indian J Pathol Microbiol.* 2019 Jul-Sep;62(3):418-422. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_604_18. PMID: 31361230.
 6. Alexander C. A History and Current Understanding of Acute Erythroid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023 Aug;23(8):583-588. doi: 10.1016/j.clml.2023.04.011. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37246017.
 7. Reichard KK, Tefferi A, Abdelmagid M, Orazi A, Alexandres C, Haack J, Greipp PT. Pure (acute) erythroid leukemia: morphology, immunophenotype, cytogenetics, mutations, treatment details, and survival data among 41 Mayo Clinic cases. *Blood Cancer J.* 2022 Nov 2;12(11):147. doi: 10.1038/s41408-022-00746-x. PMID: 36323674; PMCID: PMC9630502.

CALR TİP 2 POZİTİF ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDEN AKUT MYELOİD LÖSEMİYE TRANSFORMASYON: OLGU SUNUMU

Ebru KAVAK YAVUZ¹
Orhan AYYILDIZ²

GİRİŞ

Esansiyel trombositemi (ET), Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazmlar arasında yer alan, klonal megakaryositik proliferasyon ve persistan trombositoz ile karakterize kronik bir hematolojik malignitedir. ET olgularında en sık JAK2, CALR ve MPL mutasyonları saptanmaktadır. CALR mutasyonu taşıyan hastalarda trombotik riskin daha düşük ve genel prognozun daha iyi olduğu bildirilmekle birlikte uzun dönem takipte miyelofibrozis ve akut lösemi transformasyonu gelişebilmektedir. Burada CALR tip 2 pozitif ET tanısıyla izlenirken akut myeloid lösemiye (AML) transformasyon gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırkdört yaşındaki erkek hasta, 2017 yılında geçirdiği kranyal iskemi ve devam eden baş ağrıları nedeniyle değerlendirilmiştir. Tetkiklerinde belirgin trombositoz saptanması üzerine yapılan ileri incelemelerde CALR tip 2 mutasyonu pozitif bulunmuş ve esansiyel trombositemi tanısı konulmuştur. Trombotik olay öyküsü nedeniyle hidroksiüre ve asetilsalisilik asit tedavisi başlanmıştır.

¹ Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., ebru_kv21@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2470-6262

² Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD., orhanay21@hotmail.com, ORCID iD: 0000-000156738408

Ayrıca Gilbert sendromu ve G6PD eksikliğinin birlikte bulunduğu bireylerde hiperbilirubinemi düzeylerinin tek başına herhangi bir durumun oluşturduğundan daha yüksek seviyelere ulaşabileceği gösterilmiştir (19). Bu nedenle olgumuzda uzun yıllardır mevcut olan hafif indirekt hiperbilirubineminin Gilbert sendromu ile ilişkili olduğu, kemoterapi sonrası gelişen ağır hiperbilirubinemi tablosunun ise eşlik eden G6PD eksikliğine bağlı hemolitik sürecin ortaya çıkmasıyla belirginleştiği düşünülmüştür. Bu bulgular, hematolojik maligniteli hastalarda gelişen beklenmedik hiperbilirubinemi tablolarında yalnızca ilaç toksisitesi veya karaciğer tutulumu değil, altta yatan eritrosit enzim eksiklikleri ve herediter bilirubin metabolizma bozukluklarının da araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu olgu, CALR tip 2 pozitif ET'nin her zaman indolent seyretmediğini ve uzun dönem takipte ileri fibrozis ile AML transformasyonu gelişebileceğini göstermektedir. Özellikle progresif splenomegali, artan kemik iliği fibrozisi ve hematolojik parametrelerdeki değişiklikler blastik dönüşüm açısından erken uyarıcı bulgular olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca bu olgu, eşlik eden G6PD eksikliği gibi metabolik faktörlerin yoğun kemoterapi süreçlerinde klinik seyri önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
3. Tefferi A, Mudireddy M, Gangat N, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Leukemia*. 2023;37(10):1953-1967. doi:10.1038/s41375-023-01959-z
4. Ajufo HO, Rampal RK. Treating accelerated and blast phase myeloproliferative neoplasms: progress and challenges. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2023;14:1-17. doi:10.1177/20406207231187809
5. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutation-based molecular risk classification for essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal*. 2017;7(12). doi:10.1038/s41408-017-0036-z
6. Rumi E, Pietra D, Ferretti VV, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123(10):1544-1551. doi:10.1182/blood-2013-11-539098
7. Ayres-Silva JP, Lorand-Metze I, Traina F, et al. The role of genetic abnormalities in the pathogenesis and prognosis of essential thrombocythemia. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:32.

- doi:10.3389/fonc.2018.00032
8. Ushijima Y, Kihara R, Tashiro H, et al. Clonal evolution from CALR-mutated essential thrombocythemia to acute myeloid leukemia: a case report and literature review. *Nagoya Journal of Medical Science*. 2024;86(2):322-330.
 9. Patel AA, Mascarenhas J. Prevention and treatment of transformation of myeloproliferative neoplasms to accelerated or blast phase disease. *Haematologica*. 2025;110(1):16-29. doi:10.3324/haematol.2023.283950
 10. Thiele J, Gisslinger H, Barbui T, et al. International Consensus Classification 2022 for myeloproliferative neoplasms. *American Journal of Hematology*. 2023;98(5):705-718. doi:10.1002/ajh.26751
 11. Bose P, Verstovsek S. Prognostic factors and survival in myeloproliferative neoplasm blast phase. *Haematologica*. 2024;109(2):309-321. doi:10.3324/haematol.2023.283958
 12. Gianelli U, Iurlo A, Vannucchi AM. Myelofibrosis progression and bone marrow fibrosis in essential thrombocythemia. *Virchows Archiv*. 2023;482(1):1-13. doi:10.1007/s00428-022-03456-8
 13. Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(7):1433-1439. doi:10.1016/j.bbmt.2019.03.022
 14. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia: a contemporary review. *American Journal of Hematology*. 2021;96(3):379-394. doi:10.1002/ajh.26022
 15. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editors. *Schiff's Diseases of the Liver*. 13th Edition. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2023. p. 412-428.
 16. Owens D, Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1975;12(2):152-156. doi:10.1136/jmg.12.2.152
 17. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 2020;136(11):1225-1240. doi:10.1182/blood.2019000944
 18. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008;371(9606):64-74. doi:10.1016/S0140-6736(08)60073-2
 19. Kaplan M, Hammerman C. Co-inheritance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Gilbert syndrome: a synergistic effect on neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106(3). doi:10.1542/peds.106.3.e37

BİRBİRİNDEN BAĞIMSIZ İKİ MALİGNİTE SONRASI B-ALL GELİŞEN OLGU

Ayşe UYSAL¹

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), erken dönem B veya T lenfoid hücre öncülleri- nin kemik iliği, periferik kan ve lenfoid dokularda malign transformasyonu ve klonal çoğalması sonucunda ortaya çıkan hematolojik malignitedir (1). Olguların büyük kısmı herhangi bir bilinen risk faktörü olmaksızın gelişirken (de novo ALL) bazı hastalarda Down sendromu, Fanconi anemisi ve Bloom sendromu gibi kalıtsal yatkınlık oluşturan sendromlarla birlikte veya iyonizan radyasyon maruziyeti, sitotoksik kemoterapi uygulamaları sonrası gelişebilmektedir (2). Malignitelerin tedavisinde uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen tedaviye bağlı lösemiler, günümüzde önemli bir geç dönem komplikasyon olarak kabul edilmektedir (3). Özellikle tedaviye bağlı miyeloid neoplaziler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında ayrı bir kategori olarak yer almaktadır. Bu hastalıklar, tedaviye bağlı miyelodisplastik sendrom (t-MDS) veya tedaviye bağlı akut miyeloid lösemi (t-AML)' yi kapsamaktadır (4). Tedaviye bağlı lösemiler, tüm akut lösemi olgularının %10–20'sini oluşturur (5). Tedavi sonrası nadir de olsa ALL' de gelişebilmektedir ancak WHO' da henüz tanımlanmamaktadır (6, 7). Bu sekonder olarak gelişen ALL olgularında sıklıkla yüksek riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler saptanmakta olup genellikle kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları görülmektedir (7-9).

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize, ileri yaş grubunda görülen malign bir hematolojik hastalıktır. Son yıllarda

¹ Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., drayseorucuysal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5581-8104

KAYNAKLAR

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal*. 2017;7(6):e577.
2. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* (London, England). 2020;395(10230):1146-62.
3. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-45.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
5. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999;84(10):937-45.
6. Asif H, Ahmad U, Ahmad N, Tahir A, Bokhari SW, Ahsan B. Therapy-Related B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2025;17(2):e79664.
7. Ribera JM. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2018;103(10):1581-3.
8. Saygin C, Kishtagari A, Cassaday RD, Reizine N, Yurkiewicz I, Liedtke M, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia is a distinct entity with adverse genetic features and clinical outcomes. *Blood advances*. 2019;3(24):4228-37.
9. Giri S, Chi M, Johnson B, McCormick D, Jamy O, Bhatt VR, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is an independent predictor of poor prognosis. *Leukemia research*. 2015;39(12):1342-6.
10. Hu T, Shen J, Liu W, Zheng Z. Multiple myeloma secondary to acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Medicine*. 2019;98(1):e14018.
11. Aldoss I, Capelletti M, Park J, Pistofidis RS, Pillai R, Stiller T, et al. Acute lymphoblastic leukemia as a clonally unrelated second primary malignancy after multiple myeloma. *Leukemia*. 2019;33(1):266-70.
12. Castillo JJ, Gertz MA. Secondary malignancies in patients with multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(4):773-80.
13. Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, MacDonald RN, White DF, Miller AB. The chemotherapy of plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *The New England journal of medicine*. 1979;301(14):743-8.
14. Davies SM. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Medical and pediatric oncology*. 2001;36(5):536-40.
15. Haase D, Hanf V, Schulz T. [Therapy-related hematologic neoplasias after breast cancer. Epidemiologic, etiologic and cytogenetic aspects and new risk factors according to published data and own results]. *Medizinische Klinik* (Munich, Germany : 1983). 2004;99(9):506-17.
16. Swaika A, Frank RD, Yang D, Finn LE, Jiang L, Advani P, et al. Second primary acute lymphoblastic leukemia in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes. *Cancer medicine*. 2018;7(2):499-507.
17. Kröger N, Damon L, Zander AR, Wandt H, Derigs G, Ferrante P, et al. Secondary acute leukemia following mitoxantrone-based high-dose chemotherapy for primary breast cancer patients. *Bone marrow transplantation*. 2003;32(12):1153-7.
18. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. Leukemia incidence following primary breast carcinoma treatment. *Cancer*. 2004;101(7):1529-36.

19. Mei J, Na L, Dexiang J, Fei L, Zhanglin Z. Acute B Lymphoblastic Leukemia Developing in Patients with Multiple Myeloma: Presentation of Two Cases. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2019;36(4):287-9.
20. Lau LG, Tan LK, Koay ES, Liu TC. Acute lymphoblastic leukemia after tandem autologous stem cell transplantations for multiple myeloma. *Leukemia*. 2005;19(2):299-301.
21. Hawkins MM, Wilson LM, Stovall MA, Marsden HB, Potok MH, Kingston JE, et al. Etoposide, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992;304(6832):951-8.
22. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52.
23. He G, Wu D, Sun A, Xue Y, Jin Z, Qiu H, et al. B-Lymphoid and myeloid lineages biphenotypic acute leukemia with t(8;21)(q22;q22). *International journal of hematology*. 2008;87(2):132-6.

BÖLÜM 22

MULTİPL MİYELOMUN UZUN SÜRELİ TEDAVİSİNİ TAKİBEN GELİŞEN TEDAVİ İLİŞKİLİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: GÜNCEL LİTERATÜR DERLEMESİ İLE BİRLİKTE AYRINTILI OLGU SUNUMU

Kübra YAZAR¹ - Orhan AYYILDIZ²

GİRİŞ

Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler (t-MN), kemoterapi, radyoterapi ve hematopoietik kök hücre nakli gibi genotoksik tedavilere maruz kalma sonrasında gelişen klonal hastalıklardır. Tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (t-AML), bu spektrumun en agresif ucunu oluşturur ve de novo AML ile karşılaştırıldığında daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (1). 2022 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında t-AML, sekonder miyeloid neoplaziler başlığı altında değerlendirilirken, Uluslararası Konsensüs Sınıflaması (ICC) tedavi ilişkisini ayrı bir biyolojik hastalık değil, hastalığı tanımlayan bir özellik olarak kabul etmektedir (2,3).

Multipl miyelom (MM), plazma hücre kökenli bir malignitedir ve proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar (IMiD) ile yüksek doz melfalan sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) sayesinde sağkalım belirgin şekilde uzamıştır. Ancak sağkalımın artması ve genotoksik ajanlara kümülatif maruziyet, özellikle tedavi ilişkili miyelodisplastik sendrom (t-MDS) ve tedavi ilişkili AML'nin (t-AML) daha sık tanınmasına yol açmıştır (4,5).

OLGU SUNUMU

Hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü bulunan 75 yaşındaki erkek hastaya 2017 yılında IgG lambda multipl miyelom tanısı konuldu. İlk basamak tedavi

¹ Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., md.kubrayazar@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-1648-5651

² Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD., orhanay21@hotmail.com, ORCID iD: 0000-000156738408

Tablo 1. Multipl Miyelom Tedavisi Sonrasında Tedavi İlişkili Akut Miyeloid Lösemi Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Destekleyici Kanıt
İleri yaş	Yaşlı multipl miyelom sağ kalanlarında insidansın arttığı gösterilmiştir (6).
Alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid)	DNA hasarına bağlı lökomogenez gelişimine katkıda bulunurlar (4,9).
Otolog kök hücre nakli (OKHN/ ASCT)	ASCT sonrasında kümülatif t-AML/t-MDS insidansı daha yüksektir (6,7).
Uzun süreli IMiD idame tedavisi	Özellikle alkilleyici ajan maruziyeti olan hastalarda risk artışı ile ilişkilidir (8)
Klonal hematopoez	Önceden var olan prelösemik klonların seçilmesi ve genişlemesine yol açabilir (10,11)

KAYNAKLAR

1. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013;40:666-675.
2. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:513-527.
3. Khoury JD, et al. The 5th edition of the WHO classification of haematolymphoid tumours. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719.
4. Arber DA, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms. *Blood*. 2022;140:1200-1228.
5. Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:24-32.
6. Landgren O, et al. Therapy-related MDS and AML after multiple myeloma. *Leukemia*. 2014.
7. Vij R, et al. Therapy-related myeloid neoplasms after autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2023.
8. Boquoi A, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following multiple myeloma treatment. *Ann Hematol*. 2022;101:1031-1038.
9. Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791.
10. Wong TN, et al. Role of TP53 mutations in therapy-related AML. *Nature*. 2015;518:552-555.
11. Ossenkoppele G, Montesinos P. Secondary AML: diagnostic and therapeutic challenges. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:6-13.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 2024.

BÖLÜM 23

AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİDEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİYE: TEK HASTADA ARDIŞIK İKİ HEMATOLOJİK MALİGNİTE

Berrak Çağla ŞENOL ARSLAN¹

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid progenitör hücrelerin malign bir bozukluğu olup hem çocukları hem de yetişkinleri etkilemekle birlikte en sık 2 ile 5 yaş arasında görülür (1). Mevcut yoğun kemoterapi rejimleri, çocuklarda %85 ila %90, yetişkinlerde ise %40 ila %50 oranında genel iyileşme oranları sağlamıştır (4). Remisyon elde eden çoğu hasta için remisyon sırasında nakil en uygun çözüm olacaktır. Donörü olmayanlar için, PCR tabanlı tekniklerle hastalığın takibi erken nüksü tespit edebilir (5).

Kronik miyeloid lösemi (KML) çocuklarda ve ergenlerde nadirdir. KML tanısının konduğu ortalama yaş 60 ila 65 yaş arasındadır. KML, yaşamın ilk yirmi yılında nadir görülen bir hastalık olup, çocukluk ve ergenlik çağı lösemilerinin yalnızca %3'ünü oluşturmaktadır. Genel yıllık insidansı yaklaşık olarak milyon çocuk ve ergen başına 1'dir ve yaşla birlikte artmaktadır bu durum da yaşamın ilk yıllarında etkilenen çocukların son derece nadir olmasına yol açmaktadır (2,3).

VAKA

On beş yaşında erkek hasta, Eylül 2022 yılında daha önce bilinen herhangi bir hastalığı bulunmaksızın yaklaşık birkaç haftadır süregelen bacaklarda palpabl olmayan yaygın döküntüler, halsizlik ve yorgunluk şikayetleriyle çocuk polik-

¹ Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., berraksenol@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-6910-3129

KAYNAKLAR

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2. PMID: 18358930.
2. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):392-9. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26511135; PMCID: PMC4915793.
3. Meral Günes A, Millot F, Kalwak K, Lausen B, Sedlacek P, Versluys AB, Dworzak M, De Moerloose B, Suttorp M. Features and outcome of chronic myeloid leukemia at very young age: Data from the International Pediatric Chronic Myeloid Leukemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jan;68(1):e28706. doi: 10.1002/pbc.28706. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33034135.
4. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):655-74. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.009. PMID: 19577163.
5. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001 Feb;15(1):21-36. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70198-2. PMID: 11258387.
6. Komorowski L, Fidyt K, Patkowska E, Firczuk M. Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia in the Lymphoid Lineage-Similarities and Differences with the Myeloid Lineage and Specific Vulnerabilities. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 12;21(16):5776. doi: 10.3390/ijms21165776. PMID: 32806528; PMCID: PMC7460962.
7. Hosseini S, Bahoush GH, Vousogh P, Ansari Sh, Arjmandi Kh, Sabzechian M. CML Developing Three Years after Therapy Completion in a Child with Ph(-) Pre-B-ALL. *Case Rep Hematol*. 2011;2011:670603. doi: 10.1155/2011/670603. Epub 2011 Sep 21. PMID: 22937310; PMCID: PMC3420383.
8. Hörnsten P, Nordenson I, Wahlin A. Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia preceding Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1989 Jun;39(2):147-52. doi: 10.1016/0165-4608(89)90179-9. PMID: 2752368.
9. Popa G, Blag C, Olteanu H. Chronic Myelogenous Leukemia Presenting as a Secondary Malignancy After BCR-ABL1-negative B-lymphoblastic Leukemia/Lymphoma in a Pediatric Patient. *Pediatr Dev Pathol*. 2017 Jan-Feb;20(1):58-62. doi: 10.1177/1093526616671047. PMID: 28276292.
10. Demiriz IŞ, Tekgündüz E, Bozdağ SC, Altuntaş F. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy following treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Turk J Haematol*. 2014 Mar;31(1):92-84. doi: 10.4274/Tjh.2013.0180. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24764737; PMCID: PMC3996641.

BÖLÜM 24

ERKEN BAŞLANGIÇLI MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANISI ALAN BİR HASTADA SAPTANAN FBN1 VARYANTI VE MARFAN SENDROMU

Ayşegül Ezgi ÇETİN¹

GİRİŞ

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), infektif hematopoez, periferik sitopeniler ve akut miyeloid lösemiye dönüşüm riski ile karakterize; klonal miyeloid neoplazmlardır (1). MDS çoğunlukla ileri yaşlarda görülmekle birlikte, insidansı yaşla birlikte belirgin şekilde artmaktadır. Hastalığın medyan tanı yaşı 76 yıl olup, 40 yaş altında görülme sıklığı oldukça düşüktür (2). Adölesan ve genç yaşta ortaya çıkan MDS olgularında, kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları ve germline predispozisyon sendromlarının araştırılması önerilmektedir. Son yıllarda, genç yaşta MDS tanısı alan hastalarda germline mutasyonların tanımlanmasının yalnızca hastalığın etiolojisinin aydınlatılmasında ve hastaların genetik danışmanlığa yönlendirilmesinde değil, aynı zamanda hematopoetik kök hücre nakli planlanan olgularda donör seçimine karar verilmesinde de yön belirleyici olmuştur.(3). Marfan sendromu, başlıca kardiyovasküler, oküler ve iskelet sistemini etkileyen, çoğunlukla FBN1 genindeki varyantlarla ilişkili otozomal dominant kalıtılan bir bağ dokusu hastalığıdır (4). Bu yazıda, erken başlangıçlı MDS tanısı alan ve ileri genetik değerlendirme sonucunda FBN1 varyantı saptanarak Marfan sendromu tanısı konulan bir olgu sunulmuş; kalıtsal yatkınlık sendromlarının tanı ve tedavi planlamasındaki önemi tartışılmıştır.

¹ Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., aezgicetin@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-6886-3127

KAYNAKLAR

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Virchows Arch.* 2022;482(1):1-58. doi:10.1007/s00428-022-03417-1.
2. Rotter LK, Shimony S, Ling K, Chen E, Shallis RM, Zeidan AM, Stahl M. Epidemiology and Pathogenesis of Myelodysplastic Syndrome. *Cancer J.* 2023;29(3):111-121. doi:10.1097/PPO.0000000000000665.
3. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic Predisposition to MDS: Clinical Features and Clonal Evolution. *Blood.* 2019;133(10):1071-1085. doi:10.1182/blood-2018-10-844662.
4. Du Q, Zhang D, Zhuang Y, Xia Q, Wen T, Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci.* 2021;18(13):2752-2766. doi:10.7150/ijms.60685.
5. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Transforming growth factor (TGF)- β pathway as a therapeutic target in lower risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2019;33(6):1303-1312. doi:10.1038/s41375-019-0448-2.
6. Li R, Wei F, Yang M. TGF- β in hematologic malignancies: molecular functions and clinical applications. *Front Immunol.* 2026. doi:10.3389/fimmu.2026.1728730.

BÖLÜM 25

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ ÇAĞINDA PHILADELPHIA KROMOZOMU POZİTİF AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE İLK BASAMAKTA BLİNATUMOMAB VE PONATİNİB KULLANIMI: NAKİLSİZ BİR YAKLAŞIM

Taner TAN¹ - Sogol SADRI² - Olga Meltem AKAY³ - Sinem CİVRİZ BOZDAĞ⁴

GİRİŞ

Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL), erişkin ALL olgularının yaklaşık %25-30 'luk kısmını oluşturan kendine has moleküler imzasıyla özel bir alt gruptur (1).

Önceki yıllardaki standart yoğun kemoterapi içeren protokolleri takiben yapılan alojenik hematopoetik kök hücre nakli(alloHSCT) uygulanmasıyla dahi uzun dönem sağ kalım elde etmekte güçlük yaşanan bu grupta , tirozin kinaz inhibitörlerinin keşfi ve tedaviye entegrasyonu ile yepyeni bir dönem başlamış , sağkalım sonuçlarının belirgin şekilde iyileşmiştir (2-4) Ardı sıra çıkan daha güçlü ve potent yeni nesil TKI'lar ile daha derin moleküler yanıtlar elde edilmeye başlanmasıyla mevcut protokoller - standart tedaviler sorgulanmış -yoğun kemoterapi ve naklin gerçekten zorunlu bir tedavi modalitesi olup olmadığı klinik çalışmaların ışığında değerlendirilmiştir. Özellikle GIMEMA grubunun öncülük ettiği çalışmalarla kemoterapi ve nakil uygulanmaksızın Ph+ ALL tedavisi söz konusu olabilir mi sorusuna yanıt üretilmeye çalışılmıştır.

¹ Uzm. Dr., Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Uzmanı, tanertan1989@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8096-8585

² Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji BD., sogolsadri12@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3300-9434

³ Prof. Dr., Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., olga.akay@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6759-1939

⁴ Prof. Dr., Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., scivriz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8359-7794

SONUÇ

Olgumuz, yukarıda detaylı olarak bahsi geçen klinik çalışma verilerinin gerçek yaşam pratiğinde uygulanabilirliğini göstermesi açısından değerlidir. P190 BC-R::ABL1 pozitif, tanı anında CNS tutulumlu, birinci siklus sonrası moleküler yanıt elde edilmiş; kalıntı hastalık pozitifliği göstermiş olup, ICANS ve ağır enfeksiyöz komplikasyon gibi ciddi zorluklarla karşılaşmış olan olgumuz tedavisini başarıyla tamamlanmış ve nakil uygulanmaksızın ponatinib monoterapisiyle remisyonda izlenmektedir. Bu tablo, blinatumomab + ponatinib kombinasyonunun Ph+ ALL'de nakilden olmaksızın, günümüz pratiğinde uygulanabilir ve etkili bir strateji olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Short, N. J., Kantarjian, H., & Jabbour, E. (2021). Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. *Leukemia*, 35(11), 3044-3058.
2. Thomas, X., Thiebaut, A., Olteanu, N., Danaila, C., Charrin, C., Archimbaud, E., & Fiere, D. (1998). Philadelphia chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, prognostic factors and treatment outcome. *Hematology and cell therapy*, 40(3), 119-128.
3. Ravandi, F., O'Brien, S. M., Cortes, J. E., Thomas, D. M., Garriss, R., Faderl, S., ... & Kantarjian, H. M. (2015). Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with P hiladelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 121(23), 4158-4164.
4. Dayer, N., Thomas, D., Ravandi, F., Cortes, J., Garriss, R., Jabbour, E., ... & O'Brien, S. (2015). Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 100(5), 653.
5. Foà, R., Bassan, R., Elia, L., Piciocchi, A., Soddu, S., Messina, M., ... & Chiaretti, S. (2024). Long-term results of the dasatinib-blinatumomab protocol for adult Philadelphia-positive ALL. *Journal of Clinical Oncology*, 42(8), 881-885.
6. Kantarjian, H., Short, N. J., Haddad, F. G., Jain, N., Huang, X., Montalban-Bravo, G., ... & Jabbour, E. (2024). Results of the simultaneous combination of ponatinib and blinatumomab in Philadelphia chromosome-positive ALL. *Journal of Clinical Oncology*, 42(36), 4246-4251.
7. Chiaretti, S., Leoncin, M., Elia, L., Piciocchi, A., Matarazzo, M., Di Trani, M., ... & Foa, R. (2023). Comparison between dasatinib-blinatumomab vs ponatinib-blinatumomab chemo-free strategy for newly diagnosed Ph+ acute lymphoblastic leukemia patients. Preliminary results of the Gimema ALLL2820 trial. *Blood*, 142, 4249.
8. Liu, H., Xi, R., Mao, D., Zhao, X., & Wu, T. (2023). Efficacy and safety of blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systemic review and meta-analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 23(3), e139-e149.

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDEN SEKONDER MYELOFİBROZA DÖNÜŞÜM: GENÇ BİR OLGU

Meryem ŞENER¹

GİRİŞ

Esansiyel trombositemi kronik myeloproliferatif neoplaziler arasında yer alan ve temel olarak megakaryosit proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. ET hastalarında tromboz, kanama, myelofibroza dönüşüm ve nadiren akut lösemi gelişimi gözlenebilir(1). Hastalığın moleküler patogenezinde en sık JAK2, CALR ve MPL gen mutasyonları rol oynamaktadır. CALR mutasyonu pozitif ET hastalarının genellikle daha genç yaşta tanı aldığı, daha düşük tromboz riski taşıdığı ve daha iyi genel sağkalım oranlarına sahip olduğu bilinmektedir(2,3). Ancak bazı hastalarda zaman içerisinde prefibrotik veya fibrotik myelofibrozis gelişebilmektedir. Myelofibroza progresyon, kemik iliğinde fibrozis artışı, splenomegali ve hematolojik değişiklikler ile karakterizedir(4) .

Bu bölümde, genç yaşta CALR mutasyon pozitif ET tanısı alan ve izlem sürecinde prefibrotik myelofibrozis gelişen bir olgu sunulmuştur.

VAKA TAKDİMİ

25 yaşında kadın hasta, Nisan 2021 tarihinde halsizlik, bulantı, kusma ve baş ağrısı şikayetleri ile acile başvurmuş olup yapılan tetkiklerinde trombositoz saptanması üzerine hematoloji bölümüne yönlendirilmiştir. Tanı anında yapılan fizik muayenede splenomegali saptanmış olup dalak boyutu 13 cm olarak öl-

¹ Uzm. Dr., Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, dr.meryemsener@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-1398-3212

Özellikle uzun dönem takipte bazı hastalarda post-ET myelofibrozis gelişebilmektedir. CALR mutasyonu pozitif hastalarda prognoz genellikle daha iyi ve tromboz riski daha düşük olmakla birlikte fibrotik progresyon tamamen dışlanamaz ve bu hastaların da düzenli takip edilmesi gereklidir. Bu olgu, genç yaşta ve düşük riskli ET hastalarında dahi hastalık seyrinin öngörülebilir olmayabileceğini ve zaman içinde prefibrotik myelofibrozis gelişebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Myelofibrozis gelişen hastalarda ruxolitinib tedavisi özellikle splenomegali ve konstitüsyonel semptomların kontrolünde etkili bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte allojenik kök hücre nakli, uygun hastalarda değerlendirilen ve günümüzde myelofibrozis için potansiyel olarak küratif tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. Nisan 2024;99(4):697-718. doi:10.1002/ajh.27216 PubMed PMID: 38269572.
2. Palandri F, Latagliata R, Polverelli N, Tieghi A, Crugnola M, Martino B, vd. Mutations and long-term outcome of 217 young patients with essential thrombocythemia or early primary myelofibrosis. *Leukemia*. Haziran 2015;29(6):1344-9. doi:10.1038/leu.2015.87 PubMed PMID: 25801912.
3. Guglielmelli P, Gangat N, Coltro G, Lasho TL, Loscocco GG, Finke CM, vd. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 27 Nisan 2021;11(4):77. doi:10.1038/s41408-021-00470-y
4. Vachhani P, Loghavi S, Bose P. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Diagnosis, Outcomes, and Management of Prefibrotic Myelofibrosis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 01 Temmuz 2024;24(7):413-26. doi:10.1016/j.clml.2024.01.009
5. Kaur A, Gohari P. Essential Thrombocytosis. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [a.yer 16 Mart 2026]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/> PubMed PMID: 30969531.
6. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, vd. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 16 Ekim 2014;124(16):2507-13; quiz 2615. doi:10.1182/blood-2014-05-579136 PubMed PMID: 25037629; PubMed Central PMCID: PMC4199952.
7. Loscocco GG, Gesullo F, Capecchi G, Atanasio A, Maccari C, Mannelli F, vd. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience. *Blood Cancer J*. 18 Ocak 2024;14(1):10. doi:10.1038/s41408-023-00968-7 PubMed PMID: 38238287; PubMed Central PMCID: PMC10796728.
8. Beauverd Y, Ianotto JC, Thaw KH, Sobas M, Sadjadian P, Curto-Garcia N, vd. Impact of treatment for adolescent and young adults with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia*. Mayıs 2025;39(5):1135-45. doi:10.1038/s41375-025-02545-2 PubMed PMID: 40074852; PubMed Central PMCID: PMC12055580.
9. Erdos K, Lee N, Lebbe A, Bouhali I, Khalid M, Abu-Zeinah G, vd. Low Thrombosis Risk CALR Mutations Confer Higher Risk of Essential Thrombocythemia Progression. *Blood*.

- 2023;142(Suppl 1):1819. doi:10.1182/blood-2023-188952
10. Bose P, Vachhani P. Ruxolitinib for myelofibrosis: The earlier, the better? *Cancer*. 2024;130(24):4224-6. doi:10.1002/cncr.35592
 11. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, Ditschkowski M, Gagelmann N, Griesshammer M, vd. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol*. Ocak 2024;11(1):e62-74. doi:10.1016/S2352-3026(23)00305-8 PubMed PMID: 38061384.

KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE YENİDEN KAZANILAN İMATİNİB YANITI: BİR OLGU SUNUMU

Mürüvvet Seda AYDIN¹ - Gülsüm ÖZET²

GİRİŞ

İmatinibin keşfiyle beraber günümüzde KML tedavisinin temelini TKİ'leri oluşturmaktadır. Diğer TKİ'leri dasatinib, nilotinib ve bosutinib ve ponatinibtir (1, 2). Ülkemizde imatinib dışındaki TKİ'leri birinci basamak tedavide onaylı değildir.

İmatinib tedavisine yanıt ve direnç kriterleri güncel ELN ve NCCN rehberlerinde öneri olarak sunulmuştur. İmatinib tedavisine yanıtızsız ya da dirençli hastalarda ya da imatinib intoleransı olan hastalarda ikinci basamak TKİ'lerin kullanımı söz konusu olmaktadır. İmatinibe direnç ya da intolerans olma durumu, ikinci basamak TKİ seçimini etkiler (3, 4). İmatinibe direnç durumunda hasta imatinib dirençli ABL1 mutasyonları açısından değerlendirilmelidir (5). Hastaların tedavi uyumu gibi dirence yol açabilecek diğer etmenler de bu hastalarda değerlendirilmelidir (6). İmatinibe intolerans durumunda ise hastada ek hastalıkları ve mevcut intoleransı açısından güvenli bölgede bulunan bir TKİ tercih edilmelidir (7). Tirozin kinaz inhibitörü olmayan asimninib ise T315I mutant, çoklu TKİ dirençli vakalarda bir seçenektir (8).

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, drmseda84@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7991-5275

² Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, gulsumozet@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2658-5978

kaybolması ile açıklanabilir. Bu konuda literatürdeki veriler daha çok hipotez düzeyindedir. KML’de imatinib direnci sorununu çözmek için, enzime güçlü bir şekilde bağlanma yeteneğiyle geliştirilen dasatinib, nilotinib ve ponatinib gibi yeni nesil TKİ’lerin kullanımı sonrasında imatinibe olan direnç de ortadan kalkabilir (14). İmatinib kesilme çalışmalarındaki, ilaçsız dönemde nüks olan hastalara imatinibin geri başlanması sonucunda yeniden yanıt elde edilebiliyor olması da imatinibe kalıcı direncin gelişmeyebileceğine işaret etmektedir (15).

Çoklu TKİ dirençli KML hastalarında, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli de bir tedavi seçeneğidir (16). Bu hastada allojeneik hematopoietik kök hücre nakli için uygun bağışçı taramaları yapılmış, ancak mevcut moleküler yanıtı ve hastanın asemptomatik de olsa sebat eden pulmoner hipertansiyonu nedeniyle bu tedavi şu aşamada düşünülmemektedir. Hastanın pulmoner hipertansiyon nedeni ile gebelik planı şimdilik söz konusu olmayıp, ileride gebelik isteği olması durumunda hastada imatinibe ara verilebilme durumunun gözden geçirilmesi gereken önemli bir durum olacağı söylenebilir.

SONUÇ

İkinci basamak TKİ’ler, KML’de imatinibe olan direnci geriye çevirebilir ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle kullanılmadıklarında imatinib yeniden etkili ve güvenli bir seçenek olarak düşünülebilir. İmatinibe olan dirençte ilaç uyumu gibi faktörler de mutlaka sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1236–56.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA.* 2025;333(18):1618–29.
3. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NC, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. *Leukemia.* 2025:1–17.
4. NCCN. Chronic Myeloid leukemia 2026 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf].
5. Soverini S, Castagnetti F. How I evaluate and treat resistance and relapse in CML. *Blood.* 2026;147(4):337–46.
6. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica.* 2014;99(3):437.

7. Ono T. [Key points in second-line therapy for chronic myeloid leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2026;67(2):142–51.
8. Monestime S, Al Sagheer T, Tadros M. Asciminib (Scemblix): A third-line treatment option for chronic myeloid leukemia in chronic phase with or without T315I mutation. *Am J Health Syst Pharm*. 2023;80(2):36–43.
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2024;99(11):2191–212.
10. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(14):2381–8.
11. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia research*. 2011;35(5):626–30.
12. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(8):e75–e87.
13. Go SW, Kim BK, Lee SH, Kim TJ, Huh JY, Lee JM, et al. Successful rechallenge with imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia who previously experienced imatinib mesylate induced pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;75(6):256–9.
14. Chen DH, Zhang XS. Targeted therapy: resistance and re-sensitization. *Chin J Cancer*. 2015;34(11):496–501.
15. Kuczynski EA, Sargent DJ, Grothey A, Kerbel RS. Drug rechallenge and treatment beyond progression--implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):571–87.
16. Kantarjian H, Breccia M, Haddad FG, Hehlmann R, Issa GC, Malhotra H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2025. *Cancer*. 2025;131(14):e35953.

SİSTEMİK MASTOSİTOZ TANILI HASTAYA YAKLAŞIM

Duygu GÜL¹

GİRİŞ

Sistemik mastositoz (SM) vücutta mast hücrelerinin klonalleşmesi sonucu anormal çoğalması ile karakterize nadir bir hastalıktır. Mastositoz sadece deri tutulumu ile seyredebileceği gibi organ, kemik iliği vb. tutulumlara neden olarak sistemik tutulumlara da neden olabilir. SM, nadir görülmekle birlikte agresif, malign seyir gösterebilir ya da anafilaksi vb. ölümcül seyredebilen reaksiyonlara yol açabilir (1, 2). Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından hastalık patofizyolojisi, hastalık seyri, tedavi planlamasına yön verebilirliği nedeni ile SM 2 gruba ayrılmıştır. Bunlar ilerlemiş SM ve ilerlememiş SM olarak belirtilmiştir (3, 4). Yapılan araştırmalarda da bu iki grup arasında daha yavaş seyirli ve sağlıklı insanlar ile benzer yaşam ömrü gösterenin ilerlememiş SM, daha agresif seyir ve sistemik tedavi gerektiren, tedavi edilmemesi halinde beklenen yaşam ömrünün sağlıklı insanlara göre daha kısa olanın ilerlemiş SM olduğu gösterilmiştir (5).

Sistemik mastositoz (SM), mast hücrelerinin klonal proliferasyonu ve anormal birikimi ile karakterize nadir bir hastalıktır. Mastositoz, yalnızca izole deri tutulumu ile seyredebileceği gibi; kemik iliği ve diğer organları da etkileyerek sistemik bir tablo oluşturabilir. SM, nadir görülmesine karşın agresif ve malign bir seyir gösterebilmekte; anafilaksi gibi hayatı tehdit edici reaksiyonlara yol açabilmektedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); patofizyoloji, klinik seyir ve tedavi yaklaşımlarını yönlendirmek amacıyla SM'yi 'ilerlememiş ve ilerlemiş' ol-

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, duygu.gul.2@outlook.com, ORCID iD: 0000-0002-1574-2184

ğerlendirilmesi, genetik tetkiklerin planlaması ile tanısı konulabilen bir hastalıktır. Alt tipleri arasında yaşam kalitesinde anlamlı derecede düşüklük olması ve sağkalımlarında farklı olması nedeni ile ayırımın dikkatli yapılmasını gerektirir. Tanı ve tedavi için son zamanlarda atılan hızlı adımlara rağmen, SM halen tanı konulması zaman alan bir hastalıktır. Aynı zamanda hastalıkların tanısı konulduktan sonra da nadir de olsa ilerleyici bir seyir gösterebileceği unutulmamalı her vizitte bu durum tekrar değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annual review of pathology*. 2023;18:361-86.
2. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. 2006;108(7):2366-72.
3. Nguyen AH, Xiao W, Veletic I, et al. Clinical, molecular, and demographic features of systemic mastocytosis: Analysis of a large cohort. *Blood*. 2025;146:3813.
4. Chromik K, Helbig G. Systemic mastocytosis in adults—current classification, pathogenesis, comprehensive diagnostics, and therapeutic strategies. *Acta Haematologica Polonica*. 2026.
5. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, et al. MARS: mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. 2019;37(31):2846-56.
6. Schuler CFT, Volertas S, Khokhar D, et al. Prevalence of mastocytosis and Hymenoptera venom allergy in the United States. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;148(5):1316-23.
7. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology*. 2021;96(4):508-25.
8. Gangireddy M, Ciofoaia GA. Systemic Mastocytosis. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2026.
9. Mukherjee S, Cattie DJ, Shaheen D, et al. Decreased Survival Among Patients with Indolent Systemic Mastocytosis: A Population-Level Retrospective Cohort Analysis Using Healthcare Claims Dataset. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):75-.
10. Gurish MF, Boyce JA. Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1285-91.
11. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(1):24-32; quiz 3.
12. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. 2023;98(7):1097-116.
13. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(16):1365-76.
14. Escribano L, Diaz-Agustin B, López A, et al. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2004;58(1):1-8.
15. Stevens EC, Rosenthal NS. Bone marrow mast cell morphologic features and hemato-

- poietic dyspoiesis in systemic mast cell disease. *American journal of clinical pathology*. 2001;116(2):177-82.
16. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *International archives of allergy and immunology*. 2002;127(2):147-52.
 17. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, et al. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of internal medicine*. 2016;279(3):211-28.
 18. Van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, et al. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(11):1585-93.
 19. Akin C. Mast cell activation syndromes. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2017;140(2):349-55.
 20. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy*. 2009;64(9):1379-82.
 21. Castells MC, Akin C. Mastocytosis (cutaneous and systemic) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*, dostopno. 2024;30.
 22. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
 23. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. 2022;140(11):1200-28.
 24. Valent P, Sotlar K, Horny H-P, et al. World Health Organization classification and diagnosis of mastocytosis: update 2023 and future perspectives. *Immunology Allergy Clinics*. 2023;43(4):627-49.
 25. Khoury JD, Solary E, Ablu O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. 2022;36(7):1703-19.
 26. Jennings S, Russell N, Jennings B, et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *The Journal of Allergy Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(1):70-6.
 27. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(4):1125-33.e1.
 28. Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Modern Pathology*. 2011;24(4):585-95.
 29. Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JMT, et al. Flow cytometry in mastocytosis: utility as a diagnostic and prognostic tool. 2014;34(2):297-313.
 30. Ustun C, Keklik Karadag F, Linden MA, et al. Systemic mastocytosis: current status and challenges in 2024. *Blood Advances*. 2025;9(9):2048-62.
 31. Pardananani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. 2003;102(9):3093-6.
 32. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. 2021;5(11):e646.
 33. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. 2009;113(23):5727-36.
 34. Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica*. 2017;102(6):1035-43.

35. Leguit R, Hebeda K, Kremer M, et al. The spectrum of aggressive mastocytosis: a workshop report and literature review. *Pathobiology*. 2020;87(1):2-19.
36. Wang SA, Orazi A, Gotlib J, et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. 2023;98(8):1286-306.
37. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 2009;114(18):3769-72.
38. Tefferi A, Shah S, Lasho TL, et al. Practice-relevant demarcation of systemic mastocytosis associated with another hematologic neoplasm. *American journal of hematology*. 2018;93(12):E383-e6.
39. Li JY, Ryder CB, Zhang H, et al. Review and Updates on Systemic Mastocytosis and Related Entities. 2023;15(23):5626.
40. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, et al. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *International archives of allergy and immunology*. 2012;157(4):399-405.
41. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere*. 2021;5(11):e646.
42. Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *The Lancet Haematology*. 2021;8(3):e194-e204.
43. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2019;6(12):e638-e49.
44. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018;2(21):2964-72.
45. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(31):2846-56.
46. Ravi A, Butterfield J, Weiler CR. Mast cell activation syndrome: improved identification by combined determinations of serum tryptase and 24-hour urine 11 β -prostaglandin2 α . *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(6):775-8.
47. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. 2009;124(3):514-21.
48. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, et al. Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. 2019;7(7):2387-95. e3.
49. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. 2020;146(4):945-51.
50. Wang M, Seibel MJ. Skin and bones: systemic mastocytosis and bone. *Endocrinology, Diabetes Metabolism Case Reports*. 2023;2023(2).
51. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. 2016;8(40):68950.
52. Van Anrooij B, Oude Elberink JN, Span LF, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: an open-label phase 2 trial. 2018;142(3):1006-8. e7.
53. Papayannidis C, Federico V, Fianchi L, et al. Treatment of advanced systemic mastocytosis with midostaurin: practical guidance for optimal therapy and management. *Mediterranean journal of hematology infectious diseases*. 2022;14(1):e2022073.
54. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. 2015;126(8):1009-16.

55. Fletcher L, Borate U. Novel approaches for systemic mastocytosis. *Current opinion in hematology*. 2019;26(2):112-8.
56. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. 2016;374(26):2530-41.
57. Bose P, Verstovsek S. Avapritinib for systemic mastocytosis. *Expert review of hematology*. 2021;14(8):687-96.
58. Sciumè M, De Magistris C, Galli N, et al. Target therapies for systemic mastocytosis: an update. *Pharmaceuticals*. 2022;15(6):738.
59. Bose P, Oh ST, Modena B, et al. Initial results from Summit: an Ongoing, 3-Part, Multi-center, Randomized, Double-Blind, placebo-controlled phase 2 clinical study of Bezucastinib in Adult patients with Nonadvanced systemic mastocytosis (NonAdvSM). 2023;142:77.
60. Vachhani P, Tashi T, Schiller GJ, et al. Safety and efficacy of bezucastinib (CGT9486), a novel, highly selective, potent KIT D816V tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM): results from part 1 of the phase 2 Apex trial. 2023;142:4567.
61. Tashi T, Hermine O, Castells M, et al. Elenestinib, an investigational, next generation KIT D816V inhibitor, reduces mast cell burden, improves symptoms, and has a favorable safety profile in patients with indolent systemic mastocytosis: analysis of the harbor trial. 2023;142:76.
62. Gotlib J, Baird JH, George TI, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. 2019;3(15):2264-71.
63. Pongdee T, Castells M, Hartmann K, et al. Anaphylaxis in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM): A Severe, Potentially Life-Threatening Complication M079. 2023.

ERİŞKİNDE NADİR BİR OLGU: NORMAL TRİPTAZ VE WILD-TİP KIT İLE İZOLE KUTANÖZ MASTOSİTOZ

Ali TURUNÇ¹ - Bırol GÜVENÇ²

GİRİŞ

Mastositoz, klonal mast hücre proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC) 2022 güncellemelerine göre mastositoz; kutanöz mastositoz (KM), sistemik mastositoz (SM) ve mast hücre sarkomu olmak üzere üç ana kategoride sınıflandırılmaktadır (1,2). Çocukluk çağında KM oldukça sık görülür ve genellikle spontan remisyon ile seyrederken, erişkin başlangıçlı KM daha nadirdir. Kutanöz mastositozun büyük çoğunluğu altta yatan sistemik hastalık ile ilişkilidir (3).

KIT D816V mutasyonu, SM olgularının %95'inden fazlasında saptanmakta olup tanısıl kriterlerin başında gelmektedir (4). Bazal serum triptaz yüksekliği de sistemik tutulumla güçlü korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte, bu belirteçlerin negatif olduğu erişkin KM olguları oldukça nadirdir ve uzun dönem prognozları net bilinmemektedir (5). Bu yazıda, hem normal triptaz düzeyine hem de wild-tip KIT durumuna sahip izole erişkin başlangıçlı KM olgusu sunulmaktadır.

¹ Yandal Araştırma Görevlisi Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., aliturunc14@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1317-4969

² Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., bguvenc@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7641-5673

SONUÇ

Bu olgu, laboratuvar, kemik iliği histolojisi ve moleküler belirteçler kapsamlı olarak test edildiğinde bile erişkin KM'nin sistemik tutulum olmaksızın görülebileceğini ortaya koymaktadır. Normal triptaz ve wild-tip KIT, kısa dönemde olumlu prognoza işaret etmektedir; ancak bu hastaların geç sistemik transformasyon riski nedeniyle uzun süreli takibi esastır.

KAYNAKLAR

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228.
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023;98(7):1097-1116.
4. Alyamany R, Albachir CA, Alsaleh S, et al. Unraveling the Rare Entity of KIT D816V-Negative Systemic Mastocytosis. *J Hematol*. 2024;13(3):128-136.
5. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):168-178.
6. Ungerstedt J, Ljung C, Klimkowska M, Gülen T. Clinical outcomes of adults with systemic mastocytosis: a 15-year multidisciplinary experience. *Cancers*. 2022;14(16):3942.
7. Navarro-Navarro P, Álvarez-Twose I, Pérez-Pons A, et al. KIT D816V mutation in blood for the diagnostic screening of systemic mastocytosis and mast cell activation syndromes. *Allergy*. 2023;78(5):1347-1359.
8. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232.
9. Ustun C, Keklik Karadag F, Linden MA, et al. Systemic mastocytosis: current status and challenges in 2024. *Blood Adv*. 2025;9(9):2048-2062.

BÖLÜM 30

SPLENİK İNFARKTÜS İLE TANI ALAN POLİSTEMİA VERA TANISI ÜZERİNDEN KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA TROMBOZ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve KAKCI¹

GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklarda; hematopoetik kök hücrelerde klonal çoğalma meydana gelir. Bu hastalıklarda, trombozun patofizyolojisi çok faktörlü gelişmektedir ve trombositler oldukça aktif ve proadheziv durumdadır. Kronik miyeloproliferatif hastalıklarda esansiyel trombositemi (ET) ve pre-fibrotik faz miyelo-fibro-zisteki tromboz riskini International Prognostic Score for Thrombosis (IPSET) ile değerlendirirken; polistemia vera (PV) için hastalarını düşük ve yüksek risk faktörlü olarak 2 grupta ele almaktayız. 60 yaşının altında ve öncesinde tromboz geçirmeyen hastalar düşük riskli; 60 yaşının üstünde ve kanıtlanmış trombozu olan hastalar yüksek riskli olarak ele alınır. Aşağıda tartışacağımız vaka örneği ile hastaları yalnızca 2 grupta değerlendirmenin ne kadar karışık ve eksik yönleri olduğunu da tartışacağız.

VAKA TAKDİMİ

Anamnez ve Fizik Muayene

56 yaşında erkek hasta, 2 gündür devam eden karın ağrısı ile polikliniğe başvurdu. Karın ağrısının aralıklarla mevcut olduğu ancak 2 gündür çok şiddetlendiği için hastaneye başvurduğu öğrenildi. Hastanın karın ağrısı karnın sol üst kadransında, şiddetli, künt vasıfta idi. Hastanın sistemik sorgusunda yaklaşık 1 yıldır

¹ Uzm. Dr., Osmaniye Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, merveeahsi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7092-4845

TARTIŞMA

Trombotik komplikasyonlar, miyeloproliferatif hastalıklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Ancak mevcut risk faktörleri trombotik riski ön görmede yetersiz kalabilmektedir. Örneğin sunduğumuz vakada <60 yaş olması ve daha önce tromboz geçirmemesi nedeni ile hastayı düşük risk sınıfına alabilecekken; hasta tanısı konmadan splenik infarktüs ile başvurmıştır. Bazı çalışmalar PV'da tromboz riskinin JAK2V617F mutasyonunun allel yükü ile ilişkili olduğunu savunmuş; ancak bazı çalışmalar allel yükü ile tromboz riski arasında doğrudan bir ilişki bulmamıştır (7). Bazı çalışmalarda PV'da, lökositozun trombotik komplikasyon riskini artırdığını öne sürmektedir. Ayrıca hemoglobin ve hematokrit değerinin hedef aralıkta tutulması tromboz riskini azaltmada önemlidir (3). Ek olarak; erkek cinsiyetin de tromboz açısından daha yüksek risk taşıdığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (6). Tüm bunlarla birlikte hangi mekanizmanın hangi yolak üzerinden tromboz riskini artırdığının net olarak ortaya konması ve daha hedefe yönelik tedavi seçimleri ile tromboz riskinin azaltılması ve komorbiditelerin önlenmesi ilerleyen yılların hedefi olmalıdır.

SONUÇ

Miyeloproliferatif hastalıklarda hastaların uygun tedaviyi alması ve tromboz komplikasyonu yaşamamaları için mutlaka risk faktörleri belirlenmeli ve her hastada tromboz gelişimini önlemek için dopru strateji belirlenmelidir. Tromboz ortaya çıktıktan sonra, etkilediği doku/organa göre katastrofik durumlarla karşılaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kelliher S, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: A clinical and pathophysiological perspective. *Thrombosis Update* 5 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100081>.
2. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, Barbui T, Arber DA, Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023;98:166–179. DOI: 10.1002/ajh.26751.
3. Živko J, Sorić M. Splenic infarction as a rare cause of left upper abdominal quadrant pain in an elderly woman. *Medical Sciences* 58-59 (2022) : 116-119. DOI: 10.21857/m8vqrtgjn9.
4. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *The spectrum of jak2-positive myeloproliferative neoplasms: complications and therapeutic advances.* American Society of Hematology, Hematology 2012.

5. Barbui T, Ghirardi A, Carobbio A , Stefano VD, Rambaldi A, Tefferi A, Vannucchi AM. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: a viewpoint on its impact on myelofibrosis, mortality, and solid tumors. *Blood Cancer Journal* (2024) 14:188 ; <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01169-6>.
6. Çiftçiler R, Davulcu EA, Ercan T, Eşkazan AE, Güneş G, Güven S, Özdemir ZN, İbiş DÖ. Türk Hematoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları; Kronik Miyeloid Lösemi ve Philadelphia Negatif Miyeloproliferatif Neoplaziler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2025, Bölüm 2 sy:55 ve sy:64.
7. Kapucı AA , Tıghoğlu P , Hancı LT, Saat H, Malkan ÜY. The Impact of JAK2 Mutation on Thrombosis in Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *International Journal of Hematology and Oncology Number: 2 Volume: 33 Year: 2023*. DOI: 10.4999/uhod.236936.
8. Abdoh Q, Alnees M, Rajab I, Zayed A, Salim H, Barqawi A, Amer R. Splenic infarction secondary to polycythemia Vera: Case report and literature review. *Radiology Case Reports* 18 (2023) 3636-3641. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
9. Abdalla E, Musa M, Musa M, Hatem A, Fadul A, Ahmed AOE. Splenic infarctions in polycythemia vera are not always a catastrophe. *EJCRIM* 2022;9: doi:10.12890/2022_003370.

AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKAN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ: NADİR BİR OLGU

Kadir İLKKILIÇ¹

GİRİŞ

KML, hematopoietik kök hücreden kaynaklanan ve tüm erişkin lösemilerinin yaklaşık %15-25'ini oluşturan kronik bir miyeloproliferatif hastalıktır (1). Hastalığın moleküler temelini, t(9;22) (q34;q11) translokasyonu sonucunda oluşan Philadelphia kromozomu ve buna bağlı gelişen BCR/ABL1 füzyon geni oluşturmaktadır (2). BCR/ABL1 tarafından kodlanan aktif tirozin kinaz; JAK/STAT, PI3K/AKT ve RAS/MAPK gibi çeşitli hücrel sinyal yollarını aktive ederek hücre proliferasyonunu artırır, apoptozu baskılar ve lökomogenez sürecine katkıda bulunur (3, 4). Tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, KML'nin doğal seyri belirgin şekilde değişmiş ve hastaların yaşam beklentisi anlamlı ölçüde artmıştır (4, 5).

Akciğer adenokarsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipi olup tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Son yıllarda EGFR, ALK, ROS1 ve diğer moleküler hedeflerin tanımlanmasıyla birlikte akciğer adenokarsinomunun tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (6). Bununla birlikte, akciğer kanseri tanısı alan hastalarda eş zamanlı veya takip sürecinde gelişen hematolojik maligniteler nadir görülmekte ve bu durum tanısal ve terapötik açıdan önemli zorluklar oluşturabilmektedir. Özellikle KML ile akciğer adenokarsinomunun birlikteliğine ilişkin veriler sınırlı olup, bu hastalarda hastalıklar arasındaki olası biyolojik ilişkilerin ve tedavi yaklaşımlarının daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

¹ Doç.Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, kadir.ilkilic@erdogan.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1136-0514

SONUÇ

Bu vaka, metastatik akciğer adenokarsinomu nedeniyle tedavi gören bir hasta-da gelişen progresif lökositozun altında KML bulunabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Kansere hastalarında lökositoz sıklıkla enfeksiyon, ilaç kullanımı veya paraneoplastik mekanizmalar ile ilişkilendirilse de özellikle persistan ve giderek artan lökositoz varlığında klonal hematolojik maligniteler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Akciğer kanseri hastalarının takiplerinde tam kan sayımı bulgularının dikkatle değerlendirilmesi ve açıklanamayan lökositoz durumunda periferik yayma ile moleküler incelemelerin gecikmeden yapılması erken tanı açısından önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, nadir görülen akciğer kanseri-KML birlikteliklerinin tanınmasına katkı sağlayarak uygun hematolojik tedavinin zamanında başlanmasına olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
2. Salesse S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene.* 2002;21(56):8547-59. doi: 10.1038/sj.onc.1206082.
3. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1451-64. doi: 10.1056/NEJMra020777.
4. Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S107-21. doi: 10.1007/s00277-015-2325-z.
5. Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev.* 2021;49:100825. doi: 10.1016/j.blre.2021.100825.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
7. Zhang L, Huang M. Chronic myeloid leukemia during osimertinib treatment in a non-small cell lung cancer patient: A case report. *Heliyon.* 2024;10(17):e37040. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37040.
8. Ravindranathan M, Klementich FJ, Jones DV Jr. Potential interaction of chemotherapy and gefitinib in the induction of hematologic neoplasia. *Leukemia.* 2007;21(12):2546-7. doi: 10.1038/sj.leu.2404851.
9. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *Hemasphere.* 2020;4(5):e468. doi: 10.1097/HS9.0000000000000468.
10. Feizi I, Sedigh-Namin A, Kani A, et al. A rare case report of triple primary malignancies: synchronous breast ductal invasive carcinoma and lung neuroendocrine tumor, followed by chronic myeloid leukemia. *Int J Surg Case Rep.* 2025;130:111305. doi: 10.1016/j.ijscr.2025.111305.

11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
12. Metafuni E, Chiusolo P, Laurenti L, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Therapy-Related Myeloid Neoplasms (t-MN) of the Adult: Monocentric Observational Study and Review of the Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018005. doi: 10.4084/MJHID.2018.005.
13. McNerney, Megan E., Lucy A. Godley, et al. "Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide." *Nature Reviews Cancer* 17.9 (2017): 513-527.
14. Morton LM, Dore GM, Schonfeld SJ, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):318-325. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5625.
15. Teepen JC, Curtis RE, Dore GM, et al. Risk of subsequent myeloid neoplasms after radiotherapy treatment for a solid cancer among adults in the United States, 2000-2014. *Leukemia*. 2018;32(12):2580-2589. doi: 10.1038/s41375-018-0149-2.
16. Qiao B, Hsieh MC, Wu XC, et al. Multiple Primary Cancers in the United States. *J Registry Manag*. 2020;47(2):60-66.
17. Tsukaguchi A, Minami S, Yasuoka H, et al. Successful Dasatinib Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Lung Adenocarcinoma and *BCR-ABL1*-Positive Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2022;15(3):1081-1087. doi: 10.1159/000527767.
18. Zhang L, Meng L, Liu B, et al. Flumatinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Phase III, Randomized, Open-label, Multi-center FESNd Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(1):70-77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1600.
19. Yang Y, Liu Y, Sun H, et al. Safety and efficacy of flumatinib as later-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2024;109(12):3965-3974. doi: 10.3324/haematol.2023.284892.
20. Lei Y, Zhao X, Qiao C, et al. Real-world comparison of flumatinib and nilotinib as first-line therapy for patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: a multicenter retrospective study. *Ther Adv Med Oncol*. 2025;17:17588359251335905. doi: 10.1177/17588359251335905.
21. Elm'hadi C, Khmamouche MR, Tanz R, et al. Successful management of synchronous recurrent breast carcinoma with chronic myelogenous leukemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):10. doi: 10.1186/s13256-016-1180-4.
22. Chakraborty S, Keenportz B, Woodward S, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(3):326-30. doi: 10.1097/COC.0b013e3182a530dd.
23. Park Y, Chung C. Immune Evasion of G-CSF and GM-CSF in Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2024;87(1):22-30. doi: 10.4046/trd.2023.0037.
24. Ferrão JB, Sardinha MP, Dutra E. Hyperleukocytosis in Solid tumors: A Rare Paraneoplastic Syndrome Associated with Poor Prognosis. *Am J Med Sci*. 2021;362(2):211-214. doi: 10.1016/j.amjms.2021.01.027.

BÖLÜM 32

TİP 1 İMMÜNOGLOBULİN M KRIYOGLOBULİNEMİK VASKÜLİT VE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE BİRLİKTE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ: NADİR BİR OLGU

Rafiye ÇİFTÇİLER¹

GİRİŞ

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), erişkinlerde en sık görülen lösemi olup, periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda matür ancak fonksiyonel olarak yetersiz monoklonal B lenfositlerin birikimi ile karakterizedir (1). KLL yalnızca hematolojik bir malignite değil, aynı zamanda belirgin immün disregülasyonla seyreden bir hastalıktır. Bu nedenle otoimmün sitopeniler, hipogammaglobulinemi ve daha nadir olarak immün kompleks aracılı klinik bulgular gelişebilmektedir (2). Kriyoglobulinemi, 37°C'nin altında çöken ve yeniden ısıtıldığında çözünen immünoglobulinlerin varlığı ile tanımlanır. Tip I kriyoglobulinemi tek bir monoklonal immünoglobulinden (çoğunlukla IgM veya IgG) oluşur ve en sık lenfoproliferatif hastalıklarla, özellikle Waldenström makroglobulinemisi / lenfoplazmasitik lenfoma ve multipl miyelom/monoklonal gammopatilerle ilişkilidir. Monoklonal IgM üretimi, hiperviskozite, vasküler oklüzyon ve uç organ hasarı gibi klinik sonuçlara yol açarak altta yatan klonal B hücre hastalığının sistemik etkilerini yansıtır (3).

Kriyoglobulinemiye bağlı damar tutulumu mikst tiplerde immün kompleks birikimi ve kompleman aktivasyonu ile 'kriyoglobulinemik vaskülit' şeklinde görülürken, Tip I'de tablo sıklıkla monoklonal immünoglobulinin presipitasyonu ile gelişen hiperviskozite ve mikrovasküler oklüzyona bağlı iskemik 'vaskülopati' şeklindedir; dijital iskemi/nekroz ve renal tutulum görülebilir. Mikst (Tip II ve

¹ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., rafiye.ciftciler@selcuk.edu.tr, rafiyesarigul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5687-8531

açabileceğini göstermektedir. Literatürde Tip I kriyoglobulineminin çoğunlukla monoklonal gamopatiler ve B hücreli maligniteler ile ilişkili olduğu, özellikle IgM izotipinin Waldenström makroglobulinemisi ve daha nadiren KLL ile birliktelik gösterebildiği bildirilmektedir. Sunulan olguda gelişen dijital nekroz ve akut böbrek yetmezliği, monoklonal IgM'e bağlı vasküler oklüzyon ve glomerüller hasarın klinik yansıması olarak değerlendirilmiştir. Enfeksiyöz etiyolojilerin dışlanması ardından tablo KLL'ye sekonder Tip I kriyoglobulinemik vaskülit ile uyumlu bulunmuştur. Önceki serilerde böbrek tutulumunun yaklaşık %30 oranında bildirildiği ve hematolojik malignite varlığında prognozun daha olumsuz seyrettiği göz önüne alındığında, bu olgu, KLL hastalarında ani gelişen iskemik deri lezyonları ve renal fonksiyon bozukluğu varlığında kriyoglobulineminin ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Erken tanı, plazmaferes ve altta yatan klonal hastalığa yönelik tedavi yaklaşımları, organ hasarının geri dönüşümü ve sağkalım üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle hematolojik malignite zemininde gelişen açıklanamayan iskemik deri lezyonları ve böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında kriyoglobulinemi açısından erken değerlendirme yapılması kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care*: 2004;13:279–287.doi: 10.1111/j.1365-2354.2004.00489.x
2. Ma T, Wang H, Su T et al. Case Report: Chronic Lymphocytic Leukemia With Recurrent Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy and C3 Glomerulonephritis. *Front. Med*: 2022; 9:813439. doi: 10.3389/fmed.2022.813439
3. Zignego AL, Gragnani L, Visentini M, et al. Cryoglobulinemia: An update on classification, pathophysiology, clinical presentation, and management. *J Intern Med*: 2026;299(2):196–215. doi: 10.1111/joim.70042
4. Villa A, Gigante A, Pellicano C, et al. Renal Involvement in Mixed Cryoglobulinemic Vasculitis: Current Perspectives. *J Clin Med*:2025;19;14(12):4369. doi: 10.3390/jcm14124369
5. Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*:2013; 92:61.doi: 10.1097/MD.0b013e318288925c
6. Harel S, Mohr M, Jahn I, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*:2015; 168:671. doi:10.1111/bjh.13196
7. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood* 2017; 129:289. doi: 10.1182/blood-2016-09-719773

NADİR BİR ŞİLÖZ ASİT NEDENİ: FOLİKÜLER LENFOMA

Şerife EMRE ÜNSAL¹ - Gülşah POLAT AKYOL²

GİRİŞ

Yüksek trigliserit ve şilomikron varlığı ile karakterize olan şilöz asit, asit sıvısının süt beyazı görünümünde olduğu nadir bir durumdur. Etiyolojisi arasında enfeksiyonlar, travma, nefrotik sendrom, karaciğer sirozu, kardiyak nedenler ve cerrahi işlemler gibi benign nedenlerin yanında over, gastrik, pankreas kanserleri ile lenfoma gibi hematolojik maligniteler de yer alır. Bu vakada şilöz asit nedenlerinde foliküler lenfomaya dikkat çekilecektir.

OLGU SUNUMU

Hipertansiyon, gut ve multinodüler guatr öyküsü olan 65 yaşında bir kadın hasta, iki aydır devam eden karın bölgesinde yaygın şişlik şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede alt ekstremitelerde gode bırakan ödem ve masif asit saptandı. Ayırıcı değerlendirilmek üzere laboratuvar tetkikleri istendi: WBC: 10,5x 10³µL, Hgb: 14,7 g dL-1, PLT: 557x 10³µL, BUN: 40,4 mg dL-1, kreatinin: 2,74 mg dL-1, GFR: 17,5, LDH: 282 U L-1, albümin: 3,7 g dL-1 olarak ölçüldü; karaciğer fonksiyon testleri, amilaz, lipaz düzeyleri ve hepatit serolojisi normaldi. Asit sıvısı süt görünümündeydi (Resim-1). Serum-asit albümin gradyanı 1,21 g dL-1 olup transuda idi. Asit sıvısı trigliserit düzeyi 623 mg dL-1 idi. Periton asit sitolojisin-

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., serifeemre1@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4581-8722

² Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD., drgakyol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1909-5938

PFS ve GS için önemli bir prognostik faktördür (31,32). FL'de MRH değerlendirmesi gelişmekte olan bir araçtır; şu anda eşik değerler, tercih edilen testler veya optimal zamanlama konusunda evrensel olarak kabul görmüş bir standart bulunmamaktadır. PCR tabanlı MRH değerlendirmesi mevcut referans yöntem olmayı sürdürse de, FOLL-12 (33) çalışması PCR tabanlı MRH ölçümünün tedavi kararlarına rehberlik edebileceğini veya bu kararları değiştirebileceğini kanıtlamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, şilöz asit nadir ancak altta yatan ciddi patolojilerin bir göstergesi olabilen önemli bir klinik durumdur ve özellikle lenfomalar malign etiolojide ön planda yer alır. Foliküler lenfoma, indolen seyirli olmasına rağmen yüksek nüks oranları nedeniyle uzun dönem izlem gerektiren bir hastalıktır. Tanıda ek-sizyonel biyopsi ve immünofenotipik analizler temel olup, BCL2 yeniden düzenlenmesi karakteristik bir bulgudur. Güncel sınıflandırmalar, hastalığın biyolojik davranışını daha iyi yansıtacak şekilde yeniden düzenlenmiştir. Başlangıç değerlendirmesi; hastalık yayılımı, tümör yükü ve prognostik faktörlerin doğru belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Tedavi kararı, semptom varlığı, tümör yükü ve hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Düşük tümör yüküne sahip hastalarda izlem veya rituksimab monoterapisi yeterli olabilirken, yüksek tümör yükü olan hastalarda immünokemoterapi temel yaklaşımı oluşturur. Nüks durumunda ise tedavi seçimi önceki tedavilere, yanıt durumuna ve hastanın genel performansına göre şekillendirilmelidir. Yeni nesil tedaviler, özellikle bis-pesifik antikolar ve CAR T-hücre tedavileri, dirençli ve çoklu nüks olgularında umut verici sonuçlar sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tlili Y, Hadrach Z, Hafsi M et al. Refractory chylous ascites revealing follicular lymphoma: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024 Mar;116:109414. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109414. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38430893; PMCID: PMC10943983.
2. Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD et al. Review article: the diagnostic approach and current management of chylous ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46(9):816-824. doi: 10.1111/apt.14284. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892178.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. IARC: Lyon, France, 2017.
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR. et al. The International Consensus Classification of Mature Ly-

- mphoid Neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022, 140, 1229–1253.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022, 36, 1720–1748.
 6. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C et al. RELINF: Prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann. Hematol.* 2020, 99, 799–808.
 7. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: Survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020, 10, 74.
 8. Horsman DE, Gascoyne RD, Coupland RW et al. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14; 18) in follicular lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995, 103, 472–478.
 9. Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002, 99, 3806–3812.
 10. Peñalver FJ, Magnano L, Álvarez SA et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Patients with Follicular Lymphoma-Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) 2025. *Cancers* 2026, 18, 395.
 11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. Version 1.2026. Published 2026. Accessed March 17, 2026.
 12. Imber BS, Chau, KW, Lee J et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: Is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Adv.* 2021, 5, 4185–4197.
 13. MacManus M, Fisher R, Roos D et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients with Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 2918–2925.
 14. Rodier C, Kanagaratnam L, Morland D et al. Risk Factors of Progression in Low-tumor Burden Follicular Lymphoma Initially Managed by Watch and Wait in the Era of PET and Rituximab. *Hemasphere* 2023, 7, e861.
 15. Northend M, Wilson W, Ediriwickrema K et al. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: Long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2025, 12, e335–e345.
 16. Kim TM, Taszner M, Novelli S et al. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann. Oncol.* 2024, 35, 1039–1047. Erratum in *Ann. Oncol.* 2025, 36, 352.
 17. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: A single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022, 23, 1055–1065.
 18. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): A phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024, 11, e593–e605.
 19. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 2024, 143, 496–506.
 20. Sehn LH, Luminari S, Scholz CW et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Results from a Phase 3 Study (inMIND). *Blood* 2024, 144, LBA-1.

21. Batlevi C, Salles G, Park S et al. Tazemetostat in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Phase 1b Results of Symphony-1. *Blood* 2022, 140, 2296–2298
22. Leonard JP, Trneny M, Offner F et al. Five-year results and overall survival update from the phase 3 randomized study AUGMENT: Lenalidomide plus rituximab (R-2) vs rituximab plus placebo in patients with relapsed/refractory indolent Non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2022, 140, 561–563.
23. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018, 24, 1163–1171
24. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017, 23, 1631–1640.
25. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematol. Oncol.* 2018, 36, 765–772.
26. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2019, 184, 524–535.
27. Bastos-Oreiro M, Gutierrez A, Cabero A et al. Comparing R-Bendamustine vs. R-CHOP Plus Maintenance Therapy as First-Line Systemic Treatment in Follicular Lymphoma: A Multicenter Retrospective GELTAMO Study. *Cancers* 2024, 16, 1285.
28. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AA et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients with Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2024, 42, 205–217.
29. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2019, 6, e429–e437.
30. Luminari S, Biasoli I, Versari A et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann. Oncol.* 2014, 25, 442–447.
31. Jiménez-Ubieto A, Poz, M, Martín-Muñoz A et al. Real-life disease monitoring in follicular lymphoma patients using liquid biopsy ultra-deep sequencing and PET/CT. *Leukemia* 2023, 37, 659–669.
32. Claudel A, Cottreau AS, Bachy E et al. Combined PET and ctDNA response as a predictor of POD24 for follicular lymphoma after first-line induction treatment. *Blood* 2025, 146, 913–925
33. Luminari S, Manni M, Galimberti S et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J. Clin. Oncol.* 2022, 40, 729–739

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTASINDA OBİNUTUZUMAB İLİŞKİLİ AKUT TROMBOSİTOPENİ: OLGU SUNUMU

Leyla SEYHAN DURSUN¹ - Vehbi DEMİRCAN²

GİRİŞ

Obinutuzumab, gliko-mühendislik yöntemiyle geliştirilmiş tip II anti-CD20 monoklonal antikordur ve özellikle kronik lenfositik lösemi tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Rituksimaba kıyasla daha güçlü antikor bağımlı hücresel sitotoksite oluşturduğu gösterilmiştir.

Obinutuzumabın sık görülen yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları, nötropeni ve enfeksiyonlar yer alırken, akut trombositopeni oldukça nadir bildirilen bir komplikasyondur. İlk kez klinik çalışmalarda tanımlanan bu durum genellikle ilk infüzyondan sonraki 24–72 saat içerisinde ortaya çıkmakta ve bazı olgularda ciddi kanamalara neden olabilmektedir.

Burada, ilk basamak obinutuzumab-venetoklaks tedavisi sırasında obinutuzumab ilişkili akut trombositopeni gelişen bir KLL olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli bir yaşında erkek hasta halsizlik ve lenfositoz nedeniyle değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı $55 \times 10^9/L$, mutlak lenfosit sayısı $49 \times 10^9/L$, hemoglobin düzeyi 9,4 g/dL ve trombosit sayısı $88 \times 10^9/L$ olarak saptandı.

¹ Arş. Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., lylyshn1313@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1021-549X

² Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., vehbi_dmrcn@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-0378-8687

ani trombosit düşüşlerinde bu komplikasyon akılda tutulmalı, DİK ve diğer sekonder nedenler dışlandıktan sonra uygun klinik yaklaşım planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101-1110.
2. Freeman CL, Dixon M, Houghton R, et al. Obinutuzumab-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2018;6:753-756.
3. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Acute thrombocytopenia after obinutuzumab treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:1-4.
4. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Severe acute thrombocytopenia following obinutuzumab administration in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2015;100.
5. Nitta E, Izutsu K, Sato T, et al. Obinutuzumab-induced acute thrombocytopenia in follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2016;95:1195-1197.
6. Tsukada N, Kobayashi T, Kuroda J. Obinutuzumab-induced acute thrombocytopenia successfully managed with supportive care. *Intern Med*. 2020;59:2287-2291.
7. Vitale C, Ahn IE, Sivina M, et al. Management of toxicities associated with novel therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev*. 2021;45:100693.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.
9. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135:2404-2412.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2021;32:23-33.

RELAPS / REFRAKTER ALK NEGATİF SİSTEMİK ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ: KEMOTERAPİDEN HDAC İNHİBİTÖRLERİNE UZANAN BİR VAKA

Esra PİRİNÇÇİ¹ - Orhan AYYILDIZ²

GİRİŞ

Tüm Non-Hodgkin lenfomaların %1-3'ünü ve T hücreli lenfomaların yaklaşık %15'ini oluşturan Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar (ALCL) benzer immünofenotipik ve morfolojik özellik gösteren ancak heterojen bir grup CD30+ T hücreli lenfomadır (1). Agresif Non-Hodgkin lenfomalar içinde kabul edilen ALCL'nin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörleri Sınıflandırmasına göre, dört alt tipi vardır: ALK-pozitif ALCL (ALK+ALCL), ALK-negatif ALCL (ALK-ALCL), primer kutanöz ALCL (PC-ALCL) ve meme implantı ilişkili ALCL (BIA-ALCL) (2). Sistemik ALK-negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, genellikle erişkin yaş grubunda görülen, nodal ve ektranodal tutulumlarla seyredabilen agresif bir T-hücreli lenfomadır. ALK-negatif olgular, ALK-pozitif olgulara kıyasla daha ileri yaşta ortaya çıkma ve daha olumsuz klinik seyir gösterme eğilimindedir (3).

Uzun yıllardır ilk basamak tedavi olarak antrasiklin bazlı tedaviler standart rejim olarak kullanılmıştır. CD30 gibi belirgin bir hedefin yüksek eksprese edildiği tespit edildikten sonra brentuksimab vedotin de tedavi algoritmalarında yerini almış olup relaps refrakter vakalar için pralatreksat ve HDAC inhibitörleri önemli seçenekler arasında yer almaktadır (4).

¹ Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD., chemiyee@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-5307-8342

² Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD., orhanay21@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5673-8408

Altıncı kür belinostat sonrası yeniden gelişen cilt lezyonları ile hastalık progresyonu saptanmış ve hastaya bir diğer HDAC inhibitörü olan romidepsin başlanmıştır. Bir histon deasetilaz inhibitörü olan romidepsin, tekrarlayan/dirençli periferik T hücreli lenfomada tek başına etkili olduğunu göstermiştir; ancak sistemik ALCL'deki rolü sınırlıdır ve genellikle brentuximab vedotin uygulanamadığında veya uygulandıktan sonra değerlendirilir. Önemli PTCL çalışmasında, romidepsin %25'lik genel yanıt oranı ve 28 aylık medyan yanıt süresi elde etmiştir; ALK-negatif ALCL'deki hastalık kontrol verileri ise daha mütevazı olmuştur. Özellikle, ABD'deki PTCL endikasyonu, doğrulayıcı Ro-CHOP çalışmasının ilerlemesiz sağkalımı iyileştirememesinin ardından 2021 yılında gönüllü olarak geri çekilmiştir. Hastamız özelinde başka seçenek bulunmadığından ve romidepsin altında hastanın her nüks döneminde belirginleşen şiddetli kaşıntı yakınmasının tamamen kaybolması, klinik semptom kontrolü açısından da anlamlıdır. Bununla birlikte mevcut yanıtın süresi ve derinliği uzun dönem takip ile değerlendirilecektir. Bu olgu, relaps/refrakter ALK-negatif sistemik ALCL'de kemoterapi, CD30 hedefli tedavi, antifolat tedavi ve HDAC inhibitörlerinin ardışık kullanımının bireyselleştirilmiş tedavi stratejisindeki yerini göstermesi açısından önemlidir (10,13-15).

Sonuç olarak, bu olgu sistemik ALK-negatif ALCL'de geç kutanöz/subkutan nükslerin görülebileceğini, relaps/refrakter dönemde tedavi sekanslamasının klinik yanıt, toksisite, komorbidite ve nakil uygunluğu göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhang XR, Chien PN, Nam SY, Heo CY. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 24;14(7):1650. doi: 10.3390/cancers14071650. PMID: 35406421; PMCID: PMC8997054.
2. Laurent, C.; Baron, M.; Amara, N.; Haioun, C.; Dandoit, M.; Maynadié, M.; Parrens, M.; Vergier, B.; Copie-Bergman, C.; Fabiani, B.; et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients from the French Lymphopath Network. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 2008–2017.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. doi:10.1182/blood.2022015851.
4. Xie W, Medeiros LJ, Fan G, Li S, Xu J. Systemic ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: Insights into morphologic, immunophenotypic, genetic and molecular characteristics. *Hum Pathol*. 2025 Feb;156:105671. doi: 10.1016/j.humpath.2024.105671. Epub 2024 Oct 17. PMID: 39424106.

5. Pina-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C, Carballo-Zarate AA, Zarate-Osorno A. ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma: Current Concepts and Molecular Pathogenesis of a Heterogeneous Group of Large T-Cell Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 17;13(18):4667. doi: 10.3390/cancers13184667. PMID: 34572893; PMCID: PMC8472588.
6. Frutos Díaz-Alejo J, Prieto-Potín I, Manso R, Rodríguez M, Rebollo-González M, Díaz de la Pinta FJ, Morales-Gallego M, Rodríguez-Pinilla SM, Onaindia A. Molecular Insights into the Diagnosis of Anaplastic Large Cell Lymphoma: Beyond Morphology and Immunophenotype. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 19;26(12):5871. doi: 10.3390/ijms26125871. PMID: 40565334; PMCID: PMC12192600.
7. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, Bartlett NL, Christensen JH, Morschhauser F, Domingo-Domenech E, Rossi G, Kim WS, Feldman T, Menne T, Belada D, Illés Á, Tobinai K, Tsukasaki K, Yeh SP, Shustov A, Hüttmann A, Savage KJ, Yuen S, Zinzani PL, Miao H, Bunn V, Fenton K, Fanale M, Puhlmann M, Illidge T. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):288-298. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.002. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34921960; PMCID: PMC9447792.
8. O'Connor OA, Ko BS, Wang MC, Maruyama D, Song Y, Yeoh EM, Manamley N, Tobinai K. Pooled analysis of pralatrexate single-agent studies in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2024 Jun 11;8(11):2601-2611. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010441. PMID: 38429077; PMCID: PMC11157204.
9. Parveen R, Harihar D, Chatterji BP. Recent histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer*. 2023 Nov 1;129(21):3372-3380. doi: 10.1002/cncr.34974. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37560925.
10. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, Hess G, Jurczak W, Knoblauch P, Chawla S, Bhat G, Choi MR, Walewski J, Savage K, Foss F, Allen LF, Shustov A. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 10;33(23):2492-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2782. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26101246; PMCID: PMC5087312.
11. Allen PB, Lechowicz MJ. Hematologic toxicity is rare in relapsed patients treated with belinostat: a systematic review of belinostat toxicity and safety in peripheral T-cell lymphomas. *Cancer Manag Res*. 2018 Dec 6;10:6731-6742. doi: 10.2147/CMAR.S149241. PMID: 30584367; PMCID: PMC6289206.
12. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, Caballero D, Borchmann P, Morschhauser F, Wilhelm M, Pinter-Brown L, Padmanabhan S, Shustov A, Nichols J, Carroll S, Balser J, Balser B, Horwitz S. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):631-6. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4223. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271479.
13. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Fenton K, Huebner D, Pinelli JM, Kennedy DA, Shustov A. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049. Epub 2017 Oct 3. Erratum in: *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):458-459. doi: 10.1182/blood-2018-05-853192. PMID: 28974506; PMCID: PMC5746164.
14. U.S. Food and Drug Administration. Withdrawn Cancer Accelerated Approvals. Romidepsin for peripheral T-cell lymphoma after at least one prior therapy; withdrawal date: July 30, 2021.

YENİ TANI KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTASINDA KOVALENT BTK İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

Ahmet YİĞİTBASI¹

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi, morfolojik olarak olgun görünümlü klonal B-lenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda birikimiyle karakterize kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. KLL tanısı, periferik kanda en az üç ay süreyle $\geq 5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ klonal B-lenfosit varlığının gösterilmesi ve akım sitometrik incelemede tipik olarak CD19, CD5 ve CD23 ekspresyonu saptanan klonal B-hücre popülasyonunun doğrulanması ile konulmaktadır. KLL, özellikle ileri yaşta görülen ve klinik seyri belirgin heterojenite gösteren bir hastalıktır. Bazı hastalar uzun yıllar tedavi gereksinimi olmadan izlenebilirken, bazı hastalarda progresif lenfositoz, lenfadenopati, organomegali, sitopeni veya sistemik semptomlar gelişebilir (1,2). Tedavi kararı, tarihsel süreç içinde yalnızca lenfosit sayısına veya tanı varlığına dayalı bir yaklaşımdan uzaklaşarak, hastalığın klinik aktivitesini ve progresyon dinamiklerini esas alan daha bütüncül bir değerlendirme modeline dönüşmüştür. Bu doğrultuda yıllar içinde yayımlanan temel çalışmalar ve rehberler, asemptomatik erken evre hastalarda aktif izlemin uygun olduğunu, tedavi gereksiniminin ise progresif kemik iliği yetmezliği, semptomatik veya progresif lenfadenopati ve organomegali, hızlı lenfosit artışı, tedaviye dirençli otoimmün sitopeniler, semptomatik ektranodal tutulum ve hastalık ilişkili sistemik semptomlar gibi aktif hastalık bulgularının varlığında ortaya çıktığını göstermiştir. Bu yaklaşım, KLL yönetiminde erken tedaviden beklenen yararın potansiyel tedavi ilişkili toksisitelerden üstün olmadığı durumlarda gereksiz tedaviden kaçınmayı;

¹ Uzm. Dr., Edirne Sultan 1.Murat Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ahmetyigitbasi23@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6216-595X

klirik değerdendirme yapılmalıdır. Sunulan olguda hipertansiyon öyküsü nedeniyle tedavi öncesinde kardiyovasküler değerdendirme gerçektleştirilmiş, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %60 ve pulmoner arter basıncı 25 mmHg olarak ölçülmüştür. İzlem boyunca hipertansif atak, majör kanama, tromboz veya tedavinin kesilmesini gerektiren başka bir advers olay gelişmemiştir. Hasta akalabrutinib tedavisini 100 mg günde iki kez olacak şekilde kesintisiz sürdürmüştür.

SONUÇ

KLL'de tedavi kararı, tanı varlığına veya tek bir laboratuvar değerdine göre verilmemeli; hastalık ilişkili sistemik semptomlar, aktif hastalık ölçütleri, lenfosit ikiye katlanma süresi, progresif veya semptomatik lenfadenopati, sitopeniler ve tedaviye dirençli otoimmün sitopeniler hastalığın moleküler risk özellikleri ve hastanın komorbiditeleri ile birlikte değerdendirilerek bireyselleştirilmelidir. Akalabrutinib, yeni tanı KLL hastalarında etkili ve yönetilebilir bir hedefe yönelik tedavi seçeneğidir. Tedavinin erken döneminde gelişebilen periferik lenfosit artışı, lenfoid dokulardan periferik kana hücresel mobilizasyonu yansıtan yenisinden dağılım lenfositozu olabilir. Bu durum, klinik kötüleşme, lenf nodu progresyonu veya yeni sitopeniler eşlik etmediği sürece tek başına tedavi başarısızlığı olarak yorumlanmamalı ve akalabrutinib tedavisinin gereksiz kesilmesine neden olmamalıdır. Sunulan olgu, akalabrutinib ilişkili erken lenfosit artışının doğru yorumlanmasının gereksiz tedavi değışikliklerini önleyebileceğini ve tedavinin sürdürölmesiyle hematolojik yanıtın zaman içinde belirginleşebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy. *American Journal of Hematology*. 2025;100(3):450-480. doi:10.1002/ajh.27546.
3. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-4997.
4. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia.

- Annals of Oncology*. 2024;35(9):762-768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016.
5. Walewska R, Eyre TA, Bloor A, et al. 2025 British Society for Haematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2025;207(6):2296-2313. doi:10.1111/bjh.70100.
 6. Davids MS. First-line treatment for CLL in the era of targeted therapy. *Blood Cancer Journal*. 2026;16(1):6. doi:10.1038/s41408-025-01434-2.
 7. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
 8. Herman SEM, Niemann CU, Farooqui M, et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study. *Blood*. 2014;123(21):3286-3295. doi: 10.1182/blood-2014-02-555565.
 9. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810-1817. doi: 10.1182/blood-2013-09-527853.
 10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234.
 11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V.
 12. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(26):1910-1916. doi:10.1056/NEJM200012283432602.
 13. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-1854. doi:10.1182/blood.V94.6.1848.
 14. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847.
 15. de Rooij MFM, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590-2594. doi:10.1182/blood-2011-11-390989.
 16. Rey-Barroso J, Munaretto A, Rouquié N, et al. Lymphocyte migration and retention properties affected by ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2024;109(3):809-823. doi:10.3324/haematol.2022.282466.
 17. Burger JA, Robak T, Demirkan F, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10-year follow-up of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL. *Blood*. 2025;146(18):2168-2177. doi:10.1182/blood.2024027974.
 18. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib-obinutuzumab improves survival vs chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year follow-up of ELEVATE-TN. *Blood*. 2025;146(11):1276-1285. doi:10.1182/blood.2024024476.
 19. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):323-332. doi:10.1056/NEJMoa1509981.
 20. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
 21. Shadman M, Munir T, Robak T, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in

- patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: median 5-year follow-up of SEQUOIA. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(7):780-787. doi:10.1200/JCO-24-02265.
22. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(4):319-332. doi:10.1056/NEJMoa2211582.
 23. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 2024;144(26):2706-2717. doi:10.1182/blood.2024024667.
 24. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210.
 25. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in ELEVATE-RR. *Blood*. 2023;142(8):687-699. doi:10.1182/blood.2022018818.
 26. Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of clinical trials. *Haematologica*. 2022;107(6):1335-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901

İLERİ YAŞTA PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI: OLGU EŞLİĞİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

Kübra ORAL¹

OLGU SUNUMU

73 yaşında, bilinen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanısıyla takipli, erkek hasta son üç hafta içinde başlayan sol kolda güç kaybı, yüzde asimetri nedeniyle beyin cerrahisi kliniğine başvurmuş. Yapılan görüntülemelerde tespit edilen intrakranial kitleden biyopsi yapılmış. Biyopsi sonucu CD20 ve Bcl-2 diffüz pozitif, Ki-67: %95 olup yüksek dereceli B hücreli lenfoma tanısı konulan hasta tedavi düzenlenmesi amacıyla hematoloji kliniğine devralındı. Hastanın B semptomu yoktu. Hastanın laboratuvar parametrelerinde hemoglobin:12,7 g/dl, trombo-sit:185.000/mm³, lökosit:7.750/mm³, nötrofil:7.170/mm³, laktat dehidrogenaz: 446U/L, AST:14U/L, ALT:66U/L, üre:43mg/dl, kreatinin:0,52mg/dl, ürik asit:4,3 mg/dl olarak saptandı. Hastanın viral serolojisinde Anti-HIV, Anti-HCV, HB-sAg, Anti HBcIgG negatif olarak geldi. Sistemik tutulum değerlendirilmesi için PET-CT istendi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Çekilen PET-CT’ de en belirgini sağ frontal bölgede 38×25 mm boyutlu ve SUVmax:25 olmak üzere multiple, dağınık yerleşimli lezyonlar ile serebellum orta hattında 37×36 mm boyutunda SUVmax:26 olan kitle izlendi. Vücudun diğer bölgelerinde tutulum izlenmedi. Kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmadı. Hasta Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması kabul edilerek, MTR tedavisi planlandı. Rituksimab 500mg/m² 1. gün, metotreksat 3000 mg/m² 2. gün, temozolomid 150mg/m² den 1-5. günler verildi. Metotreksat toksisitesini önlemek için intravenöz hidrasyon yapıldı ve metotreksat bitiminden 24 saat sonra kalsiyum folinat verildi. Hastanın takiple-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, kubraaltun88@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6461-5811

Diğer sistemik tedaviler,

Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörleri: İbrutinib ve tirabrutinib, relaps/refrakter PSSSL de monoterapi olarak verilmiş yanıt sağlandığı çalışmalarda gösterilmiştir (22). Relaps/refrakter PSSSL veya sekonder CNS lenfomasında rituksimab ve yüksek doz metotreksat ile ibrutinibin kombinasyon halinde kullanıldığı Faz 1 çalışmasında genel yanıt oranı (OR) %80 ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 9.2 ay olarak saptanmıştır (23).

İmmünmodülatör İlaçlar: Relaps /refrakter PSSSL'de rituksimab ile kombinasyon halinde kullanılan çalışmalarda OR %64 ila %67 arasında olup medyan PFS 8 ay olarak saptanmıştır (24,25).

PROGNOZ

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, yüksek doz metotreksat bazlı indüksiyon tedaviler ile hastaların %70 ila %80'inde tümörde küçülme görülmesine karşın tam yanıt oranları %50'den azdır. Tedavilerin optimize edilmesine rağmen, yaşlı hastalarda medyan OS 7 ayda kalmaktadır. Relaps /refrakter hastaların prognozu daha kötü olup, tedavi verilmediği zaman medyan OS 2 ay, tedavi uygulandığında ise medyan OS 7 ayda kalmaktadır (26,27).

KAYNAKLAR

1. Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(1):24–35. doi:10.1038/ncpneuro0395
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
3. Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro-Oncology*. 2009;11(2):211–215. doi:10.1215/15228517-2008-067
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other CNS tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro-Oncology*. 2022;24(Suppl 5):v1–v95. doi:10.1093/neuonc/noac202
5. Bashir RM, Hochberg FH, Harris NL, et al. Variable expression of Epstein-Barr virus genome in CNS lymphomas. *Modern Pathology*. 1990;3(4):429–434
6. Mahale P, Herr MM, Engels EA, et al. Autoimmune conditions and primary CNS lymphoma risk. *British Journal of Haematology*. 2020;188(4):516–521. doi:10.1111/bjh.16222
7. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary CNS lymphoma incidence and survival. *British Journal of Haematology*. 2016;174(3):417–424. doi:10.1111/bjh.14073
8. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of

- 248 cases. *Journal of Neurosurgery*. 2000;92(2):261–266. doi:10.3171/jns.2000.92.2.0261
9. Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, et al. CT and MR imaging features of primary CNS lymphoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(4):744–751. doi:10.3174/ajnr.A1447
10. Menian M, Cicinelli MV, Rivolta MC, et al. Clinical and imaging features of asymptomatic vitreoretinal lymphoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2024;267:153–159. doi:10.1016/j.ajo.2024.07.004
11. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *The Oncologist*. 2011;16(11):1589–1599. doi:10.1634/theoncologist.2011-0210
12. Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, et al. Primary leptomeningeal lymphoma. *Neurology*. 2013;81(19):1690–1696. doi:10.1212/01.wnl.0000435302.02895.f3
13. Martins ES, Duque C, Rebelo O, et al. Primary intramedullary spinal-cord lymphoma. *BMJ Case Reports*. 2021;14(5):e242548. doi:10.1136/bcr-2021-242548
14. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Neuro-Oncology*. 2019;21(3):296–305. doi:10.1093/neuonc/noy192
15. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, et al. CXCL13 plus interleukin 10 in CNS lymphoma diagnosis. *Blood*. 2013;121(23):4740–4748. doi:10.1182/blood-2013-01-476333
16. Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P, et al. MYD88 mutation and IL-10 in CSF. *British Journal of Haematology*. 2021;193(3):497–505. doi:10.1111/bjh.17357
17. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Response criteria for primary CNS lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5034–5043. doi:10.1200/JCO.2005.13.524
18. Hyun Suh C, Kim HS, Ahn SS, et al. Body CT and PET/CT detection of extracranial lymphoma. *Neuro-Oncology*. 2022;24(3):482–491. doi:10.1093/neuonc/noab234
19. Margold M, Seidel S, Kowalski T, et al. Bone marrow biopsy value in CNS lymphoma. *Neuro-Oncology*. 2021;23(12):2076–2084. doi:10.1093/neuonc/noab109
20. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(2):266–272. doi:10.1200/JCO.2003.09.139
21. Lippens RJ, Winograd B. Methotrexate levels in CSF. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1988;5(2):115–124
22. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib in CNS lymphoma. *Cancer Discovery*. 2017;7(9):1018–1029. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0613
23. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, et al. Ibrutinib-based combination therapy. *Blood*. 2019;133(5):436–445. doi:10.1182/blood-2018-09-875732
24. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, et al. Lenalidomide + rituximab (REVRI). *Annals of Oncology*. 2019;30(4):621–628. doi:10.1093/annonc/mdz032
25. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Lenalidomide/rituximab study. *Blood Advances*. 2018;2(13):1595–1607. doi:10.1182/bloodadvances.2017014845
26. Houillier C, Soussain C, Ghesquière H, et al. Management of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2020;94(10):e1027–e1039. doi:10.1212/WNL.0000000000008900
27. Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, et al. Survival trends in CNS lymphoma. *Neuro-Oncology*. 2018;20(5):687–694. doi:10.1093/neuonc/nox187

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİ: OLGU TEMELLİ KLİNİK YAKLAŞIM

Hakan KESKİ¹

GİRİŞ

Waldenströmmakroglobulinemi , Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında lenfoplazmasitik lenfoma başlığı altında yer almakta olup IgM sekresyonu ile karakterizedir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte temelinde kemik iliğinde B hücrelerin genetik mutasyonlar sonucu kontrolsüz çoğalması ve monoklonal IgM proteini üretmesi yatar.Hastalığın patogenezinde MYD88 L265P mutasyonunu önemli rol oynamakta olup, bu mutasyonun varlığı hem tanı hem de tedavi seçiminde belirleyici olmaktadır. (2)

Ailesel yatkınlık, çevresel faktörler, bağışıklık sistemi düzensizlikleri ve prekürsör durumlar WM gelişiminde rol oynayabilir. WM'nindoğrudan kalıtsal olduğu kanıtlanmamış olsa da 1. Derece akrabalarında WM ve diğer B hücreli maligniteler olan kişilerde risk artabilir. Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu) ve kronik immun sistem uyarımı, hastalığın tetiklenmesinde rol oynayabilecek diğer faktörlerdir. (3) Genellikle IgM monoklonal gammapati (IgM MGUS) adı verilen daha hafif bir durumun zamanla WM'ye ilerlemesiyle gelişir.

Tüm hematolojik malignitelerin %1-2'sini oluşturan bu hastalık, özellikle 60-70 yaş üstü erkeklerde daha sık görülür. Yıllık insidans milyonda yaklaşık 3-4 vakadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Beyaz ırkta siyahi ırka göre daha yaygındır. (4)

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Keski1976@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5644-823X

patinin eşlik etmesi, paraproteinin immünolojik rolünü vurgularken; nöropatinin tedaviye rağmen sınırlı düzelme göstermesi, bu komplikasyonun çoğu zaman geri dönüşsüz doğasına işaret etmektedir. Rituksimab tedavisi sonrası gözlenen geçici IgM artışı (flare fenomeni) ise, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yalnızca laboratuvar parametrelerine dayalı yorumların yanıltıcı olabileceğini hatırlatmaktadır. (16)

Sonuç olarak bu olgu, Waldenströmmakroglobulinemisinde optimal yaklaşımın; semptom temelli tedavi, komplikasyonlara hızlı müdahale ve moleküler temelli tanısal doğrulamanın entegrasyonu ile mümkün olduğunu göstermektedir. Bu bütüncül yaklaşım, hastalığın kronik doğasına rağmen uzun süreli hastalık kontrolü ve yaşam kalitesi açısından belirleyicidir.

SONUÇ

Waldenströmmakroglobulinemisinde tedavi kararı, IgM düzeyinden ziyade klinik semptomlar ve komplikasyonlara dayanmalıdır. Hiperviskozite sendromunun erken tanınması ve zamanında plazmaferez uygulanması, yaşam kurtarıcıdır. Uzun dönem başarı ise bireyselleştirilmiş tedavi ve yakın klinik izlem ile sağlanır.

KAYNAKLAR

1. K Badurova, J Gregorova, M Vlachova et al. *KlinOncol. Waldenströmmakroglobulinemia*. 2021 Fall; 34 (6): 428-433. Doi:10.48095/ccko2021428
2. PrashantKapoor, S Vincent Rajkumar. *CurrentapproachtoWaldenströmmakroglobulinemia*. *Blood Rev*. 2023 Nov; 62:101129. Doi:10.1016/j.blre.2023.101129 Epub 2023 Aug 26.
3. Sigurdur Y Kristinsson, Jill Koshiol, MagnusBjörkholm et al. *Immune-relatedandinflammatoryconditionsand risk of lymphoplasmacyticlymphomaorWaldenstrommacroglobulinemia*. *J NatlCancerInst*. 2010 Apr 21; 102 (8):557-67. Doi: 10.1093/jnci/djg043. Epub 2010 Feb 24
4. Mary L McMaster. *Theepidemiology of Waldenströmmakroglobulinemia*. *Semin Hematol*. 2023 Mar; 60(2):65-72. Doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008. Epub 2023 Mar 31.
5. Rohan Bir Singh, SachiSinghal, ShrutiSinha et al. *Ocularcomplications of plasmacell dyscrasias*. *Eur J Ophthalmol*. 2023 Sep;33(5):1786-1800.doi:10.1177/11206721231155974. Epub 2023 Feb 9
6. Carlo Canepa. *Waldenstrom-associated anti-MAC paraproteinpolyneuropathywithneurogenic tremor*. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 31; 12(3): e228376. Doi:10.1136/bcr-2018-228376
7. ShahrzadJalali, Stephen M Ansell. *The Bone MarrowMicroenvironment in Waldenström-Macroglobulinemia*. *HematolOncolClin North Am*. 2018 Oct; 32(5):777-786. Doi:10.1016/j.hoc.2018.05.005. Epub 2018 Jul 25
8. Ari Ahn, ChanJeoung Park, Yong UkCho et al. *Clinical, Laboratory, and Bone MarrowFin-*

- dings of 31 Patients With Waldenström Macroglobuliemia. *Ann Lab Med*. 2020 May; 40(3):193-200. Doi:10.3343/alm.2020.40.3.193
9. Jorge J Castillo, David F Moreno, Maria I Arbelaez et al. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia : A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019 Oct; 12(10):873-881. Doi:10.1080/17474086.2019.1649132. Epub 2019 Jul 30.
 10. Alessandra Tedeschi, Paola Picardi, Simone Ferrero et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(9):2637-42. Doi:10.3109/10428194.1012714. Epub 2015 Mar 14.
 11. Esteban Braggio, Casey Philipsborn, Anne Novak. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2012 Sep; 97(9): 1281-90. Doi:10.3324/haematol.2012.068478. Epub 2012 Jul 6
 12. Gayathri Ravi, Prashant Kapoor. Current approach to Waldenström macroglobuliemia. *Cancer Treat Res Commun*. 2022; 31:100527 doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100527. Epub 2022 Feb 2.
 13. G Dumas, S Merceron, L Zafrani et al. Hyperviscosity syndrome. *Rev Med Interne*. 2015 Sep; 36(9):588-95. Doi:10.1016/j.revmed.2015.02.005. Epub 2015 Mar 13
 14. Alexander Grunenberg, Christian Buske. How to manage Waldenström's macroglobulinemia in 2024. *Cancer Treat Rev*. 2024 Apr; 125:102715 doi:10.1016/j.ctrv.2024.102715
 15. Saurabh Zanwar, Prashant Kapoor. Diagnosis and Risk Stratification in Waldenström Macroglobulinemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Sep; 22(7):e247024 doi:10.6004/jnccn.2024.7024
 16. Giovanni Siconolfi, Francesca Vitali, Maria Ausilia. IgM Flare in Anti-MAG Neuropathy Post Rituximab Treatment: A Clinical Case and a Systematic Review of the Literature. *Brain Sci*. 2024 Dec 22; 14(12):1294. doi:10.3390/brainsci14121294.

BÖLÜM 39

REFRAKTER MULTİPL MYELOMADA BELANTAMAB MAFODOTİN

Müfide OKAY ÖZGEYİK¹

GİRİŞ

Multiple myelom, monoklonal immunglobulin üreten klonal plazma hücrelerinin artışı ile karakterize bir plazma hücreli kanserdir. Günümüzde proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör tedavilerin yanısıra monoklonal antikor tedavileri giderek tedavide erken basamaklarda yer almaktadır. Relaps/refrakter hastalık durumunda ise daha önceki verilen tedaviler, tedavi yanıtları, eşlik eden hastalıklar, hastalığın seyrine göre tedavi kararı verilmelidir. BCMA hedefli tedaviler günümüzde daha sık kullanılmaktadır.

VAKA TAKDİMİ

69 yaşında, erkek hasta, dört yıl önce hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın bilinen hipertansiyonu, tip 2 diabetes mellitusu ve huzursuz bacak sendromu varmış. Bakılan rutin tetkiklerinde monoklonal IG A kappa tipi protein saptanmış. Kemik iliğinde plazma hücre oranı %20 olarak saptanan hastaya ISS evre 1, R-ISS evre 2 multiple myelom tanısı koyulmakla beraber asemptomatik myelom olarak takibe alınmış. Kendi isteğiyle merkezimize başvurusunda da takiplerine iki yıl boyunca devam edildi, fakat hastada anemi, kemik lezyonu gibi bulgular saptanmadığından tedavisiz izlendi. İzlemde 72 yaşındayken kemik ağrılarının artması nedeniyle bakılan M protein düzeyinin artması ve PET-BT'de lomber 4. vertebrada litik kemik lezyonu saptanması nedeniyle bortezomib

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Eskişehir Şehir Hastanesi, mufide_okay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5317-0597

- » bulantı
- » ateş
- » infüzyon reaksiyonları
- » yorgunluk

Dozlama

Klinik çalışmalarda belantamab mafodotin 3 haftada bir uygulanmıştır. Ancak gerçek yaşam pratiğinde çoğu hastada doz modifikasyonu gerektiği için daha seyrek dozlama tercih edilebilir. Özellikle başlangıç yanıtı elde edildikten sonra 4–8 haftada bir uygulama oküler toksisiteyi azaltmaya yardımcı olabilir. DRE-AMM-7 çalışmasında önerilen doz 2.5 mg/kg 3 haftada bir idi. DREAMM-8 de ise ilk kürde 2.5 mg/kg, 1.9 mg/kg her 4 haftada bir olarak verildi.

SONUÇ

Belantamab mafodotin, sınırlı yan etki yaparken progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma belirgin fayda sağlayan yeni geliştirilmiş hedefe yönelik tedavi ajanıdır. Diğer tedavilere dirençli relaps multiple myelom hastalarında giderek daha erken basamaklarda yer alacağı aşikardır.

KAYNAKLAR

1. Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Journal of Hematology Oncology*. 2020;13(1):125. doi: 10.1186/s13045-020-00962-7.
2. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2025;22(9):680-700. doi:10.1038/s41571-025-01041-x
3. Hungria V, Robak P, Hus M, et al. Belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): updated overall survival analysis from a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2025;26(8):1067-1080. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00330-4.
4. Dimopoulos M, Beksac M, Pour L, et al. Patient-reported outcomes with belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-8): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2025; 12(11): 876-886. doi: 10.1016/S2352-3026(25)00256-X.
5. Mateos MV, Trudel S, Quach H, et al. Modification of belantamab mafodotin dosing to balance efficacy and tolerability in the DREAMM-7 and DREAMM-8 trials. *Blood Adv*. 2025;9(22):5708-5719. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016949.

BİSPESİFİK MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN SİTOMEGALOVİRÜS RETİNİTİ: BİR OLGU SUNUMU

Zekeriya AKSÖZ¹

GİRİŞ

Bispesifik antikorlar (BsAb'ler), relaps/refrakter (R/R) hematolojik malignitelerde üstün etkinlikleri nedeni ile daha fazla oranda kullanılmaya başlamışlardır. BsAb'ler, immün efektör hücreler ile tümör hücreleri arasında köprü kurarak immünolojik sinapsın oluşumunu destekler. Bu mekanizma, efektör hücrelerin aktivasyonunu ve sitotoksik yanıtını güçlendirerek perforin ve granzim salınımı yoluyla malign hücrelerin eliminasyonuna aracılık eder (1). Mevcut BsAb ajanlarında en yaygın olarak hedeflenen epitoplara, T-hücre reseptörünün (TCR) bir alt birimi olan anti-CD3 (başkalaşım kümesi 3)'tür. İkinci hedef, ilgilenilen tümör hücresinin yüzey antijeninin seçilmiş bir epitopudur ve toksisiteyi azaltmak için malign/klonal olmayan hücrelerde bu epitop bulunmaz (2).

İleri evre hematolojik maligniteli hastalarda BsAb'lerle yürütülen klinik çalışmalar, yüksek yanıt oranları ve uzamış progresyonsuz sağkalım sağlamakla birlikte çeşitli toksisitelerle ilişkilidir (1). Bispesifik antikor tedavileri sırasında gözlenen artmış enfeksiyon riski multifaktöriyel olup; tedaviye bağlı nötropeni ve lenfopeni, normal B hücreleri ile plazma hücrelerinin eliminasyonuna bağlı gelişen hipogammaglobulinemi, T hücre disfonksiyonu, sitokin salınım sendromu (CRS) yönetiminde kullanılan kortikosteroidler ve hastaların çoğunlukla yoğun ön tedavi almış olmaları ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle B hücresi olgunlaşma antijeni (BCMA) hedefli bispesifik antikorlarda derin ve uzun süreli

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD.,
zaksoz@firat.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7781-4297

belirgin klinik düzelme izlenmiştir. CMV-DNA negatifleşmesinin ardından oral valgansiklovir tedavisi sonlandırılmış, intravitreal gansiklovir uygulamasına ise göz hastalıkları kliniğinin önerileri doğrultusunda devam edilmiştir.

SONUÇ

BCMA hedefli bispesifik antikorlar artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olup, elranatamab tedavisi sırasında CMV reaktivasyonu görülebilmektedir. Ancak CMV'ye bağlı son-organ hastalığı, özellikle CMV retinitisi, oldukça nadir bildirilmiştir. Bu nedenle mevcut veriler rutin CMV profilaksisini desteklememektedir. Bununla birlikte, CMV enfeksiyonunu düşündüren klinik bulgular geliştiğinde erken virolojik değerlendirme yapılmalı, antiviral tedavi başlanmalı ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar bispesifik antikor tedavisine ara verilmesi değerlendirilmelidir. Sunulan olgu, elranatamab tedavisi sırasında gelişen CMV retinitisinin erken tanı ve uygun tedavi ile başarılı şekilde yönetilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, et al. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: bridging the knowledge gap. *Blood Reviews*. Elsevier; 2021;49:100810. doi:10.1016/j.blre.2021.100810.
2. Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. *Molecular Immunology*. Elsevier; 2015;67(2 Pt A):95–106. doi:10.1016/j.molimm.2015.01.003.
3. Reynolds G, Cliff ERS, Mohyuddin GR, et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2023;7(19):5898–5903. doi:10.1182/bloodadvances.2023010651.
4. Yee AJ. Improving outcomes with anti-BCMA bispecific antibodies with attention to infection. *Blood Cancer Journal*. Springer Nature; 2024;14(1):110. doi:10.1038/s41408-024-01091-x.
5. Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer Journal*. Springer Nature; 2023;13(1):116. doi:10.1038/s41408-023-00879-7.
6. Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al. HIV-associated opportunistic infections—going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2009;48(5):609–611. doi:10.1086/596757.
7. Pan D, Richter J. Management of toxicities associated with BCMA, GPRC5D, and FcRH5-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. Springer Nature; 2024;19(6):237–245. doi:10.1007/s11899-024-00740-z.
8. Lancman G, Parsa K, Rodriguez C, et al. Infections and severe hypogammaglobulinemia in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies. *Blood*. American Society of Hematology; 2022;140(Suppl 1):10073–10074. doi:10.1182/blood-2022-169846.

9. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. American Society of Hematology; 2024;143(16):1565–1575. doi:10.1182/blood.2023022432.
10. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2015;100(1):107–113. doi:10.3324/haematol.2014.107714.
11. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2023;24(6):e255–e269. doi:10.1016/S1470-2045(23)00169-4.
12. Cochran-Perez MR, Sharma P, Delisle JS, et al. Bispecific antibody therapy-associated opportunistic infections: cytomegalovirus retinitis and chronic salmonellosis in a non-HIV patient. *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2025;110(11):2855–2858. doi:10.3324/haematol.2025.287351.
13. Zhang J, Kamoi K, Zong Y, et al. Cytomegalovirus retinitis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Viruses*. MDPI; 2024;16(9):1427. doi:10.3390/v16091427.
14. Sabbagh MA, Dahl AA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis treatment & management. In: *Medscape*. WebMD LLC; Updated October 25, 2023. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1227228-treatment>. Accessed 9 Jun 2026.

MULTİPL MİYELOM TANILI HASTADA İNFLUENZA ENFEKSİYONUNA SEKONDER FUNGAL PNÖMONİ

Esma TATAR¹ – Seda YILMAZ²

GİRİŞ

Multipl miyelom, monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize, enfeksiyonlara yatkınlığın belirgin olduğu bir plazma hücre neoplazisidir. Enfeksiyonlar MM hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bu risk yalnızca hastalığın biyolojisi ile sınırlı değildir; proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar, anti-CD38 monoklonal antikolar, yüksek doz kortikosteroidler ve olog kök hücre nakli gibi tedaviler de enfeksiyon riskini artırmaktadır (1,2). Popülasyon temelli çalışmalarda MM hastalarında enfeksiyon riskinin sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (3).

MM tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler hastaların sağkalımını belirgin şekilde uzatmıştır (4). Bununla birlikte hastalığın kronik seyir kazanması, tekrarlayan tedavi basamakları ve kümülatif immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyon yükü klinik açıdan daha görünür hale gelmiştir. Tedavi başlanmamış MM hastalarında dahi hipogamaglobulinemi, B hücre fonksiyon bozukluğu, T hücre alt grup dengesizlikleri, lenfopeni, nötropeni ve dendritik hücre fonksiyonlarında bozulma enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir (5).

Solunum yolu viral enfeksiyonları MM hastalarında önemli bir klinik problem oluşturmaktadır. İnfluenza, bu enfeksiyonlar içinde hastaneye yatış, yoğun

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, esmaaydin44@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1278-3191

² Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, drsedakurtulus@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7222-499X

sı, erken toraks bilgisayarlı tomografisi ve gerekli durumlarda zamanında başlanan antifungal tedavi mortaliteyi azaltabilecek kritik yaklaşımlardır. Bu olgu, otolog kök hücre nakli hazırlığındaki MM hastalarında influenza enfeksiyonu sonrası fırsatçı fungal enfeksiyonlara karşı yüksek klinik farkındalığın önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(8): 1211-1225. doi:10.1086/605664
2. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Haematology*. 2022;9(2): e143-e161. doi:10.1016/S2352-3026(21)00283-0
3. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1): 107-113. doi:10.3324/haematol.2014.107714
4. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5): 1122-1128. doi:10.1038/leu.2013.313
5. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leukemia & Lymphoma*. 2006;47(8): 1570-1582. doi:10.1080/10428190500472503
6. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *British Journal of Haematology*. 2015;171(1): 100-108. doi:10.1111/bjh.13532
7. Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, et al. Risks and burden of viral respiratory tract infections in patients with multiple myeloma in the era of immunomodulatory drugs and bortezomib: experience at an Australian Cancer Hospital. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(7): 1901-1906. doi:10.1007/s00520-014-2550-3
8. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(2): 214-224. doi:10.1093/cid/cit725
9. Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(1): 57-69. doi:10.1016/S1473-3099(13)70286-X
10. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:1041. doi:10.3389/fmicb.2017.01041
11. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PPA, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(4): 524-527. doi:10.1164/rccm.201612-2540LE
12. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(10): 782-792. doi:10.1016/S2213-2600(18)30274-1
13. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(8): 1524-1535. doi:10.1007/s00134-020-06091-6

14. Teh BW, Teng JC, Urbancic K, et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica*. 2015;100(1):e28-e31. doi:10.3324/haematol.2014.114025
15. Fuchs E, Geerdes-Fenge HF, Vehreschild JJ, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in multiple myeloma patients: a sizeable diagnosis in the era of novel anti-myeloma therapies. *Mycoses*. 2021;64(10):1248-1256. doi:10.1111/myc.13337
16. Shi C, Wang Y, Liu Y, et al. Incidence, risk factors and mortality of invasive pulmonary aspergillosis in influenza patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2022;15(8):895-902. doi:10.1016/j.jiph.2022.06.009
17. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6): 1367-1376. doi:10.1093/cid/ciz1008
18. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(4): e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İLE PREZENTE AGRESİF SEYİRLİ MULTİPL MİYELOM OLGUSU

Nida AKGÜL¹ - Cihan URAL²

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize, monoklonal immünglobulin üretimiyle seyreden ve buna bağlı organ disfonksiyonuna yol açan hematolojik bir malignitedir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturan hastalığın insidansı 100.000'de 5-7, ortalama tanı yaşı ise 66-70'tir (1). Klonal plazma hücrelerinin ve salgıladıkları proteinlerin çok sayıda organda disfonksiyona yol açması sonucunda anemi, kemik lezyonları, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, pıhtılaşma anormallikleri, nörolojik bulgular, hiperviskozite ve amiloidoz gibi ciddi klinik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Tedavi alanındaki gelişmelerle birlikte beş yıllık genel sağkalım oranı %25-34'ten %49-56'ya yükselmiş; deneyimli merkezlerde ortalama sağkalımın 7 yılı aştığı bildirilmiştir (1, 2). Ototolog kök hücre nakli (OKHN), hastalıksız ve genel sağkalım üzerine kanıtlanmış olumlu etkileriyle bu tedavi yaklaşımının temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Bununla birlikte MM, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu gibi nadir ancak son derece agresif seyirli komplikasyonlarla karşılaşılabilen ve hâlâ küratif tedavi seçeneği bulunmayan bir hastalık olma özelliğini korumakta; hastaların büyük çoğunluğu hastalık seyri içinde ileri basamak tedavilere ihtiyaç duymaktadır (1).

¹ Uzm. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., dr.nidaakgul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9449-5715

² Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., drcihanural@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1209-4668

yon rejimlerinin lokal kontrolde etkili olabileceği, ancak sistemik prognoz üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığı bu olguda bir kez daha belgelenmiştir.

SONUÇ

Multipl miyelomda SSS tutulumu, OKHN sonrası kemik iliği tam yanıt döneminde dahi karşılaşılabilecek nadir ve agresif bir komplikasyondur. Açıklanamayan nörolojik bulgular varlığında, özellikle başlangıçta ekstrapedüller tutulum saptanmış hastalarda SSS tutulumu mutlaka araştırılmalı; MRG ve BOS incelemesi gecikmeksizin yapılmalıdır. Kitle etkisi bulunan olgularda cerrahi biyopsi güvenilir bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Lokal kontrolün ardından gelişebilen hızlı sistemik progresyon, bu komplikasyonun çoğu zaman agresif bir hastalık fenotipinin yansıması olduğuna işaret etmekte ve yeni tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Olguların merkezler arası kayıt altına alınması, bu nadir komplikasyonun daha iyi anlaşılmasına ve optimal tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Sürüm 1.03. İstanbul: Galenos Yayınevi; Mart 2020. ISBN: 978-605-80353-4-8.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-1107.
3. Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. Eur J Haematol. 2008;80(1):1-9.
4. Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon. Bone Marrow Transplant. 2013;48(1):10-18.
5. Bladé J, Beksac M, Caers J, ve ark. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood Cancer J. 2022;12(3):45.
6. Jurczynszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, ve ark. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. Am J Hematol. 2016;91(6):575-580.
7. Egan PA, Elder PT, Deighan WI, O'Connor SJM, Alexander HD. Multiple myeloma with central nervous system relapse. Haematologica. 2020;105(7):1780-1790.
8. Paludo J, Painuly U, Kumar S, ve ark. Myelomatous Involvement of the Central Nervous System. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(11):644-654.
9. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol. 2010;21(2):325-330.
10. Zeiser R, Deschler B, Bertz H, Finke J, Engelhardt M. Extramedullary vs medullary relapse after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in multiple myeloma (MM) and its correlation to clinical outcome. Bone Marrow Transplant.

- 2004;34(12):1057-1065.
11. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, ve ark. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *J Neurol.* 2012;259(3):505-511.
 12. Haegelen C, Riffaud L, Bernard M, ve ark. Dural plasmacytoma revealing multiple myeloma. Case report. *J Neurosurg.* 2006;104(4):608-610.
 13. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, ve ark. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2013;162(4):483-488.
 14. Bommer M, Kull M, Teleanu V, ve ark. Leptomeningeal Myelomatosis: A Rare but Devastating Manifestation of Multiple Myeloma Diagnosed Using Cytology, Flow Cytometry, and Fluorescent in situ Hybridization. *Acta Haematol.* 2018;139(4):247-254.
 15. Varga G, Mikala G, Gopcsa L, ve ark. Multiple Myeloma of the Central Nervous System: 13 Cases and Review of the Literature. *J Oncol.* 2018;2018:3970169.
 16. Muscal JA, Sun Y, Nuchtern JG, ve ark. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of thalidomide and lenalidomide in nonhuman primates. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):943-947.
 17. Liu J, ve ark. Central nervous system involvement in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Front Neurol.* 2023;14:1072490.

HAPLOİDENTİK VERİCİ SEÇİMİ

Merve AYDOĞAN¹ - Pervin TOPÇUOĞLU²

GİRİŞ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli hematolojik maligniteler ve malign olmayan birçok hastalık için küratif bir tedavi seçeneğidir. Her ne kadar insan lökosit antijeni (HLA=Human Leukocyte Antigen) uyumlu vericiden yapılan kök hücre nakli en iyi sonucu verse de HLA uyumlu akraba veya akraba olmayan verici her zaman mevcut değildir. Buna karşılık, alıcılarla tek bir HLA haplotipini paylaşan yarı uyumlu (haploidentik) vericiler neredeyse her zaman mevcuttur (1).

Haploidentik kök hücre nakli (haplo-KHN), düşük maliyeti ve haploidentik vericilere hızlı ulaşılması nedeniyle genellikle hematolojik malignitelerde giderek daha fazla uygulanmaktadır (2). 2015 Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (EBMT=European Society for Blood and Marrow Transplantation) raporuna göre, haploidentik verici kullanımı 2005 yılından bu yana neredeyse %300 oranında artmıştır (3). 2019'da ABD'de gerçekleştirilen haplo-KHN sayısı, tam uyumlu akraba vericiden yapılan nakil sayısına yaklaştıysan, 2020'den itibaren haplo-KHN sayısı (%21) tam uyumlu akraba vericiden yapılan nakil sayısını (%18) geçmiştir (4).

Haploidentik bir aile üyesi, hastayla bir tam HLA haplotipini paylaşır ve paylaşılmayan haplotipte değişken sayıda allel bakımından farklılık gösterir. Bir has-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., mervea2015@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1098-6008

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., topcuogluervin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6796-5873

KAYNAKLAR

1. Sugita J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hematol*. 2019;110(1):30-8. doi: 10.1007/s12185-019-02660-8.
2. Cusatis R, Litovich C, Feng Z, et al. Current Trends and Outcomes in Cellular Therapy Activity in the United States, Including Prospective Patient-Reported Outcomes Data Collection in the Center for International Blood and Marrow Transplant Research Registry. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(9):917.e1-.e12. doi: 10.1016/j.jtct.2024.06.021.
3. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(6):811-7. doi: 10.1038/bmt.2017.34.
4. Spellman SR, Xu K, Oloyede T, et al. Current Activity Trends and Outcomes in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy - A Report from the CIBMTR. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(8):505-32. doi: 10.1016/j.jtct.2025.05.014.
5. Elmariah H, Kasamon YL, Zahurak M, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Using Non-First-Degree Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):1099-102. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.005.
6. Vittayawacharin P, Kongtim P, Ciurea SO. Future directions in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology*. 2024;29(1):2366718. doi: 10.1080/16078454.2024.2366718.
7. Medhasi S, Chantaratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res*. 2022;2022:9710376. doi: 10.1155/2022/9710376.
8. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11-23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
9. Kot M, Baj-Krzyworzeka M, Szatanek R, et al. The Importance of HLA Assessment in "Off-the-Shelf" Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Based-Therapies. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22). doi: 10.3390/ijms20225680.
10. EBMT. *Clinical Case of the Month – Selection of haploidentical stem cell donors*. [Online]: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/clinical-case-month-selection-haploidentical-stem-cell-donors>. Erişim tarihi: 19.04.2026.
11. Nagler A, Labopin M, Houhou M, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):53. doi: 10.1186/s13045-021-01065-7.
12. Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2022;139(10):1452-68. doi: 10.1182/blood.2021013443.
13. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, et al. Selecting the Best Donor for Haploidentical Transplant: Impact of HLA, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping, and Other Clinical Variables. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):789-98. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.013.
14. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):12-24. doi: 10.1038/s41409-019-0499-z.

15. Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, et al. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(5):1049-56. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.006.
16. DeZern AE, Franklin C, Tsai HL, et al. Relationship of donor age and relationship to outcomes of haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2021;5(5):1360-8. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003922.
17. Nagler A, Labopin M, Swoboda R, et al. Young (<35 years) haploidentical versus old (≥35 years) mismatched unrelated donors and vice versa for allogeneic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(11):1552-62. doi: 10.1038/s41409-024-02400-5.
18. Marcoux C, Marin D, Ramdial J, et al. Younger haploidentical donor versus older matched unrelated donor for patients with AML/MDS. *Am J Hematol.* 2023;98(5):712-9. doi: 10.1002/ajh.26870.
19. Mehta RS, Marin D, Alousi A, et al. Haploidentical vs matched unrelated donors for patients with ALL: donor age matters more than donor type. *Blood Adv.* 2023;7(8):1594-603. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009240.
20. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood.* 2014;124(6):843-50. doi: 10.1182/blood-2014-03-563130.
21. Canaani J, Savani BN, Labopin M, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2018;93(2):246-53. doi: 10.1002/ajh.24963.
22. Ciurea SO, Shah MV, Saliba RM, et al. Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1232-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.09.005.
23. Zhang C, Chen XH, Zhang X, et al. Stem cell collection in unmanipulated HLA-haploidentical/mismatched related transplantation with combined granulocyte-colony stimulating factor-mobilised blood and bone marrow for patients with haematologic malignancies: the impact of donor characteristics and procedural settings. *Transfus Med.* 2010;20(3):169-77. doi: 10.1111/j.1365-3148.2010.00990.x.
24. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2488-98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.
25. Dzierzak-Mietla M, Markiewicz M, Siekiera U, et al. Occurrence and Impact of Minor Histocompatibility Antigens' Disparities on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched Sibling Donors. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:257086. doi: 10.1155/2012/257086.
26. Stern M, Brand R, de Witte T, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(10):2149-57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02374.x.
27. Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time--a report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(1):13-8.
28. McCurdy SR, Zhang MJ, St Martin A, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2018;2(3):299-307. doi: 10.1182/bloodadvances.2017014829.
29. van Rood JJ, Zhang L, van Leeuwen A, et al. Neonatal tolerance revisited. *Immunol Lett.* 1989;21(1):51-4. doi: 10.1016/0165-2478(89)90011-4.

30. Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, et al. Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life. *Science*. 1988;241(4874):1815-7. doi: 10.1126/science.3051377.
31. van Rood JJ, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002;99(5):1572-7. doi: 10.1182/blood.v99.5.1572.
32. Tang FF, Zhao XY, Huo MR, et al. Comparison of the clinical outcomes between NIMA-mismatched and NIPA-mismatched haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(11):2723-31. doi: 10.1038/s41409-021-01382-y.
33. Molitor ML, Burlingham WJ. Immunobiology of exposure to non-inherited maternal antigens. *Front Biosci*. 2007;12:3302-11. doi: 10.2741/2313.
34. Scholl S, Klink A, Mügge LO, et al. Safety and impact of donor-type red blood cell transfusion before allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation with major ABO mismatch. *Transfusion*. 2005;45(10):1676-83. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00578.x.
35. Canaani J, Savani BN, Labopin M, et al. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2017;102(6):1066-74. doi: 10.3324/haematol.2016.160804.
36. Ljungman P, Brand R, Hoek J, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):473-81. doi: 10.1093/cid/ciu364.
37. Khimani F, Ranspach P, Elmariam H, et al. Increased Infections and Delayed CD4(+) T Cell but Faster B Cell Immune Reconstitution after Post-Transplantation Cyclophosphamide Compared to Conventional GVHD Prophylaxis in Allogeneic Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(11):940-8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.07.023.
38. Atilla E, Atilla PA, Bozdağ SC, et al. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations. *Infection*. 2017;45(4):403-11. doi: 10.1007/s15010-017-1016-1.
39. Chorão P, Henriques M, Villalba M, et al. Cytomegalovirus Reactivations in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched and Haploidentical Donors with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(5):538.e1-e10. doi: 10.1016/j.jtct.2024.01.082.
40. Cesaro S, Crocchiolo R, Tridello G, et al. Comparable survival using a CMV-matched or a mismatched donor for CMV+ patients undergoing T-replete haplo-HSCT with PT-Cy for acute leukemia: a study of behalf of the infectious diseases and acute leukemia working parties of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):422-30. doi: 10.1038/s41409-017-0016-1.
41. Huang Y, Luo C, Wu G, et al. Effects of donor-specific antibodies on engraftment and long-term survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-A systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(5):544-51. doi: 10.1038/s41409-023-01932-6.
42. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):508-15. doi: 10.1038/bmt.2011.131.
43. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol*. 2015;8:84. doi: 10.1186/s13045-015-0182-9.

44. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(8):1392-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001.
45. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2009;88(8):1019-24. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b9d710.
46. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(20):4031-43. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004862.

ERİŞKİN HASTADA LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ: TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Aslı BOZDEMİR¹ - Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN²

GİRİŞ

Histiositozlar, nadir görülen, doku ve organlarda histiyositlerin birikimi ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Histiyosit; Yunanca “histos” (doku) ve “-cyte” (hücre) kelimelerinden türemiştir. Histiyositler, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreleri içeren, dokuya infiltre olan mononükleer fagositik hücrelerdir (1).

Histiositik neoplazmların sınıflandırılması, zaman içerisinde değişim göstermiştir. Histiosit Derneği'nin 2016 yılında revize ettiği sınıflamada, hastalıklar beş gruba ayrılmıştır (Tablo 1) (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 5. baskı sınıflamasında ise; dendritik hücre ve histiositik neoplazmlar, ortak miyeloid kökenleri temel alınarak üç ana grupta değerlendirilmiştir (Tablo 2) (2).

¹ Arş. Gör., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., draslibozdemir@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-3886-8900

² Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Hematoloji BD., drgulsumakgun@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2073-1949

SONUÇ

Erişkin yaşta ortaya çıkan santral DI olgularında altta yatan infiltratif ve neoplastik süreçler dikkatle araştırılmalıdır. Hipotalamo-hipofizer bölgede infundibular kalınlaşması ve posterior pituitar hiperintensite kaybı gibi radyolojik bulgular, özellikle LCH açısından uyarıcı olabilir. Hipotalamo-hipofizer tutulum varlığında sistemik görüntüleme ve ektrakraniyal lezyon araştırmasının tanıya ulaşmada kritik rol oynadığı görülmektedir. Kladribin bazlı sistemik tedavi ile belirgin metabolik ve radyolojik yanıt elde edilmesine rağmen, DI bulgularının kalıcı olması, nörohipofizer hasarın geri dönüşsüz olabileceğini desteklemektedir. Erken tanı ve uygun sistemik tedavi ile belirgin radyolojik ve metabolik yanıt elde edilebilmekle birlikte, endokrin sekeller uzun dönem izlem gerektirebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sconocchia T, Foßelteder J, Sconocchia G, Reinisch A. Langerhans cell histiocytosis: current advances in molecular pathogenesis. *Front Immunol*. 2023;14(October):1–13.
2. Koh KN, Yoon SH, Kang SH, Kim H, Im HJ. Advancements in the understanding and management of histiocytic neoplasms. *Blood Res* [Internet]. 2024;59(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s44313-024-00022-w>
3. Li X, Wang Y, Liu Q, Zeng Q, Fu H, He J, et al. A rare imaging presentation with multisystemic clinicopathological features of Langerhans cell histiocytosis: Case report and literature review. *Med (United States)*. 2023;102(35):E34881.
4. McKinney RA, Wang G. Langerhans Cell Histiocytosis and Other Histiocytic Lesions. *Head Neck Pathol*. 2025;19(1).
5. Tillotson CV, Reynolds SB, Patel BC. Langerhans Hücreli Histiyoitoz. [Ocak 2026C<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430885>
6. Choi J, Lee HR, Ohn JH, Moon MK, Park J, Lee SJ, et al. Adult Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis Presenting with Central Diabetes Insipidus Successfully Treated with Chemotherapy. 2014;394–9.
7. Montefusco L, Harari S, Elia D, Rossi A, Specchia C, Torre O, et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. 2026;51(May 2018):61–7.
8. Chauhan A, Ahmed A, Avula S, Rabe K, Estrada A. Pituitary Involvement in Langerhans Cell Histiocytosis : A Challenging Case Case Presentation Initial encounter. 2024;16(7):1–6.

İYİLEŞMEYEN STRES KIRIĞI İLE PREZENTE OLAN ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI: NADİR BİR HİSTİYOSİTOZ OLGUSU

Burak DURLUDAĞ¹

GİRİŞ

Histiyosit terimi, makrofaj veya dendritik hücre soyundan köken alan hücreleri tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. Histiyositozlar ise bir veya daha fazla organın histiyosit infiltrasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır (1). Geçmişte histiyositozlar; Sınıf I (Langerhans hücreli histiyositoz (LHH)), Sınıf II (non-Langerhans hücreli histiyositoz) ve Sınıf III (malign histiyositik hastalıklar) olarak sınıflandırılmıştır. 2016 yılında Histiyosit Derneği'nin yayınladığı Histiyositoz sınıflamasında hücresel köken, klinik özellikler ve moleküler patoloji temel alınarak daha güncel bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamada histiyositik hastalıklar L, C, M, R ve H grupları altında toplanmakta olup Erdheim-Chester hastalığı (ECH) L grubunda yer almıştır (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Histiositoz sınıflaması, LHH Langerhans hücreli histiositoz, ECH: Erdheim Chester Hastalığı

Grup	Hastalıklar
L grubu	Langerhans ile ilişkili hastalıklar (LHH, ECH, mixed LHH/ECH vb.)
C grubu	Kutanöz ve mukokutanöz histiyositozlar
M grubu	Malign histiyositozlar
R grubu	Rosai-Dorfman hastalığı ve ilişkili bozukluklar
H grubu	Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) ve makrofaj aktivasyon sendromu

¹ Uzm. Dr., Erzurum Şehir Hastanesi, dumludagburak@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-8022-0016

SONUÇ

İyileşmeyen stres kırığı ile başvuran genç erişkin bir hastada Erdheim-Chester hastalığı tanısına ulaşılması, bu nadir histiyoitik neoplazinin alışılmadık klinik prezentasyonlarını göstermesi açısından dikkat çekicidir. Özellikle uzun kemiklerde bilateral ve simetrik tutulumun varlığında, köpüksü histiyoit infiltrasyonu ile uyumlu histopatolojik bulgular saptandığında Erdheim-Chester hastalığı akla getirilmelidir. Erken tanı, moleküler karakterizasyon ve uygun hedefe yönelik tedavilerin uygulanması hastaların prognozu ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin iyileşme sağlayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kulkarni AM, Gayam PKR, Aranjani JM. Advances in Understanding and Management of Erdheim-Chester Disease. *Life Sciences*. 2024;348:122692.
2. Aswani Y, Patel A, Zhan X, Ansari S, Marcelino LG, Aswani N, et al. Imaging in Erdheim-Chester Disease. *Radiographics*. 2024;44(9):e240011. doi:10.1148/rq.240011.
3. Giardino FR, Cuomo R, Pozzi M, Marcaccini G, Bacchini S, El Araby MM, et al. Erdheim-Chester Disease of the Breast: First Review and First Case of Isolated Severe Gynecomastia. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1239. doi:10.3390/diagnostics13071239.
4. Modesto V, Tedeschi AP, Modesto LC, Modesto JC, Arruda Modesto VRD. Systemic Erdheim-Chester disease. *Rev Med Chil*. 2025;153(5):389-391. doi:10.4067/S0034-98872025000500389.
5. Qazi MS, Ahmad A, Mukhtiar M, et al. Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease and their management: A scoping review. *Medicine*. 2025;104(12):e41932.
6. Haque A, Pérez CA, Reddy TA, Gupta RK. Erdheim-Chester disease with isolated CNS involvement: a systematic review of the literature. *Neurol Int*. 2022;14(3):716-726. doi:10.3390/neurolint14030060.
7. Aziz SN, Proano L, Cruz C, Tenemaza MG, Monteros G, Hassen G, et al. Vemurafenib in the treatment of Erdheim Chester disease: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(6):e25935. doi:10.7759/cureus.25935.
8. Gulyás A, Pinczés LI, Mátyus J, Végh E, Bedekovics J, Tóth J, et al. Case report: Targeted treatment strategies for Erdheim-Chester disease. *Front Oncol*. 2024;14:1305518. doi:10.3389/fonc.2024.1305518.

TP53 MUTASYONLU KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ: BİR OLGU SUNUMU

Damla ORTABOZ¹

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgunlaşmış CD5 pozitif B lenfositlerinin başta kemik iliği, periferik kan, lenf düğümleri ve dalak olmak üzere çeşitli organlarda klonal olarak çoğalmasıyla ortaya çıkan, yavaş ilerleyici seyirli bir lenfoproliferatif hastalıktır (1). Batı toplumlarında erişkinlerde görülen lösemiler arasında en yüksek insidansa sahip olan bu hastalık, ileri yaşla birlikte belirgin biçimde artan bir sıklık göstermektedir; tanı anında hastaların yaş ortalaması yaklaşık 70 olup erkek cinsiyette kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir (2).

Moleküler genetik alanındaki son dönem gelişmeler, hastalığın seyrinin yalnızca geleneksel klinik evreleme sistemleriyle öngörülemediğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda TP53 gen mutasyonu, 17p kromozom kolunun delesyonu [del(17p)], immünoglobulin ağır zincir değişken bölge (IGHV) genlerinin mutasyon durumu ve kompleks karyotip varlığı, hastalığın prognozunu belirleyen başlıca moleküler parametreler olarak öne çıkmaktadır (3). Güncel uluslararası kılavuzlar, TP53 mutasyonu taşıyan hastalarda fludarabin içeren kemoterapi rejimlerinin yetersiz kaldığını bildirmekte; bu nedenle günümüzde Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri ile B-hücreli lenfoma-2 (BCL-2) inhibitörlerine dayanan hedefe yönelik ajanlar bu hasta grubunda tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir (4).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, waterdrop1507@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5913-5792

TARTIŞMA

TP53 geninde meydana gelen mutasyonlar, hücrenin DNA hasarına verdiği yanıtı düzenleyen mekanizmaları bozarak KLL seyrinde en güçlü olumsuz prognostik göstergelerden birini oluşturur (6, 7). Bu genetik değişikliği taşıyan hastalarda purin analogu içeren klasik kemoterapi protokollerine yanıt oranları sınırlı kalmakta, elde edilen remisyonlar da genellikle kısa sürmektedir (7-9). Bu nedenle son yıllarda TP53 disfonksiyonu bulunan hasta grubunda BTK inhibitörleri ile BCL-2 inhibitörleri tedavinin temel taşı konumuna gelmiştir (10, 11).

BTK inhibitörlerinin etki mekanizması, B hücre reseptörü üzerinden iletilen sinyal yolağını bloke ederek klonal hücre çoğalmasını durdurmaya dayanır; bu sayede özellikle yüksek riskli hasta grubunda progresyonsuz sağkalımda anlamlı uzama sağlanmaktadır (12). Sunulan olguda dikkat çekici bir nokta, tedavinin erken evresinde ortaya çıkan lenfositöz artışının hastalık ilerlemesiyle karıştırılmaması gerektiğidir; bu bulgu literatürde tanımlanan redistribüsyon lenfositozu tablosuyla uyumludur (13, 14).

SONUÇ

TP53 mutasyonu taşıyan KLL hastalarında tedavi planlaması, geleneksel kemoterapi protokolleri yerine hedefe yönelik ajanlar esas alınarak yapılmalıdır. Günümüzde moleküler risk profili, klasik klinik evreleme sistemlerinin önüne geçmiş durumdadır (14). Sunulan olgu, KLL tedavisinde kişiye özgü ve biyolojik özelliklere dayalı yaklaşımın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1679-1705. doi:10.1002/ajh.26367.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, ve ark. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019.
3. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SE, Bociek G, ve ark. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(3):175-204. doi:10.6004/jnccn.2024.0018.
4. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment—from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(8):510-527. doi:10.1038/s41571-018-0037-8.

5. Schiattone L, Ghia P, Scarfò L. The evolving treatment landscape of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(6):568-573. doi:10.1097/CCO.0000000000000585.
6. Molica S, Tam C, Allsup D, Polliack A. Targeting TP53 disruption in chronic lymphocytic leukemia: Current strategies and future directions. *Hematol Oncol.* 2024;42(1):e3238. doi:10.1002/hon.3238.
7. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, ve ark. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1513257.
8. Wiśniewski K, Puła B. A Review of Resistance Mechanisms to Bruton's Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5246. doi:10.3390/ijms25105246.
9. Trbusek M, Malcikova J. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia. In: *Adv Exp Med Biol.* 2013;792:109-131. doi:10.1007/978-1-4614-8051-8_5.
10. Deeks ED. Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs.* 2017;77(2):225-236. doi:10.1007/s40265-017-0695-3.
11. Jain N, Eyre TA, Winfree KB, Bhandari NR, Khanal M, Sugihara T, ve ark. Real-world outcomes after discontinuation of covalent BTK inhibitor-based therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2025;66(8):1400-1412. doi:10.1080/10428194.2025.2482132.
12. Sánchez Suárez MDM, Martín Roldán A, Alarcón-Payer C, Rodríguez-Gil MÁ, Poquet-Jornet JE, Puerta Puerta JM, ve ark. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Personalized Medicine Era. *Pharmaceutics.* 2024;16(1):55. doi:10.3390/pharmaceutics16010055.
13. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am J Hematol.* 2025;100(3):450-480. doi:10.1002/ajh.27546.
14. Fresa A, Innocenti I, Tomasso A, Stirparo L, Mosca A, Iadevaia F, ve ark. Treatment Sequencing in Chronic Lymphocytic Leukemia in 2024: Where We Are and Where We Are Headed. *Cancers (Basel).* 2024;16(11):2011. doi:10.3390/cancers16112011.

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ VE SİTOPENİ İLE BAŞVURAN HASTADA TANISAL YOLCULUK: VEXAS SENDROMU

Salih Sertaç DURUSOY¹

GİRİŞ

VEXAS sendromu, erişkin yaşta başlayan sistemik inflamasyon ile hematolojik anormalliklerin birlikte görüldüğü, son yıllarda tanımlanmış prototipik bir hematoinflamatuvar hastalıktır. Adı; vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic kelimelerinin baş harflerinden oluşur ve hastalığın temel özelliklerini yansıtır. Sendrom, X kromozomu üzerinde yer alan UBA1 genindeki somatik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Bu nedenle olguların büyük çoğunluğu ileri yaş erkek hastalardan oluşur.

Klinik tablo oldukça heterojendir. Hastalarda tekrarlayan ateş, kilo kaybı, kondrit, kutanöz inflamatuvar lezyonlar, pulmoner tutulum, vaskülit benzeri bulgular, venöz tromboz ve belirgin akut faz yüksekliği görülebilir. Hematolojik açıdan ise anemi, trombositopeni, makrositoz, kemik iliğinde miyeloid ve eritroid prekürsörlerde vakuolizasyon ve miyelodisplastik sendromu taklit eden bulgular ön plandadır. Bu geniş klinik spektrum nedeniyle VEXAS sendromu, enfeksiyon hastalıkları, romatoloji ve hematoloji pratiğinin kesişiminde yer alan tanısal açıdan zorlayıcı bir tablodur (1,2).

Bu bölümde, nedeni bilinmeyen ateş, sitopeni, belirgin akut faz yüksekliği ve çok sistemli inflamatuvar bulgularla başvuran 57 yaşındaki erkek hastanın tanısal yolculuğu sunulmaktadır.

¹ Uzm. Dr., Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ssdurusoy@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3577-6330

KAYNAKLAR

1. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, et al. VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024 Jan;20(1):47-56. doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004.
2. Zhang Y, Dong X, Wang H. VEXAS Syndrome-Review. *Glob Med Genet*. 2023 Jul 10;10(3):133-143. doi: 10.1055/s-0043-1770958.
3. Koster MJ, Lasho TL, Olteanu H, et al. VEXAS syndrome: Clinical, hematologic features and a practical approach to diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2024 Feb;99(2):284-299. doi: 10.1002/ajh.27156.
4. Nakajima H, Kunimoto H. VEXAS syndrome. *Int J Hematol*. 2025 Sep;122(3):341-350. doi: 10.1007/s12185-024-03799-9.
5. Groarke EM, Turturice B, Patel BA, et al. VEXAS syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, clinical spectrum, and therapeutic strategies. *Lancet*. 2026 Feb 7;407(10528):637-648. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02164-6.
6. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455.
7. Khitri MY, Hadjadj J, Mekinian A, et al. VEXAS syndrome: An update. *Joint Bone Spine*. 2024 Jul;91(4):105700. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105700.
8. Alqatari S, Alqunais AA, Alali SM, et al. VEXAS Syndrome: A Comprehensive Review of Current Therapeutic Strategies and Emerging Treatments. *J Clin Med*. 2024 Nov 19;13(22):6970. doi: 10.3390/jcm13226970.
9. Kosmider O, Possémé C, Templé M, et al. VEXAS syndrome is characterized by inflammatory activation and monocyte dysregulation. *Nat Commun*. 2024 Jan 30;15(1):910. doi: 10.1038/s41467-024-44811-4.
10. Gutierrez-Rodrigues F, Kusne Y, Fernandez J, et al. Spectrum of clonal hematopoiesis in VEXAS syndrome. *Blood*. 2023 Jul 20;142(3):244-259. doi: 10.1182/blood.2022018774. PMID: 37084382; PMCID: PMC10375269.